



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

**KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME SONRASI ASPİRİN
DİRENCİNİN GREFT TIKANMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Sinan ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2009



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

**KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME SONRASI ASPİRİN
DİRENCİNİN GREFT TIKANMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Sinan ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman Akın SERDAR

BURSA-2009

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Türkçe özet	ii
İngilizce özet	iv
Giriş	1
Gereç ve yöntem	20
Bulgular	26
Tartışma ve sonuç	33
Kaynaklar	39
Ekler	45
Ek-1: Kısaltmalar	45
Teşekkür	47
Özgeçmiş	48

ÖZET

Koroner arter hastalığında (KAH) doğru endikasyonlarla yapılan cerrahi tedavinin yaşam kalitesini düzelttiği, yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. Septomatik KAH tedavisinde koroner bypass cerrahisi 1958'den bu yana önemli aşamalar kaydetmiştir fakat bypass greftlerinin yıllar içerisinde tıkanması halen sorun oluşturmaktadır. Bypass sonrası sekonder korunmada aspirin en yaygın kullanılan antitrombotik ilaçtır. Aspirin kullanılmasına rağmen tıkaçıcı vasküler olayların ortaya çıkması ve laboratuvar araştırmalarında trombosit fonksiyonlarının, aspirine normal cevap verenlere göre yeterince inhibe edilmediğinin gösterilmesi "aspirin direnci" olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda koroner bypass uygulanmış olan hastalarda Multiplate marka impedans agregometri cihazı ile aspirin direnci değerlendirildi.

Çalışmamıza daha önce koroner bypass yapılan, en az 10 gün süreyle 100 mg ve daha fazla aspirin kullanan, endikasyon dahilinde koroner anjiyografi yapılmış 50 hasta dahil edildi.

Bypass grefti tıkalı olanlar ile açık olanlar, aspirine dirençli olanlar ile duyarlı olanlar ayrı ayrı karşılaştırıldı. Bu hastalardan 22'sinde en az bir bypass damarı tıkalı, 28'inde ise bypass damarları açıktı. Tüm grup aspirine yanıt bakımından değerlendirildiğinde 50 hastanın 11'inde (%22) aspirin direnci saptandı.

Gruplar ayrı ayrı olarak ele alındığında bypass damarı tıkalı olanlarda 7 hastada (%32), bypass damarı açık olan 4 hastada (%14) aspirin direnci saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,141$), bunun da örneklem büyüklüğünün yetersiz oluşuna bağlı olduğu düşünüldü. Çalışmaya alınan hastalarda 84'ü safen, 46'sı LİMA olmak üzere toplam 130 greft mevcuttu. Aspirin direnci olan grupta 34 greftin 11'i (%32), Aspirin duyarlı olan grupta 96 greftin 18'i (%18,7) tıkalı olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$).

Aspirine dirençli olan grupla aspirine duyarlı olan grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet,

hiperlipidemi, vücut kitle indeksi, kolesterol değerleri, eritrosit ve trombosit sayısı gibi özellikler ve bypass sonrası geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama trombosit hacmi ($p=0,046$) aspirin dirençli grupta anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Aspirin direnci olanlar kullandıkları aspirin dozu (100 mg ve 300 mg) açısından karşılaştırıldıklarında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,489$).

Sonuç olarak aspirin direncinin bypass grefti tıkanmasına neden olabileceği düşünüldü. Koroner bypasslı hastaların takibinde aspirin cevabının yeterliliğinin impedans agregometri cihazı ile kısa sürede değerlendirilip tedavinin bu sonuçlara göre düzenlenebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Koroner bypass, aspirin direnci, impedans agregometri.

SUMMARY

The Effect of Aspirin Resistance on Graft Occlusion after Coronary Artery Bypass Grafting

It is known that surgical treatment of coronary artery disease in right indications makes the quality of life better and prolongs the survey. There has been an important progression in the surgical treatment of symptomatic coronary artery disease since 1958 but occlusion of coronary grafts in years is still an important problem. Aspirin is the most commonly used anti-thrombotic drug in the secondary prevention after coronary by-pass surgery. Aspirin resistance is defined as occurrence of obstructive vascular events although usage of aspirin and demonstration of less inhibition of thrombocyte functions compared with normal responders to inhibitory effect of aspirin in laboratory examinations. In our study, aspirin resistance in patients who has undergone coronary bypass surgery is evaluated with empedance aggregometry machine of multiplate trademark.

In our study, 50 patients who has undergone coronary angiographic examination and who has previous history of coronary by-pass surgery together with aspirin treatment of 100 mg or higher of at least ten days are included.

Patients with patent or occluded coronary grafts and patients with or without aspirin resistance are compared seperately. Coronary grafts were patent in 28 patients and at least one coronary graft was occluded in 22 patients. In the evaluation of whole group, aspirin resistance has been found in 11 (22%) patients.

When the groups are evaluated seperately, aspirin resistance has been found in 7 (32%) patients with occluded coronary grafts and in 4 (14%) patients with patent coronary grafts. The difference was not istatistically important ($p=0,141$) and inadequate number of sample is considered to be reason of it. There were totally 130 coronary grafts, 84 of them were

saphenous and 46 of them were LIMA. 11 (32%) of 34 coronary grafts in aspirin resistance group and 18 (18,7%) of 96 coronary grafts in aspirin sensitive group have been found occluded and the difference between groups was statistically important ($p=0,044$).

There was no statistically important difference between aspirin sensitive and resistance groups in terms of age, sex, smoking, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, body mass index, cholesterol levels, number of thrombocyte and erythrocyte, time after coronary by-pass surgery. Mean platelet volume was higher in aspirin resistance group in an statistically important manner ($p=0,046$). There were no statistically important difference between groups when patients in the aspirin resistance group has been divided according to dosage of aspirin (100 mg versus 300 mg) ($p=0,489$).

As a result, it has been thought that aspirin resistance may lead to coronary graft occlusion. In the follow up of patients with coronary by-pass surgery, treatment may be rearranged in case of aspirin resistance detected with impedance aggregometry device.

Key words: Coronary by-pass, aspirin resistance, impedance aggregometry.

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH); hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), inme, aritmiler, konjestif kalp yetersizliği, romatizmal kalp hastalığı, romatizmal olmayan kalp kapak hastalığını içerir. 21. Yüzyılın başlangıcında gelişmiş ülkelerde ölümlerin yaklaşık yarısı ve gelişmekte olan ülkelerde ise %25'inden KVH'lar sorumludur. Koroner arter hastalığı ise kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olan ölümlerin yarısını oluşturmaktadır (1). 2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO, World Health Organization), yayınladığı rapora göre kardiyovasküler hastalıkların 2020 yılına gelindiğinde tüm dünyada yılda 25 milyon ölüme neden olacağı ve KAH'nın ise dünyada bir numaralı ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir (2). Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin 1990 yılında başlattığı TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde erişkin nüfusta KAH prevalansı %3,8'dir. Ancak 60-69 yaşları arasında bu prevalansın %14'ü aştığı görülmektedir. Buna göre ülkemizde 2010 yılında KAH sayısının 3,4 milyon olacağı öngörülmektedir. Yine Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmenin tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (3).

Koroner arter hastalığının toplumda bu derece sık görülmesi bu hastalıktan korunma ve hastalığın tedavisine yönelik birçok çalışmanın yapılmasına sebep olmuştur. KAH'nın risk faktörleri ilk kez 1948 yılında Framingham Kalp Çalışması'nda (Framingham Heart Study) belirlenmiş ve daha sonra çok sayıda araştırmada doğrulanmıştır. Bu risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü gibi modifiye edilemeyen faktörler olduğu gibi yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol düzeyleri, hipertansiyon, diyabet ve sigara içiciliği gibi modifiye edilebilir faktörler vardır. Bunun yanı sıra obezite, düzenli egzersiz yapmamak ve stres gibi faktörlerde minör risk faktörleri olarak ortaya konmuştur. Son 10 yılda yapılan çalışmalarda KAH saptanan hastaların bir kısmında klasik risk faktörleri olmadığı tespiti üzerine yeni araştırmalarla akut faz reaktanı olan hs-CRP (high sensitive C-reactive protein), interlekin-6, fibrinojen, fibrin ve D-dimer seviyelerinin

yüksek olmasının, yüksek homosistein, serum amiloid A ve lipoprotein (a) seviyesinin de ateroskleroz için risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur (4). Bunun yanında inflamatuvar belirteçler olan P-selektin, interselüler adezyon molekülü (SI-CAM-1), mediatör CD40 ligandı gibi bazı hücre adezyon moleküllerinin çözünebilir formları, artmış PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü-1) seviyesi ve miyeloperoksidaz gibi lökosit aktivasyon belirteçlerinin de aterotromboz riskini belirlemede umut verici olduğu düşünülmektedir (5). Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH'nın önlenmesi (primer korunma) ve belirlenmiş KAH olan kişilerde tekrarlayan kardiyovasküler olayların önlenmesi (sekonder korunma) için gereklidir.

Koroner Arter Hastalığında Cerrahi Tedavi

Koroner arter hastalığında doğru endikasyonlarla yapılan cerrahi tedavinin yaşam kalitesini düzelttiği, yaşam süresini uzattığı 1984 yılında "Coronary Artery Surgery Study (CASS) ve 1988 yılında European Coronary Surgery Study (ECSS) çalışmaları ile ortaya konmuştur (6, 7). Medikal tedaviye karşı cerrahi tedaviyi karşılaştıran randomize klinik çalışmaların bir gözden geçirilmesinde sol ana koroner hastalarının bypass operasyonundan sonra 0,6 yıl daha uzun yaşadığı, yaşam beklentisinin 3 damarı tutan hastalıkta 0,5 yılı, bir veya 2 damarı tutan hastalıkta 0,16 yılı aşkın uzayabildiği saptanmıştır. Yaşam uzaması yalnızca izlemin ilk on yılına göre hesaplanmıştır (8). Semptomatik KAH için medikal tedavinin mi yoksa perkutan koroner girişim (PKG) veya bypass ile koroner revaskülarizasyonun mu hasta için daha iyi prognoz sağlayacağına karar verilmelidir. Bu kararın verilmesinde;

1. Hastanın genel durumu, komorbid durumları ve kişisel tercihleri
2. Koroner anatomi, lezyon sayısı, lokalizasyonu ve morfolojisi, total oklüzyon varlığı
3. Sol ventrikül fonksiyonu önemlidir.

Koroner Arter Bypass Operasyonu İçin Kullanılan Greftler

İlk olarak 1951'de Vineberg'in internal torasik arteri (İTA) insan miyokardı içine implante etmesi ile birlikte KAH'nın cerrahi tedavisi başlamıştır (9).

1961'de Kolesov ilk defa internal mammariyal arteri (İMA) kullanılarak yapılan koroner bypass ameliyatını gerçekleştirmiştir (10).

Michael De Bakey ve Edward Garret 1964 yılında bir seri hastada sol ön inen (LAD) koroner artere yaptıkları endarterektomi esnasında benzer bir uygulama ile ilk aort-koroner safen bypass operasyonunu gerçekleştirmiştir (11).

Daha sonraki dönemde Mason Jones'un insanda ilk koroner anjiyografiyi uygulamasıyla koroner arter hastalıklarının tedavisinde önemli bir gelişme sağlanmıştır. Sones ve Rene Favaloro ise oluşturdukları ekiple aort koroner safen ven interpozisyonunun birden fazla koroner damarda uygulanabilen, başarılı ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermişlerdir (12).

1. Ven Greftleri

Safen ven, ven greftleri içerisinde en yaygın kullanılan greftir. Beş yıllık açık kalma oranları LAD pozisyonunda %80'lerde, diğer damarlarda %60'lar düzeyindedir. Bunun yanı sıra kol venleri de zorda kalırsa kullanılabilir (13).

Venler histolojik yapılarından dolayı arterlerden farklı özelliklere sahiptirler. Bu farklılık ven duvarının sistemik basınca arter duvarı kadar dayanıklı olmaması, sistemik dolaşımdan venlere lipid geri alınımı, venlerde lipid sentezinin daha aktif olması ve lipid yıkım hızının daha yavaş olması şeklinde özetlenebilir. Bu özellikler venlerde intimal hiperplazi ve aterosklerozun daha hızlı gelişimine yol açar.

Ven greftlerinin %10-15'i ilk bir ay içerisinde tıkanmaktadır. Bir yıl içerisinde ise bu oran %5-10 oranında daha artış göstermektedir. İlk bir yıl içerisindeki stenozlarda distal anastomozdaki teknik hata, greftin kısa olması ve buna bağlı anastomoz hattında oluşan gerilim, greft hazırlanırken oluşan

endotel hasarı, bypassa bağlı gelişen trombosit aktivasyonu ve hiperkoagulabilite önemli rol oynar (14).

İlk bir yıldan sonra fibröz intimal hiperplazi greft stenozlarında en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum ameliyat sonrası 6 hafta içinde başlamasına rağmen tablo ilk bir yıldan sonra belirgin hale gelir. 1 ila 5 yıl arasındaki dönem ven greftleri açısından altın dönem olarak adlandırılır. Bu dönemde %2-3 oranında stenoz görülür. Beş yıldan sonra, ven greftleri yılda %5 oranında stenoza uğrar ve bu dönemde ana patoloji ateroskleroz olarak karşımıza çıkar. Bu oranlar dikkate alındığında ven greftlerinin yaklaşık %50'si on yıl içerisinde stenoza uğramaktadır. Ven grefti stenozunu önlemek için erken dönemde antiplatelet tedaviye başlanmalı ve hiperlipidemi agresif olarak tedavi edilmelidir (10, 15)

2. Arteriyel Greftler

a. İnternal Mammariyal (Torasik) Arter

Internal mammariyal arter (IMA) en sık kullanılan, uzun dönem sonuçları en iyi bilinen arteriyel greft'tir. Hem survi hem de semptomların kontrol altına alınmasında ven greftlerine üstünlüğü yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (16).

İnternal mammariyal arter, diğer arterlerin histolojik yapısına benzer şekilde sağlam bir internal elastik laminaya sahiptir. Bu yapının üzerinde sub endotelial substrat, bazal lamina ve klasik arteriyel endotel yer alır. Bu histolojik yapı IMA'nın ateroskleroz gelişimine karşı dirençli olmasını sağlar (17).

Bir yıllık açık kalım (patensi) oranlarına bakıldığında sol IMA-LAD anastomozunda %92-97 arasında değişmektedir. Bu oran beş yılda %88-96, on yılda %88-93 arasında değişmektedir. Sağ ve sol IMA arasında LAD pozisyonunda önemli bir fark bulunmamaktadır. On yıldan sonra IMA stenozu çok nadir olarak karşımıza çıkmaktadır (18).

b. Radyal Arter

İlk defa 1974 yılında Carpentier tarafından kullanılan bu greft o yıllarda erken dönem sonuçlarının kötü olması nedeniyle terk edilmiş fakat son on yıl içerisinde açık kalma oranının sanılandan daha yüksek olduğu saptanarak

tüm dünyada yaygın olarak tekrar kullanıma girmiştir. Radyal arter histolojik yapısı nedeniyle spazma çok yatkındır. Bu nedenle ameliyat esnasında ve post operatif dönemde vazodilatör ajan kullanılmalıdır. Bu amaçla kalsiyum kanal blokerleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Açık kalma oranları bir yıl içerisinde yaklaşık %95, beş yılın sonunda ise %85'ler düzeyindedir (19).

c. Gastroepiploik Arter

Son yıllarda kullanım oranlarında düşme olmakla birlikte IMA ve radyal arterden sonra üçüncü tercihte kullanılan arteriyel grefttir. Kalbin inferior ve lateral duvarlarını revaskülarize etmek amacıyla kullanılır. Laporotomiye gereksinim duyulması ve spazma çok müsait olması diğer önemli dezavantajdır. Açık kalma oranları iki ila beş yıl için %70-90 arasındadır. Diğer kullanılan greftler arasında inferior epigastrik arter, splenik arter ve supskapular arteri sayabiliriz (20)

Ateroskleroz ve Aterotromboz

Koroner arter hastalığının en sık nedeni koroner aterosklerozdur. Bu endotel hücrelerinin, düz kas hücrelerinin, makrofajların, T lenfositlerin, trombositlerin rol aldığı kompleks bir süreçtir. Süreç endotel fonksiyon bozukluğu ile subintimal tabakadan geçen LDL kolesterol partiküllerinin bu tabakada birikmesi ve okside olarak inflamatuvar kaskadı tetiklemesiyle başlar. Ardından yağlı çizgilenme sonrası aterom plağı oluşur (21).

Aterom Komplikasyonu Olan Tromboz

Günümüzde vasküler kronik aterosklerozun akut alevlenmelerinde kritik mekanizmanın plak rüptürü ve tromboz olduğu bilinmektedir. Akut miyokard enfarktüsü olgularının üçte ikisi koroner damardaki aterosklerotik plağın fibröz kapsülün yırtılması sonrası gelişen tromboza bağlıdır. Başka bir mekanizma ise intimal yüzeydeki aşınma sonrası oluşan tromboz olup akut miyokard enfarktüsü olgularının ancak dörtte birinden sorumludur.

1. Plak Rüptürü ve Tromboz

T hücrelerinden kaynaklanan sitokin interferon gama düz kas hücrelerinin kollajen sentezini inhibe edebilmektedir, trombositin salgılanan

TGF- β ve PDGF ise kollajen sentezini artırmaktadır. Bu etkilerden dolayı fibröz kapsülün dayanıklılığı dinamik bir özellik göstermektedir. İntimadaki inflamatuvar yanıt kollajen sentezinde azalma ve kollajenaz etkisiyle yıkımında artmaya sebep olup fibröz kapsülün incilmesi ve plağın rüptürüne sebep olur. Histolojik incelemelerde rüptüre olan plağın fibröz kapsülünün ince olduğu kollajen üreten düz kas hücrelerinin azlığı kollajen yıkımına sebep olan proteinaz salgılayan makrofaj sayısında artış ve geniş bir lipid havuzunun varlığı dikkati çekmektedir. Akut miyokard enfarktüsü veya kararsız anjina insidansını azaltmada lipid düşürücü tedavinin başarısı lipid birikimi, enflamasyon ve plak trombojenitesini azaltmasına bağlıdır. Plak rüptüründe matriks kollajen ve elastinini parçalayabilen matriks metallo proteinazlarının da rol aldığı tespit edilmiştir (22).

2. Plak Erozyonu ve Tromboz

İleri evre plaklarda endotel kayıpları, bu bölgede tromboz ile sonuçlanan trombositlerin birikimine sebep olur.

Trombozun Ana Mekanizmaları

Trombozda görev alan temel hücre kemik iliğindeki mega karyositlerden kana salınan, ortalama 7-10 gün yaşam süresi olan trombositlerdir. Aterom plağı oluşumunun hemen her safhasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri görülebilir. Nükleusu olmadığından protein sentezi açısından kısıtlı kapasiteleri vardır. Öte yandan tromboz riskini önlemede PGI₂, NO ve karbonmonoksit sağlam damar endotelinden salgılanan, labil, antitrombotik özellikteki moleküllerdir.

Trombosit Adezyonu

Damar intimasının hasarlanması lokal olarak endotelin antitrombosit özelliklerini ortadan kaldırır ve trombojenik subendotelial maddelerin (örn. Kollajen) kan akımıyla temasına sebep olur. Trombosit adezyonu temel olarak von Willebrand Faktör (vWF) yardımı ile olur. Endotel hücreleri ve megakaryositlerden sentezlenebilen bir protein olup plazmada, subendotelial matrikste ve trombositlerde bulunur. vWF, trombosit yüzeyindeki glikoprotein

Ib (GP Ib) reseptörleri ile birleşir ve trombositleri subendotelyal moleküllere bağlayarak, vasküler hasar bölgesini örten, yapışık, tek katlı bir trombosit tabakası oluşmasına yol açar. Adezyon gösteren trombositler, bir sonraki aşamada trombosit membran reseptörlerine bağlanan mediyatörlerin etkisi ile aktive olurlar (23).

Trombosit Aktivasyonu

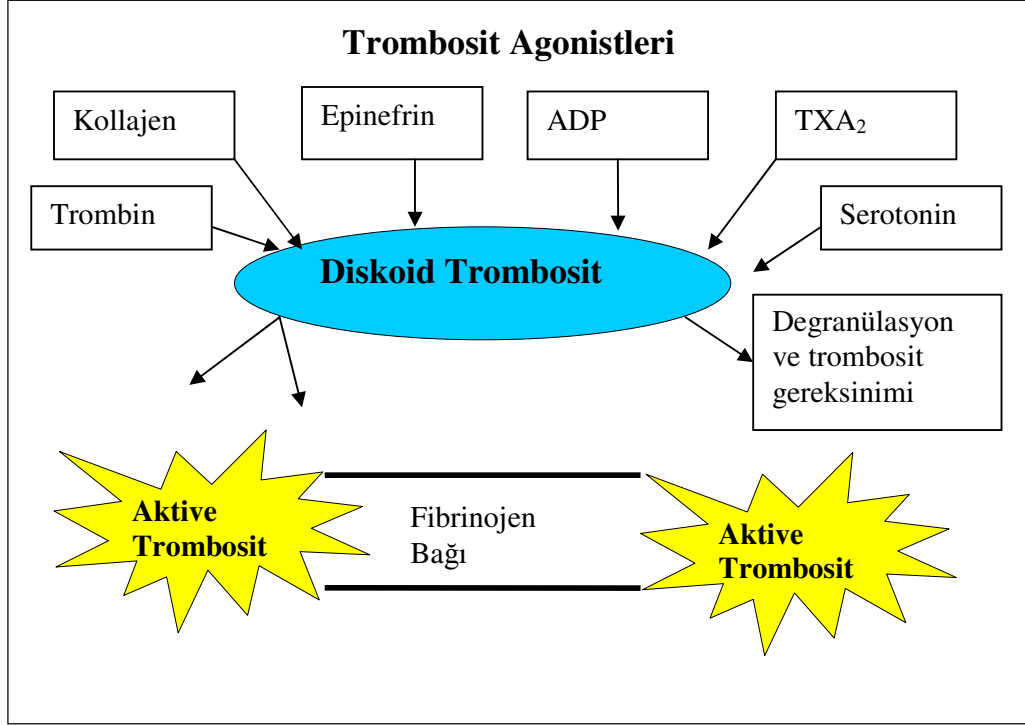
Trombositler, damar endoteline adezyon sonrasında plazmadaki humoral mediatörler (epinefrin, trombin), aktif hücrelerden salınan maddeler (ADP, serotonin) ve ekstraselüler matriks içerikleriyle (kollajen, vWF) aktive olurlar. Ardından aktive olmuş trombosit granüllerinden ADP, serotonin, adheziv proteinler (fibrinojen, vWF, trombospondin, fibronektin), büyüme faktörleri (trombosit ilişkili büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü- β) ve trombosit faktör 4 (PF 4, platelet factor 4) ve faktör V gibi prokoagülanlar salınır. Bu esnada potent trombosit aktivatörü ve vazokonstrüktör olan TXA2 de araşidonik asitten de novo sentez edilerek diğer mediatörlerle birlikte trombosit aktivasyonunu indükler. Bu sentez siklooksijenaz enzimiyle olup asetilsalisilik asit ile inhibe olmaktadır.

Agregasyon

Sözü geçen mediatörlerle birlikte ilave trombositler dolaşımdan damar yaralanması olan bölgeye toplanır. Agregasyon trombosit hücre yüzeyinde yaklaşık 50000 adet bulunan integrin protein kompleksi olan Gp IIb/IIIa'lar arasında fibrinojen ve vWF aracılığıyla köprü kurulmasıyla oluşur. Shear stresinin düşük olduğu (örn. Venöz dolaşımda) durumlarda fibrinojen köprü olarak rol alırken shear stresinin yüksek olduğu (arterde) ortamlarda ise vWF köprü olarak rol alır. Bu agregasyonun sonucu olarak da tıkaçıcı trombosit trombüsü oluşmaktadır (24).

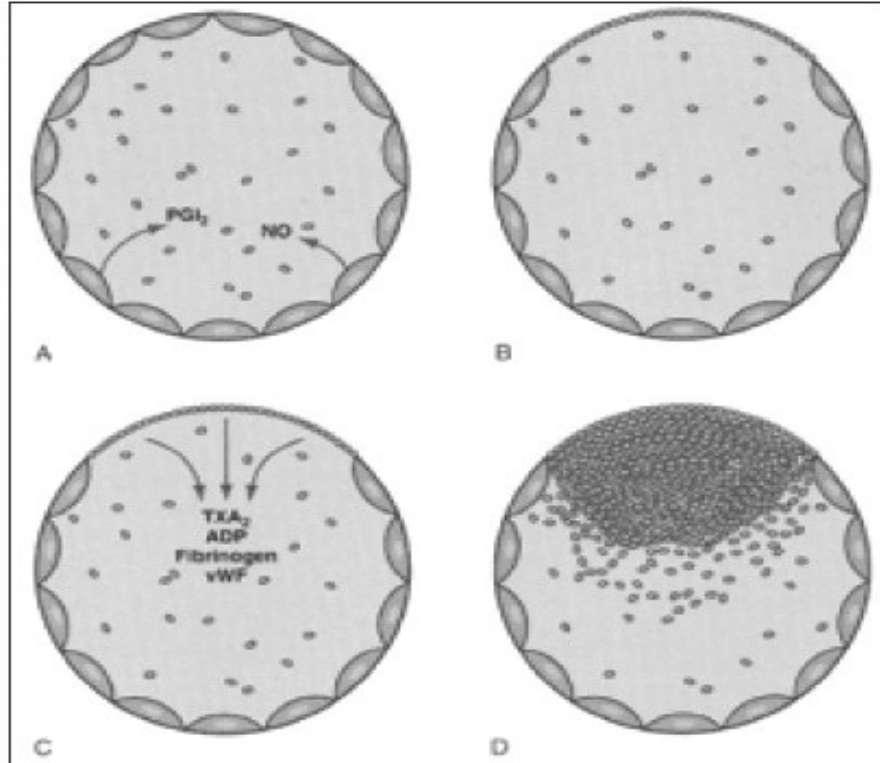
Bunun yanında aktive trombositler granüllerden sekrete edilen Faktör V ve Faktör IX'u bağlayıp, trombosit membranında pıhtılaşma kaskadını başlatırlar. Meydana gelen trombin fibrinojenden fibrin oluşturmanın yanında pozitif feedback ile trombosit aktivasyonuna sebep olur. Bu etkileşimle trombositlerden ve fibrinden oluşan sıkı ve hemostatik tıkaç oluşur (25).

Şekil-1'de trombosit agregasyonuna neden olan mediyatörler gösterilmiştir (26).



Şekil-1: Trombosit agregasyonu şeması.

Normalde canlı vasküler endotelden Prostaglandin I₂ (PGI₂), nitrik oksit (NO) ve karbonmonoksit (CO) salınarak trombosit inhibisyonu sağlanabilir (27). Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta bu maddelerin salınmasına neden olur. Aktifleşen trombositlerden salınan bu maddeler (TXA₂, ADP, fibrinojen, vWF gibi) diğer trombositlerin de vasküler hasar bölgesine gelmesine ve trombosit tıkaçı oluşumuna neden olurlar. Şekil-2'de trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu gösterilmiştir (26).



Şekil-2: Trombosit aktivasyonunun gelişim süreci. A: Normal şartlar altında, vasküler endotel hücreleri tek sıralı olup trombositleri inhibe eden PGI₂ ve NO gibi mediyatörler salgılanmaktadır. B: Vasküler hasar bölgesinde endotel hücrelerinin kaybı ve trombositlerin adezyonu görülmektedir. C: Adezyon gösteren trombositler aktive olarak trombosit granül içeriklerini serbestleştirirler (TXA₂, ADP, fibrinojen, vWF). D: Aktifleşen trombositlerden salgılanan maddeler diğer trombositlerin de hasar bölgesine gelmesini ve trombosit agregasyonunun başlamasını uyarırlar ve damarı tıkayabilecek trombosit pıhtısını meydana getirirler. (PGI₂): Prostaglandin I₂, (NO): Nitrik oksit, (CO): Karbonmonoksit, (TXA₂): Tromboksan A₂, (ADP): Adenozin difosfat, (vWF): Von Willebrand Faktör

Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenezde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın trombosit agregasyonunu arttırarak bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir. Yine de trombositlerin asıl etkisi, aterosklerozun bu evrelerinde değil, ilerlemiş lezyonun tehlikeli bir komplikasyonu olan trombüs oluşumundadır (28).

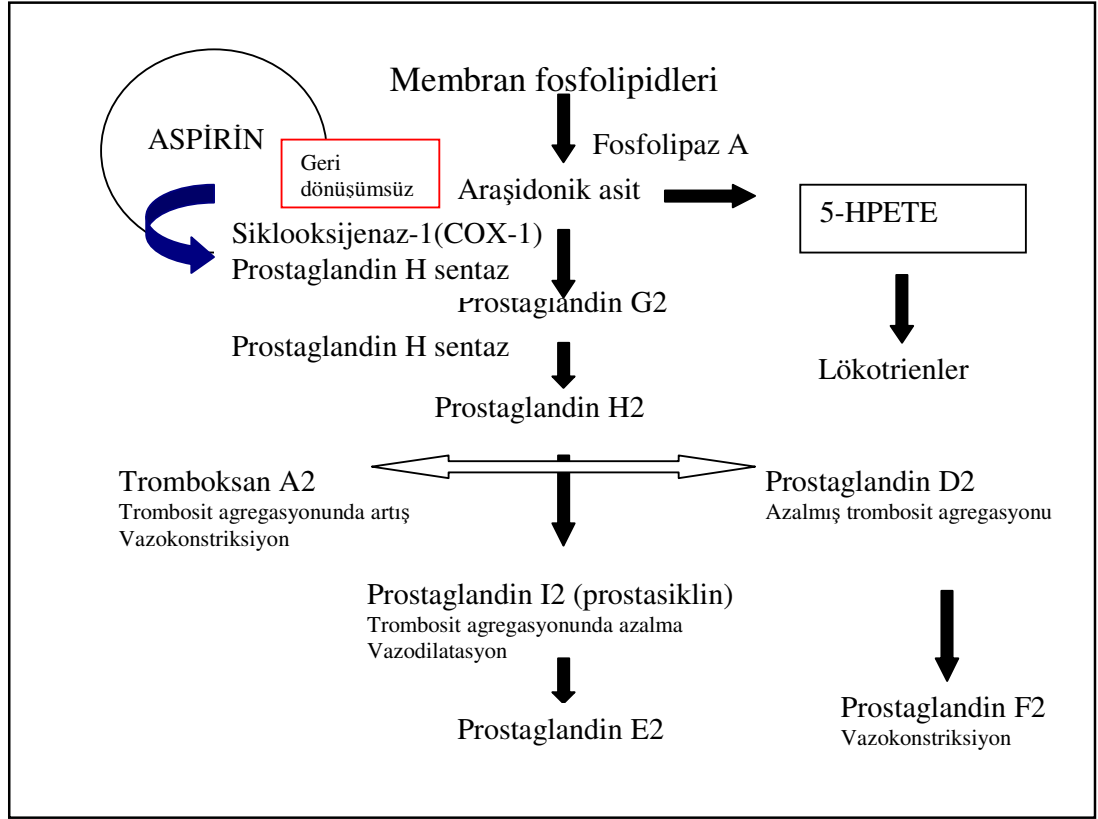
Antitrombosit Tedavide Aspirin

Trombosit agregasyonunun farklı aşamaları için farklı ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlar içerisinde COX inhibitörleri (örn. Asetilsalisilik asit, non steroid antiinflamatuvarlar), fosfodiesteraz inhibitörleri (örn. Dipiridamol), TXA2 sentaz inhibitörleri (örn. Dazoxiben), TXA2 reseptör blokerleri (örn. vapiprost) ve dual TXA2 sentaz/TXA2 reseptör inhibitörü (örn. Ridogrel), ADP reseptör blokeri olan Tienopiridinler (örn. Tiklopidin ve Klopidoğrel), Trombosit Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri (örn. Tirofiban, Absiksımab, Eptifibatide) bulunmaktadır (29). Bu ilaçlar içerisinde en fazla kullanılanı şüphesiz asetilsalisilik asittir (ASA).

Aspirin (asetil salisilik asit), aterotrombotik kardiyovasküler olayların önlenmesinde kullanılan güçlü bir antiagregandır. Etkinliği MI'da ve iskemik serebrovasküler hastalıkların primer ve sekonder korunmasında ispatlanmıştır. KKH (geçirilmiş MI, kararsız angina pektoris) ve serebrovasküler hastalığı olan olgular üzerinde yapılmış 145 randomize çalışmayı içine alan bir meta-analizde, 75 ila 300 mg/gün dozunda aspirin tedavisi altında ölümlü sonuçlanmayan MI riskinin %35, vasküler olay riskinde %18 azaldığı gözlenmiştir (30).

Etki Mekanizması

Trombositlerde araşidonik asit metabolizmasında COX ile meydana gelen esas ürün TXA2'dir. TXA2 pozitif geri besleme (feedback) şeklinde etki göstererek trombositlerin daha fazla aktive olmalarını sağlar. Damar endotelinde bulunan Prostaglandin (PGI2) ise vazodilatasyon ve trombosit aktivitesini azaltıcı etkisi vardır. Aspirin, Araşidonik asitten TXA2 sentezinde rol alan COX-1 enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Bu etkisini, COX-1'in peptid zincirinin 529. aminoasidi olan serin'in hidroksil grubunu asetilleyerek meydana getirir. Sonuç olarak TXA2 sentezi azalır. Bunun yanında PGI2 sentezinde kısmen azaltır fakat aspirinin PGI2 sentezinde rol oynayan COX'u inhibe edici etkisi ise zayıftır (31).



Şekil-3: Aspirin ve araşidonik asit metabolizması.

İnsanlarda yapılan incelemelerde aspirinin antitrombotik etkisi için en küçük doz 0,5 mg/kg (30-50 mg) olarak bulunmuştur. Etkili bir antitrombotik tedavi için 200-300 mg yükleme dozundan sonra günde 75-100 mg verilerek etkinlik idame ettirilir. Dozun gereksiz olarak artırılması yan etki sıklığını ve şiddetini artırır (29, 31).

Antitrombotik Çalışmacıları Birliği'nin son değerlendirmesinde aspirinin farklı dozlarının etkinliği gösterilmiştir. Tüm dozları ele alındığında aspirin yüksek riskli hastalarda ciddi vasküler olay sıklığını %23 azaltmıştır. En etkin koruma 75-100 mg dozlarında gözlenmiştir. Yüksek dozlarda muhtemelen Prostacyclin'in inhibe olması ve yan etkilerin artması antitrombotik yararlanımı azaltmaktadır (30, 31). Aspirinin farklı dozlardaki etkileri tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Aspirinin farklı dozlarının, yüksek riskli hastalarda ciddi vasküler olay sıklığına etkileri.

500-1500 mg aspirin	%19 azaltır
160-325 mg aspirin	%26 azaltır
75-100 mg aspirin	%32 azaltır
75 mg ve daha az aspirin	%13 azaltır

Aspirinin birincil korunmada etkinliğini araştıran ‘Physicians Healty Study’ isimli araştırmada aspirin kullanan grupta plaseboya oranla MI riskinde %44 oranında azalma saptanmıştır. Aspirin ikincil korunmadaki etkinliğini gösteren ISIS-2 çalışmasında akut MI öntanısı ile hastaneye başvuran hastalarda 5 haftanın sonunda aspirin kullanımının plaseboya göre mortalitede %23 oranında azalma sağladığı saptanmıştır (32).

Yine son dönemlerde yapılan çalışmalarda perkütan koroner girişim sonrası aspirin kullanımının iskemik komplikasyonları %64-77 oranında azalttığı saptanmıştır (33). Bu nedenle iskemik kardiyak olaylardan korunmada 80-350 mg/gün aspirin kullanımı önerilmektedir (34).

Aspirin Direnci

Aspirin direnci klinik olarak aspirinin terapötik dozlarda kullanımına rağmen trombotik ve embolik vasküler olayların gerçekleşmesi, laboratuvar olarak direnç ise antiagregan dozlarda aspirin kullanımına rağmen TXA2 oluşumunun baskılanmasında yetersizlik veya in-vitro koşullarda birtakım laboratuvar yöntemleriyle trombosit fonksiyonlarının yeterince inhibe edilemediğinin gösterilmesi olarak tanımlanmıştır (35, 36).

A. Aspirin Direncinin Laboratuvar Yöntemleriyle Belirlenmesi

Kanama zamanı, optik agregometri, PFA-100, Ultegra hızlı trombosit işlev inceleyicisi (Ultegra Rapid Platelet Function Assay- RPFA, Accumetrics, San Diego, California, USA), tam kan agregometrisi, trombosit sayım oranı,

akım sitometresi, kan veya idrar tromboksan B2 düzeyi ölçümü gibi yöntem ve cihazlar trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır (37).

1. Kanama Zamanı Ölçümü

Temelde trombositlerin ve vasküler yapının bir fonksiyonu olan primer hemostazı değerlendirmeye yarayan, günümüzde en yaygın kullanılan testtir. İn vivo trombosit agregasyonuna bağlı kan akımının kesilmesini gösteren bu testin dezavantajı, sonucun cild sıcaklığına, venöz basınca, kesinin şekline ve testi yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır.

2. İdrarda Tromboksan B2 Düzeyinin Ölçümü

11-dehidrotromboksan B2 (11-DTB2) tromboksan A2'nin kararlı bir metaboliti olup idrardaki seviyesi trombosit etkinliğinin gösterilmesinde kullanılmaktadır. 5529 hastanın idrar örneklerinin incelendiği "Heart Outcomes Prevention Evaluation" (HOPE) çalışmasında artmış 11-dehidrotromboksan B2 düzeyi ile miyokard infarktüsü ve inme arasında pozitif ilişki saptanmıştır (36). Testin renal fonksiyonlardan etkilenmesi ise dezavantajıdır.

3. Optik Agregometri

Trombositten zengin plazma örneklerinin agregasyonunu uyaran maddelere (ADP, epinefrin, araşidonik asit) maruz bırakılması sonrası spektrofotometre ile ışık geçirme derecesine göre (%0 ile %100 arasında) değerlendirildiği bir yöntemdir. Kan örneklerinin hazırlanmasında güçlükler içermesi, tetkik prosedürü bakımından yüksek oranda yapan kişiye bağımlı olması ve zaman alıcı bir işlem olması nedeniyle trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede pek tercih edilmemektedir.

Aspirin direnci, 10 µg ADP ile %70 ve üzeri, 0,5 mg/mL araşidonik asit ile %20 ve üzeri agregasyon olması ile belirlenmektedir. Bu iki koşuldaki biri sağlanıyor, diğeri sağlanamıyorsa aspirin yarı cevaplı (semiresponders) olarak tanımlanmaktadır (38).

Trombosit aktivasyonuna bağlı belirteçlerin akım sitometrisi yöntemi ile analizi, akut koroner sendromlar ve koroner stent uygulamasından sonra gelişebilecek majör kardiyak olayları öngörebilme özelliğinden dolayı

önemlidir (39). Pahalı olması, yoğun emek gerektirmesi ve agoniste bağlı olması dezavantajlarıdır.

4. Trombosit Fonksiyon Analizörü (PFA-100, Platelet Function Analyzer)

İn vitro koşullarda primer hemostazı taklit eden bir sistemdir. Bu cihazda uygulanan sistem; sodyumsitrat ile antikoagüle edilen kanı, kollajen kaplı membranla bölünmüş, ayrıca trombosit aktive ediciler (epinefrin veya ADP) ile kaplanmış 147 µm'lik porlardan oluşan bir membrandan geçirerek primer hemostazı stimüle etme esasına dayanır. Analizör tüm kanı yüksek bir hızla kapiller aralıktan aspire eder. PFA-100 testin başlangıcından membranın trombosit tıkaç ile kapanması arasında geçen zamanı ölçer. Kapanma zamanı (KZ, closure time=CT) olarak adlandırılan bu süre in-vitro trombosit fonksiyonlarını gösterir.

Aspirin, PFA-100 sisteminde genellikle kollajen ve/veya epinefrin (Col/Epi) kapanma zamanını uzatır ancak kollajen ve/veya ADP (Col/ADP) kapanma zamanını etkilemez. ADP kartuşunda olan bozukluklar aspirin dışı trombosit fonksiyon bozukluklarını (von Willebrand hastalığı vb.) yansıtır. PFA-100 için Col/Epi kartuşlarıyla normal referans aralığı 98-185 saniye, Col/ADP kartuşları ile 81-113 saniye olarak kabul edilmektedir. Aspirin kullanımına rağmen kollajen ve/veya epinefrin (Kol/Epi) kartuşu kapanma zamanının normal (186 saniyenin altında) saptanması aspirin direnci olarak tanımlanmaktadır. Optik agregasyona göre daha duyarlı olduğu saptanan PFA-100 sistemi ile aspirinin semiresponder olup olmadığı tesbit edilemez (40).

Kararlı anginalı hastalarda, PFA-100 ile ölçülen kapanma zamanı anjiyografide koroner arter stenozu olup olmayacağını öngörerek daha ileri tanısal testlerden kaçınılmasını sağlayabilmektedir (36, 41). Aspirin kullanan hasta sayısının az olduğu çalışmalarda akut miyokard infarktüsünün oluşturduğu duvar hasarının şiddeti ile PFA-100 epinefrin kapanma zamanı arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (36, 42). Trombosit fonksiyon testleri kullanılarak, kardiyovasküler hastalıklardaki majör olumsuz kardiyak olayların öngörülebileceği bildirilmişse de bu testler büyük çalışmalarda, standard

klirik uygulamaların bir parçası haline getirilecek kadar ayrıntılı değeriendirilmemiştir (36).

5. Hızlı Trombosit Fonksiyon Analizörü (RPFA, Rapid Platelet Function Analyzer)

Turbidimetriye dayalı hızlı ve hasta başı yapılabilen optik bir ölçümdür. Sitratlı tam kanda trombositleri aktive etmek için katyonik propil gallat kullanılır. Trombosit reseptörlerinin varlığı oranında, adezyon ortaya çıkar ve ışık geçirgenliğinin derecesine göre ölçüm yapılır. Sonuçlar PFA-100 ve optik agregometre ile koreledir. Asetil salisilik asit reaksiyon ünitesi değeriinin 550'den küçük olması trombosit disfonksiyonu lehinedir. RPFA yöntemiyle saptanan aspirin direncinin, kardiyovasküler olaylarla ilişkisinin artmış olduğu bulunmuştur (43). RPFA daha çok glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) etkinliğinin gösterilmesinde kullanılan bir test olduğu için abciximab direnç testi olarak adlandırılmıştır (36).

6. İmpedans Agregometri

Bu sistemde trombositte zengin plazma yerine antikoagüle edilmiş tam kan kullanılır. Işık geçirgenliği yerine iki elektrod arasındaki elektriksel impedans (direnç) değişimi ölçülür. Uyarılan trombositler agregat olup elektrodla yapışıkça impedans artar

Farklı yöntemlerle yapılan araştırmalarda aspirin direnci oranları geniş bir dağılım göstermiştir. Ayrıca bu testlerle nitrik oksit ve prostasiklinin antiagregan etkilerinin yanı sıra trombosit içeriği zengin olan testlerde kullanılan eritrosit-trombosit etkileşimi de değeriendirilememektedir.

B. Aspirin Direncinin Olası Oluşum Mekanizmaları

Aspirin direncinin oluşum mekanizmaları henüz tam olarak bilinmese de bazı klinik, biyolojik ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (44). Bunların hangi hasta grubunda ve ne oranda etkili olduğu açık değildir. Literatürde tanımlanan başlıca mekanizmalar aşağıda açıklanmıştır.

1. Klinik Faktörler

a. İlaç kullanımında hasta uyumsuzluğu veya ilaç dozunun yetersiz olması:

b. Aspirinin kronik kullanımı: Başlangıçta tam olan trombosit inhibisyonu altı ay içinde kısmi inhibisyona dönüşmekte veya aspirine yanıtızsızlık ortaya çıkmaktadır (45).

c. Diyabet: Diyabette trombosit agonistlerine duyarlılık artışı ve aspirine duyarsız tromboksan sentezinde artış nedeniyle aspirin direnci geliştiği bildirilmektedir (46, 47).

d. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: Trombositlerin siklooksijenaz-1 (COX-1) bölgesine bağlanarak aspirinin antitrombotik etkisini önlemektedir (48).

e. Hipertansiyon: Sistolik kan basıncı 145 mmHg'nın üzerinde olduğunda aspirinin etkinliğinin azaldığı saptanmıştır (49).

f. Koroner arter bypass greft operasyonu: Operasyon sonrasında trombosit fonksiyonlarının aspirin ile bloke edilmesinde azalma olmakta, aspirin direnci gelişebilmektedir (50).

g. Diğer: Vücut kitle indeksi (VKİ) ve insülin direnci trombosit aktivitesini etkileyerek, kararsız angina pectoris, sigara kullanımı, hiperglisemi ve hiperkolesterolemi ise reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırarak tedaviye direnç oluşturabilmektedir (51, 52).

2. Trombosit Fonksiyonlarını Etkileyen Faktörler

a. Trombosit aktivasyonunun COX-1 dışı yollarla olması: Aşırı egzersiz ve mental stres katekolamin aracılı trombosit fonksiyonlarını artırarak aspirin etkisini azaltabilir (53). Ayrıca aşırı egzersizin neden olduğu artmış trombosit aktivitesi aspirin ile önlenememektedir.

b. COX-2 aktivitesinde artış: Trombositlerde bulunmayan COX-2 ekspresyonu enflamatuvar sitokinler, endotoksin, büyüme faktörleri ve akım stresi ile uyarılmış endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlarda artar ve buda tromboksan A₂ üretimi ile sonuçlanır. COX-2'nin indüksiyonu ile Prostaglandin H₂ (PGH₂) üretimi için alternatif bir yol oluşmaktadır. COX-2 yoluyla oluşan PGH₂'den aspirin altındaki trombositlerde TXA₂

üretilmektedir. Asetilsalisilik asitin COX-1'i inhibe edici etkisi COX-2'ye göre 170 kat daha fazladır. Bu nedenle COX-2 ekspresyonları fazla olanlarda aspirinin trombosit fonksiyonunu azaltıcı etkisi azalmaktadır (54). Aterosklerozunda enflamatuvar bir durum olduğu ve endotelde COX-2 ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir.

c. Trombosit reaktivitesinde artış: Trombositlerle eritrositlerin etkileşimi, glikoprotein IIIa subünitesinde polimorfizm, prostaglandin F₂α düzeyinde ve trombositlerin kollajene duyarlılığında artış gibi faktörler trombosit reaktivitesini ve agregasyonunu arttırarak trombüs oluşumuna katkı yapmaktadır.

d. Trombosit döngüsünde (turnover) artış: Kanama veya cerrahi girişime yanıt olarak trombosit fraksiyonu artışıyla birlikte tromboksan yapımının devam etmesi aspirin tedavisine direnç oluşturabilir.

e. Tromboksan A₂'nin yetersiz baskılanması: Oksidatif stres ile açığa çıkan serbest radikallerin membran lipidlerini enzimatik olmayan yollarla perokside etmesi sonucu, aspirin ile bloke edilemeyen yollar aracılığıyla TXA₂ üretilebilir. Diyabet, hiperlipidemi, sigara içimi ve kararsız angina gibi dolaşımdaki trombositlerin arttığı durumlarda, enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu ile COX'dan bağımsız üretilen bir dizi prostaglandin F₂ (PGF₂) bulunmuştur. Bu prostaglandinde TXA₂'ye benzer etkiler oluşturabilir (55, 56).

f. Trombositlerin diğer kan hücreleri ile etkileşimi: Trombositlerle eritrositlerin etkileşimi protrombotik etki yapar. Endotel hücreleri ve monositlerde trombositlerde prostaglandin H₂ (PGH₂) yapımını uyararak (COX-1'in by-pass edilmesi) veya kendi TXA₂'lerini üreterek aspirin direncine yol açabilir.

g. Sigara kullanımının trombositleri uyarması: Sigara kullanımının PF 4 salınımda artış ile birlikte agregasyonu arttırdığı bilinmektedir.

3. Genetik Faktörler

a. COX-1 enzimi gen polimorfizmi: COX-1'in peptid zincirinin 529. aminoasidi olan serinin yer değiştirmesi durumunda asetilsalisilik asitin COX-

1 asetilasyonu önlenir (54, 57).Bu durumda COX-1 enzimi %86'ya varan oranda inhibe edilememektedir.

b. Glikoprotein (GP) IIIa gen polimorfizmi: Fibrinojen ve von Willebrand faktörü için membran reseptörü olan ve trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan GP IIb/IIIa geninde polimorfizm sonucu trombositlerde daha düşük konsantrasyonda ADP ve epinefrin ile uyarılmaya eğilim olup bu da aspirin direncine sebep olmaktadır (58).

c. 807 C/T (873 G/A) gen polimorfizmi: İntegrin ailesine mensub olan GPIIb/IIIa trombosit membranında bulunan kollajen reseptörüdür. Bu glikoprotein polimorfizmi kollajenin trombositleri aktive etme özelliğini artırır. Bir çalışmada bu genin polimorfizminin, miyokard infarktüsü riskinde 3 kata varan oranda artışa neden olduğu saptanmıştır (59).

d. Trombosit yüzeyinde adenosin 5-difosfat reseptör geni P2Y1'de tek nükleotid polimorfizmi

Literatürde değişik kardiyovasküler hastaları içeren gruplarda değişik yöntemlerle yapılan analizler sonucu %5,5-57 oranında aspirin direnci geliştiği bildirilmiştir. Tablo-2'de aspirin direnci ile ilgili yapılan çalışmalar ve aspirin direnci sıklıkları gösterilmiştir (60-62).

Tablo-2: Aspirin direnci ile ilgili yapılan çalışmalar ve sonuçları.

	Sayı	Hasta grubu	Doz (mg/gün)	Yöntem	Direnç (%)
Wang ve ark. 2003 (43)	422	Stabil KAH	325	RPFA	23
Andersen ve ark. 2002 (45)	129	Stabil KAH	75-160+varfarin	PFA-100	35/40
Helgason ve ark.1994 (61)	306	İnme sonrası	325	Optik agreg.	25
Grotomeyer ve ark.1993 (62)	180	İnme sonrası	325	Trombosit reaktivite	36
Gum ve ark. 2003 (63)	325	Stabil KAH	325	Optik agreg. PFA-100	5.5 9.5
Macchi ve ark. 2002 (64)	72	Stabil KAH	160	PFA-100	29.2
Chen ve ark. 2004 (65)	151	Elektif PKG	80-325	RPFA	19.2
Buchanan ve ark.1995 (66)	40	Baypas	325	Kanama zamanı	43
Sane ve ark. 2002 (67)	88	Kalp yetersizliği	325	Tam kan agreg. PFA-100	56.8 55.7
Pamukçu ve ark. 2005 (68)	204	İntrakoronar stent restenozu	80-325	PFA-100	%31 restenozlu grupta %10.7 patent grupta
Hobikoğlu ve ark. 2005 (69)	204	AKS ve Stabil KAH	80-325	PFA-100	AKS'de %40.3 Stabil KAH'da %27
Karaağaç K ve ark. 2006 (70)	97	Stabil KAH	100-300	PFA-100	%36

AKS: Akut Koroner Sendrom, KAH: Koroner Arter Hastalığı, PKG: Perkütan Koroner Girişim, PFA-100: Trombosit fonksiyon analizörü, RPFA: Hızlı trombosit fonksiyon analizörü.

Tez projemizde daha önce bypass olmuş, koroner anjiyografi endikasyonu konulup koroner anjiyografisi yapılan ve sekonder koruma amacıyla düzenli olarak aspirin kullanan hastalarda aspirin direncini impedans agregometri yöntemi ile saptayıp, direnç çıkan hastalarda gerekli ilaç desteğini vermeyi, bypass patensinin aspirin direnciyle olan olası ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 2009-Haziran 2009 aylarında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Poliklinikliğine başvuran, daha önce bypass olmuş Ocak 2007-Haziran 2009 tarihleri arasında koroner anjiyografi endikasyonu konulup koroner anjiyo ile bypass kontrolü yapılmış, 51-77 yaşları arasında, 58 hasta alındı. Kriterlerimize uyan 50 hasta çalışmamıza dahil edildi (6 hasta klopidogrel kullandığından ve 2 hasta oral antikoagülan kullandığından çalışmaya alınmadı). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonun 03 Şubat 2009 tarihli 2009-2/27 karar no'lu onayına göre hastaların onamı alındı.

Her hastanın anamnezi alınıp ve fizik muayenesi yapıldı. Hastaların kardiyovasküler risk faktörleri kayıt edildi. Eşlik eden sistemik hastalıklar ve varsa kullandığı ilaçlar sorgulandı. Aspirin tedavisini özellikle son 10 gün içinde düzenli kullanıp kullanmadığı özellikle sorgulandı.

Hastaların kan biyokimyası ve hemogramları değerlendirildi. Biyokimyasal tetkikler 12 saatlik açlık sonrası yapıldı; serum total kolesterol (T.Kol), yüksek dansiteli kolesterol (HDL-K, High Density Lipoprotein), düşük dansiteli kolesterol (LDL-K, Low Density Lipoprotein), trigliserid (TG), üre, kreatinin, ürik asit, açlık kan şekeri ve elektrolitler (Na, K, Ca) ölçüldü. LDL-K, Friedewald formülü ile hesaplandı ($LDL\ Kol = T. Kol. - (HDL\ Kol. + TG/5)$ (71).

Hiperlipidemi LDL kolesterolün >100 mg/dl olması veya kolesterol düşürücü ilaç kullanımı olarak kabul edildi.

Oral antidiyabetik veya insülin kullanan ya da iki kez ölçülen açlık kan şekeri değerinden en az biri ≥ 126 mg/dl olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

Sigara içiciliği ise son 12 ay içinde düzenli sigara kullanımının varlığı olarak tanımlandı.

Hastaların boy ve kilo ölçüleri alındı ve vücut ağırlığı(kg) / boy uzunluğunun karesi (m²) formülüne göre vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Obezite VKİ'nin ≥ 30 kg/m² olarak tanımlandı (72).

Hastaların kan basıncı değerleri 10 dakika istirahat ettikten sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan uygun manşon boyutu kullanılarak ölçüldü ve enaz üç ölçüm yapılarak ve ortalama değerler alındı. Duyulan ilk Korotkoff sesi sistolik kan basıncı (SKB), Korotkoff seslerinin kaybolduğu değer ise diyastolik kan basıncı (DKB) olarak kaydedildi. SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg'dan yüksek olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

En az 10 gün süreyle 100 mg ve daha fazla Aspirin kullanan, koroner anjiyografi endikasyonu nedeni ile hemodinami ünitesine yatırılan veya son iki yılda endikasyon dahilinde koroner anjiyosu yapılmış bypass'lı hastalar çalışma protokolüne dahil edildi.

Dışlama Kriterleri

1. Antikoagülan (örn. Coumadin, Heparin) kullanan hastalar,
2. Aspirin dışında antiagregan kullanımı (örn. glikoprotein inhibitörü, ADP reseptör blokörü alınımı)
3. Son 10 gün içerisinde trombositleri etkileyebilecek ilaç alanlar (nonsteroid antiinfilamatuar veya bunları içeren ilaçlar),
4. Hematolojik hastalıklar ve kanser varlığı,
5. Kronik böbrek yetmezliği,
6. Karaciğer yetmezliği,
7. Trombositopeni (trombosit $< 100.000 / \mu\text{l}$) veya trombositoz (trombosit $> 400.000 / \mu\text{l}$) olanlar,
8. Anemi (hemoglobin değeri < 9 mg / dl) veya polistemi (hematokrit $> \% 50$) olanlar,
9. Kişisel veya aile anamnezlerinde kanamalı durum veya hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Koroner anjiyografi için 1992 model Philips Optimus 2000 DCI cihazı kullanıldı. Judkins tekniği ile femoral arterden 6 F introducer kullanılarak koroner anjiyografi işlemi gerçekleştirildi. Selektif sol koroner anjiyografi çekimleri standart 6 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi çekimleri ise 2 pozisyonda yapıldı. Bypass greftleri için ise gerektiğinde farklı kateterler kullanıldı. Koroner anjiyografinin yorumlanması, hastaların çalışmaya dahil edildiğini ve klinik durumunu bilmeyen iki kardiyolog tarafından yapıldı. Bypass greftlerinde sadece total oklüzyon olan greftler tıkalı olarak kabul edildi.

Hasta Grupları

Hasta grubumuz, bypass greftleri tıkalı ve açık olmasına göre iki ana grup oluşturacak şekilde planlandı. Bunlar:

1. Herhangi bir grefti tıkalı olanlar
2. Tüm greftleri açık olanlar

Kan Örneklerinin Toplanması

Hasta gruplarımızın kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah antekubital venden, hafif venöz staz oluşturularak alındı. Kan alma işlemi için Hirudin içeren silikonize vacutainer'lı tüpler kullanıldı. Bu tüplere her denekten 3 ml tam kan alındı. Aynı anda 5 deneğin kan örnekleri değerlendirildi. Alınan 3 ml antikoagüle tam kan İlk kan örneği alındıktan sonra 30-180 dakika içinde Multiplate marka impedans agregometri cihazı ile değerlendirildi ve deneyler tamamlandı.

Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü

Trombositlerdeki adezyon ve agregasyon sürecinin hücre dışı koşullarda uyarıldığı ve değerlendirildiği bir cihazdır. Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü ile saptanan trombosit fonksiyon bozukluğu

kazanılmış, kalıtımla geçmiş veya trombositleri inhibe eden ajanlarla indüklenmiş olabilir.

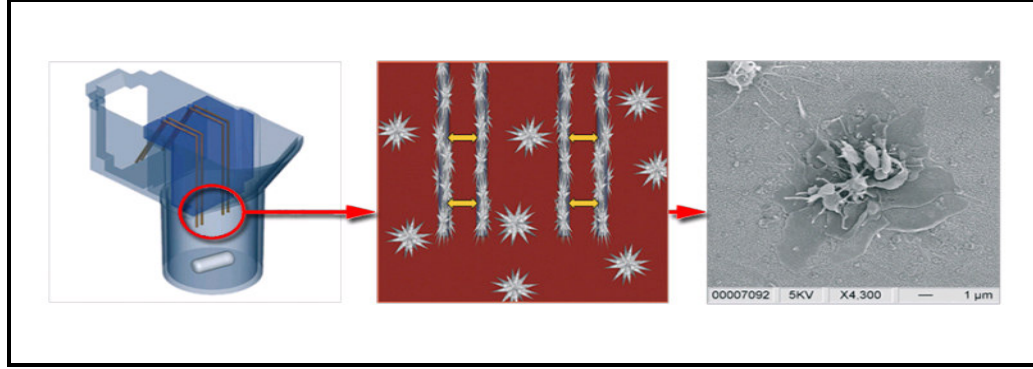
Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü hızlı ve oldukça kolay bir yöntemdir. COX inhibitörlerinin (örn. Aspirin), ADP reseptör blokerlerinin (örn.klopidogrel, prasugrel), GPIIb/IIIa reseptör blokerlerinin (örn. Abciximab, tirofiban) ayrı ayrı değerlendirilebilmesi, analiz için 0.3 ml gibi az bir kan örneğinin yeterli olması, bilgisayar kontrollü elektronik pipet kullanımı, 5 ayrı kan örneğinin paralel kanallarda aynı anda hızlı bir şekilde çalışabilmesi (saatte 30 test) impedans ölçümüyle analiz yapan bu testin avantajlarıdır. Şekil-4'te Multiplate tomboosit Fonksiyon Analizatörü ve kan örneği çalışılması gösterilmiştir.



Şekil-4: Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü ve örneğin çalışılması.

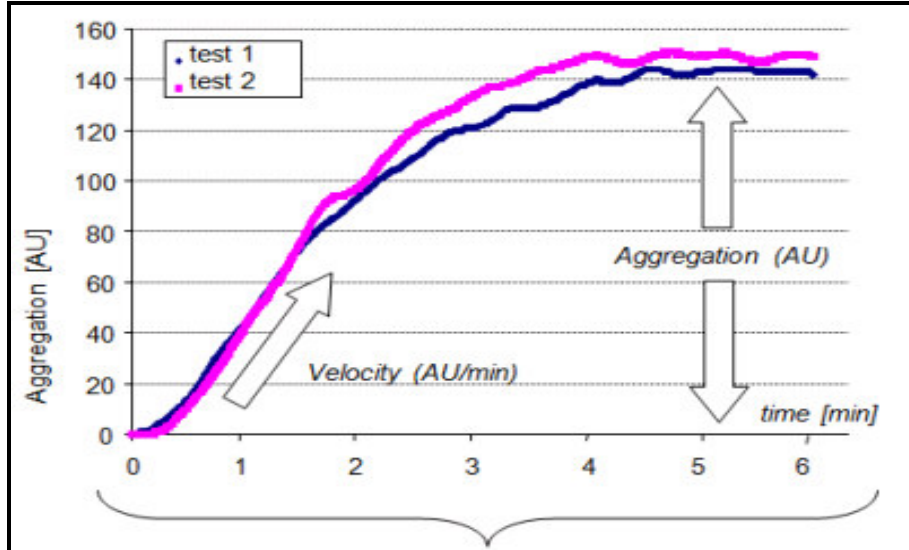
İçerisinde iki elektrodun bulunduğu kanala mikro pipetle alınan 300µl heparinli tam kan konur. Buna 300µl saline eklenerek 37°C'de 3 dakika inkübe edilir. Ardından 20 µl araşidonik asit içeren ASPI test solüsyonu eklenir ve bu dakikadan itibaren 6 dakika süreyle agregasyona bağlı

elektrotlar arası direnç miktarı ölçülür. Şekil-5'te agregasyon sonrası elektrodlar arasında direnç oluşumu şematize edilmiştir



Şekil-5: Agregasyon sonrası elektrodlar arasında direnç oluşumu.

Agregasyon (AU)/ zaman grafiğindeki oluşan eğri altında kalan alan (AUC=Area under curve) ölçülür. Agregasyon (AU)/ zaman grafiğinde; agregasyon seviyesi (AU=agregation unit), eğri altında kalan alan (UAC) veya grafik eğimi trombosit fonksiyonlarını değerlendirme parametresi olarak kullanılabilir. Şekil 6' da işlem sonunda çıkan sonuç agregasyon / zaman grafiği şeklinde gösterilmiştir.



Şekil-6: Trombosit fonksiyonunun değerlendirildiği Agregasyon / Zaman grafiği.

ASPI test (activation with arachidonic acid) için normal aspirin kullanmayan hastalarda AUC değeri olarak referans aralığı 745-1361 (5-95 persentil)'dir. Aspirin kullanan hastalarda 0-300 (0-80 percentil) arasındır.

Bizim çalışmamızda değerlendirme parametresi olarak AUC kullanıldı. Cihazın prosedüründe sunulan sınırların yanında farklı laboratuarlarda referans değerlerinin değişebileceği kaydedildiğinden çalışmamızda aspirin alan hastalarda referans aralığı olarak AUC değerinin 0-239 aralığında olması normal, 240 ve üzerinde olması ise aspirin direnci olarak değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 13.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Shapiro-Wilk testine göre yapılan normalite testi sonrası normal dağılım gösteren veriler student-T testi ile, normal dağılım göstermeyen veriler (nonparametrik) Mann Whitney U testi ile analiz edildi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher kesin ki-kare testi ve Pearson ki-kare testleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ ($p<0,05$) olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza hemodinami ünitemizde koroner anjiyografi işlemi yapılan ve çalışma kriterlerimize uyan toplam 50 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik özellikleri Tablo-4'de verildi.

Tablo-4: Çalışmaya alınan olguların karakteristik özellikleri.

	Tüm Grup (n: 50)	Bypass greft tıkalı (n: 22)	Bypass greft açık (n: 28)	*p değeri
Yaş (yıl)	64,5±7,44	66,4±8,09	62,9±6,64	0,1
Erkek (%)	37 (%74)	18 (%81)	19 (%67)	0,269
Sigara (%)	6 (%12)	3 (%13)	3 (%10)	0,75
DM (%)	28 (%56)	11 (%50)	17 (%60)	0,45
HL (%)	43 (%86)	18 (%81)	25 (%89)	0,45
HT (%)	40 (%80)	17 (%77)	23 (%82)	0,67
Obezite (%)	24 (%48)	7(%31)	17(%60)	0,044^{&}
VKİ (kg/m ²)	28,2±3,55	26,9±3,08	29,2±3,6	0,018^{&}
Eritrosit (x10 ⁶)	4,6±0,57	4,61±0,65	4,61±0,51	0,972
HGB	13,3±1,7	13,4±1,47	13,3±1,91	0,992
Trombosit (x10 ³)	252±59	237±55	245±49,9	0,037^{&}
MPV (sL)	9,1±1,63	9,8±1,1	8,7±1,8	0,018^{&}
T.Kol	177±50,5	178±57	176±45	0,799
HDL	42,6±12,2	44,6±15,2	41±9,3	0,298
LDL	108±40	108±45	108±35	0,674
TG	131±66,4	121±63	138±68	0,412
Üre	38,6±16,7	39±17	37±16	0,446
Kreatinin	1,26±1,08	1,34±1,07	1,2±1,1	0,036^{&}
Direnç (%)	11 (%22)	7 (%31,8)	4 (%14,3)	0,141
Yıl	8±5	9,18±5,89	7,1±4,21	0,21

p değeri bypass grefti tıkalı gruba, bypass grefti açık grubun arasındaki anlamlılık değeri, [&]: istatistiksel olarak anlamlı olanlar, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, AA: Aile Anamnezi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, MPV: (Mean Platelet Volüme) Ortalama Trombosit Hacmi, T.Kol: Total Kolesterol, HDL: (High Density Lipoprotein) Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: (Low Density Lipoprotein) Düşük Dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid.

Yaş ortalaması 64,5±7,44 olan hasta grubunun 37'si (%74) erkek, 13'ü (%26) kadındı. Çalışmaya alınan tüm olguların kardiyovasküler risk faktörleri

açısından değerlendirmesi yapıldığında sigara içiciliği %12, diyabet %56, hipertansiyon %80, hiperlipidemi %86, obezite %48 oranındaydı. Olguların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 28.2 ± 3.55 kg/m² olarak ölçüldü. Olguların ortalama total kolesterol değeri 177 ± 50.5 mg/dl, ortalama LDL-K değeri 108 ± 40 mg/dl, ortalama HDL-K değeri 42.6 ± 12.2 mg/dl ve trigliserid değeri ise 131 ± 66.4 mg/dl bulundu. Olguların hemogramlarındaki ortalama trombosit sayısı 252 ± 59 K/ μ L ve ortalama trombosit hacmi 9.1 ± 1.63 sL değerlerindedi. Tüm grupta bypass sonrası geçen süre 8 ± 5 yıl iken iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm grup aspirine yanıt bakımından değerlendirildiğinde 50 hastanın 11'inde (%22) aspirin direnci, 39'unda (%78) ise aspirine normal yanıt saptandı. Bypass damarları tıkalı olan grup ile açık olan grup arasında yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, kan lipid değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak obezite, vücut kitle indeksi, trombosit sayısı ($p=0.037$), ortalama trombosit hacmi (MPV, *mean platelet volume*) ($p=0.018$), kreatinin seviyesi ($p=0.036$) bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Bypass damarı tıkalı olan grupta ortalama trombosit hacminin daha büyük, kreatinin seviyesinin ise daha yüksek olduğu saptandı. Bypass damarı tıkalı olan 22 hastanın 7'sinin (%31,8) aspirine dirençli olduğu, bypass damarı açık olan 28 hastanın ise 4'ünün (%14,3) aspirine dirençli olduğu saptanmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.141$), (Tablo-4).

Tablo-5'de tüm hastaların kullandıkları medikal tedaviler gösterilmiştir.

Tablo-5: Tüm hasta grubunun kullandıkları medikal tedaviler.

	Tüm Grup (n: 50)	Bypass greft tıkalı (n: 22)	Bypass greft açık (n: 28)	*p değeri
Statin (%)	36 (%72)	17 (%73)	19 (%68)	0,46
ACE inh. (%)	26 (%52)	13 (%59)	13 (%46)	0,37
ARB (%)	14 (%28)	7 (%31)	7 (%25)	0,59
Nitrat (%)	31 (%62)	17 (%77)	14 (%50)	0,045^{&}
B Bloker (%)	38 (%76)	16 (%72)	22 (%78)	0,63
Ca kanal B. (%)	16 (%32)	4 (%18)	12 (%43)	0,55
İnsülin (%)	16 (%32)	9 (%41)	7 (%25)	0,23
OAD (%)	19 (%38)	5 (%22)	14 (%50)	0,049^{&}
ASA 100 mg(%)	36 (%72)	14 (%63)	22 (%78)	0,243
ASA 300mg (%)	14 (%28)	8 (%36)	6 (%21)	0,246

p değeri bypass grefti tıkalı grupta, bypass grefti açık grubun arasındaki anlamlılık değeri, [&]: istatistiksel olarak anlamlı olanlar, ACE: (Angiotensin Converting Enzyme) Angiotensin Dönüştürücü Enzim, ARB: Angiotensin reseptör blokeri, B Bloker: Beta Bloker, Ca kanal B: Kalsiyum Kanal blokeri, OAD: Oral antidiyabetik, ASA: Asetil salisilik asit

Tüm hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde %72'si statin, %52'si ACE inhibitörü, %28'i ARB, %62'si nitrat, %76'sı beta bloker ve %32'si kalsiyum kanal blokeri, %32'si insülin, %38'i oral antidiyabetik almaktaydı. Tüm hastalar aspirin almakla beraber 36 hasta (%72) 100 mg/gün, 14 hasta (%28) 300 mg/gün aspirin kullanmaktaydı. Her iki grupta 100 mg/gün ya da 300 mg/gün aspirin kullanımı arası fark yoktu. Bypass damarı tıkalı olan grupta nitrat kullanımı daha fazla iken (p=0,045), oral antidiyabetik kullanımı ise daha azdı (p=0,049), (Tablo-5).

Tablo- 6'da koroner arter hastalarının demografik özelliklerinin aspirin direnci ile olan ilişkileri gösterilmiştir.

Tablo-6: Hastalarının karakteristik özellikleri.

	Tüm Grup (n: 50)	Aspirine dirençli (n: 11)	Aspirine duyarlı (n: 39)	*p değeri
Yaş (yıl)	64,5±7,44	65,3±8,8	64,2±7,1	0,668
Erkek (%)	37 (%74)	9 (%82)	28 (%72)	0,508
Sigara (%)	6 (%12)	1 (%9)	5 (%13)	0,389
DM (%)	28 (%56)	6 (%55)	22 (%56)	0,913
HL (%)	43 (%86)	9 (%82)	34 (%87)	0,654
HT (%)	40 (%80)	9 (%82)	31 (%80)	0,86
Obezite (%)	24 (%48)	7(%64)	17(%44)	0,245
VKİ (kg/m ²)	28,2±3,55	29,5±3,01	27,9±3,6	0,292
Eritrosit (x10 ⁶)	4,6±0,57	4,66±0,70	4,61±0,54	0,757
HGB	13,3±1,7	13,3±1,07	13,3±1,87	0,550
Trombosit (x10 ³)	252±59	252±45	251±62	0,656
MPV (sL)	9,1±1,63	10,05±0,97	8,95±1,7	0,046^{&}
T.Kol	177±50,5	176±52	177±50	0,888
HDL	42,6±12,2	38,6±11,4	43,7±12,4	0,227
LDL	108±40	107±41	108±40	0,897
TG	131±66,4	149±82	126±61	0,535
Üre	38,6±16,7	38±11	38,1±18	0,737
Kreatinin	1,26±1,08	1,05±0,16	1,32±1,22	0,925
Baypas tıkalı (%)	22 (%44)	7 (%63)	15 (%38,5)	0,141
yıl	8±5	7,18±3,89	8,2±5,3	0,77

*p değeri aspirine dirençli gruba, aspirine duyarlı grubun arasındaki anlamlılık değeri, &: istatistiksel olarak anlamlı olanlar, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, AA: Aile Anamnezi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, MPV: (*Mean Platelet Volüme*) Ortalama Trombosit Hacmi, T.Kol: Total Kolesterol, HDL: (*High Density Lipoprotein*) Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: (*Low Density Lipoprotein*) Düşük Dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, KAH: Koroner Arter Hastalığı

Aspirin direnci saptanan hasta grubunun yaş ortalaması 65,3±8,8'di. Hastaların (n: 9) %82'si erkek hastalardan oluşmaktaydı. Değerlendirme parametresi olarak AUC kullanıldı. Aspirin alan hastalarda referans aralığı olarak AUC değerinin 0-239 aralığında olması normal, 240 ve üzerinde olması ise aspirin direnci olarak değerlendirildi.

Bu grupta elde edilen vücut kitle indeksi ortalaması 29,5±3,01 kg/m² olarak saptandı. Aspirin direnci olan 11 hastanın 7'sinde (%63) bypass damarlarından en az birinin tıkalı olduğu, aspirine duyarlı olan 39 hastanın

15'inde (%38) bypass damarlarından en az birinin tıkalı olduğu saptandı (p=0,141). Aspirine dirençli olan grupla aspirine duyarlı olan grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, vücut kitle indeksi, kolesterol değerleri, eritrosit ve trombosit sayısı gibi özellikler ve bypass sonrası geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, ortalama trombosit hacmi (MPV) açısından aspirine dirençli grup lehine anlamlı farklılık saptandı (p=0,046), (Tablo-6).

Hastaların kullandıkları medikal tedaviler tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Hastaların kullandıkları medikal tedaviler.

	Tüm Grup (n: 50)	Aspirine dirençli (n: 11)	Aspirine duyarlı (n: 39)	*p değeri
Statin (%)	36 (%72)	7 (%64)	29 (%74)	0,489
ACE inh.(%)	26 (%52)	8 (%73)	18 (%46)	0,123
ARB (%)	14 (%28)	3 (%27)	11 (%28)	0,952
Nitrat (%)	31 (%62)	8 (%73)	23 (%59)	0,41
B Bloker (%)	38 (%76)	7 (%64)	31 (%80)	0,282
Ca kanal B. (%)	16 (%32)	4 (%36)	12 (%30)	0,728
İnsülin (%)	16 (%32)	4 (%36)	12 (%31)	0,728
OAD (%)	19 (%38)	4 (%36)	15 (%39)	0,9
ASA 100 mg(%)	36 (%72)	7 (%63)	29 (%74)	0,489
ASA 300mg (%)	14 (%28)	4 (%36)	10 (%26)	0,489

*p değeri aspirin dirençli grupla, aspirin duyarlı grubun arasındaki anlamlılık değeri, *: istatistiksel olarak anlamlı olanlar, ACE: (Angiotensin Converting Enzyme) Angiotensin Dönüştürücü Enzim, ARB: Angiotensin reseptör blokeri, B Bloker: Beta Bloker, Ca kanal B: Kalsiyum Kanal blokeri, OAD: Oral antidiyabetik, ASA: Asetil salisilik asit

Hastalar aspirine dirençli ve aspirine duyarlı olmak üzere iki gruba ayrılıp kullandıkları medikal tedaviler açısından karşılaştırdıklarında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-7).

Hastalar aspirin dozu açısından karşılaştırdıklarında; 100 mg aspirin kullanan 36 hastanın 7'sinde (%20), 300 mg aspirin kullanan 14 hastanın 4'ünde (%28) aspirin direnci saptanmış olup bu durum iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmamıştır (p=0,489). Hasta grupları

arasında statin, ACE inhibitörü, ARB, nitrat, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, insülin ve oral antidiyabetik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-7).

Çalışmaya alınan 50 hastanın 4'üne MI, 7'sine akut koroner sendrom, 31'ine stabil angina pektoris nedeniyle, 7 asemptomatik hastaya ise kontrol amaçlı koroner anjiyografi yapıldı. MI ile başvuran 4 hastanın 1'inde (%25), akut koroner sendrom ile gelen 7 hastanın 2'sinde (%28,6), stabil angina olan 31 hastanın 7'sinde (%22,6), asemptomatik olup kontrol amaçlı anjiyografi yapılan 7 hastanın 1'inde (%14) aspirin direnç olup, bu farklı klinik durumlar arasında aspirin direnci görülmesi açısından anlamlı fark olmadığı saptandı.

Çalışmaya alınan hastalarda 84'ü safen, 46'sı LİMA olmak üzere toplam 130 greft mevcuttu.

Bypass tıkalı olan 22 hastada toplam 48 safen, 19 LİMA grefti varken, bypass açık olan 28 hastada 36 safen, 27 LİMA grefti vardı. Bu sonuçla bypass damarı tıkalı olan hasta grubu, bypass damarları açık olanlarla karşılaştırıldığında safen ven greftinin bypass damarı tıkalı olan hasta grubunda daha fazla olduğu izlendi ($p<0,05$). LİMA grefti açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,197$). Bypass damarı tıkalı olan grupta hasta başına düşen greft sayısının daha fazla olduğu saptanmış olup bu durum tablo-8'de irdelenmiştir.

Tablo-8: Hastaların greft sayısına göre dağılımı.

	Tüm Grup (n:50)	Bypass greft tıkalı (n:22)	Bypass greft açık (n:28)	*p değeri
Toplam greft	130	67	63	P<0,05
SVG	84	48	36	P<0,05
LİMA	46	19	27	P=0,197

p değeri bypass grefti tıkalı gruba, bypass grefti açık grubun arasındaki anlamlılık değeri, SVG: Safen ven grefti, LİMA: Sol internal mammaryal arter.

Tüm hastalar ele alındığında toplam 84 safen ven greftinin 27'sinin (%20,4) tıkalı olduğu, 46 LİMA greftinin ise sadece 2'sinin (%4,3) tıkalı olduğu saptandı.

Bypass greftleri tıkalı olan 22 hastanın 17'sinde (%77) bir damar, 3'ünde (%14) iki damar, 2'sinde (%9) üç damar tıkalı olarak saptandı.

Hastalar aspirine dirençli ve duyarlı olmak üzere 2 gruba ayrılarak bypass grefti sayısı ve türü açısından ayrı ayrı incelenip tablo-9 da özetlendi.

Tablo-9: Aspirin direnci ile greft sayısı ve türü arasındaki ilişki.

	Tüm Grup (n: 50)	Aspirine dirençli (n: 11)	Aspirine duyarlı (n: 39)	*p değeri
Toplam greft	130	34	96	P=0,63
Tıkalı greft	29	11	18	P=0,044^{&}
SVG	84	25	59	P=0,023^{&}
Tıkalı SVG	27	10	17	P=0,059
LİMA	46	9	37	P=0,163
Tıkalı LİMA	2	1	1	P=0,334

*p değeri aspirin dirençli gruba, aspirin duyarlı grubun arasındaki anlamlılık değeri, &: istatistiksel olarak anlamlı olanlar, SVG: Safen ven grefti, LİMA: Sol internal mammaryal arter

Aspirin direnci olan 11 hasta aspirin duyarlı 39 hasta ile karşılaştırıldığında toplam greft sayısı bakımından benzerdi (p=0,63). Aspirin direnci olan grupta tüm greftlerin (34 greft) %32'si (11 greft), Aspirin duyarlı olan grupta tüm greftlerin (96 greft) %18,7'si (18 greft) tıkalıydı (p=0,044).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Aspirin, vasküler hastalığı olan bireylerde, randomize çalışmaların ışığında saptanmış faydaları yüzünden günümüzde antitrombotik tedavinin yapıtaş olma özelliğini korumaktadır (26, 28).

Antitrombotik olarak önerilen dozda aspirin kullanımına karşın, trombotik olayların tekrarlama, aspirin etkisizliğini veya yetersizliğini ifade etmeye yönelik olarak “aspirin direnci” kavramını gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda aspirinin standart kullanımındaki antitrombotik dozlarında, aspirin direnci sıklığının %10-40 arasında olduğu bildirilmektedir (62-67).

Klinikte aspirin direnci tespitinde rutin tarama yapmak için veriler yetersizdir. Hangi hasta gruplarından şüphelenmemiz gerektiğinin ve standart bir tanısal yöntemin belirlenebilmesi için büyük randomize klinik çalışmalara ihtiyacımız vardır. Böyle klinik çalışmalar yapıncaya kadar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ya da bunların dışındaki kalp hastalıklarında aspirin direnci olabileceği akılda tutulmalıdır.

Aspirin direnci, tanısında kullanılan araçların değişkenliği ve kontrollü randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle farklı şekillerde tanımlanmış olup asıl önemi tam olarak bilinmemektedir (44). Gelişmiş trombosit agregometre cihazları ve kolay, hızlı sonuç alınabilen PFA-100, RPFA (hızlı trombosit fonksiyon analizörü) testleri sayesinde, daha objektif ve kantitatif ölçümlerin yapılabilmesi mümkün olmuştur.

Bizim çalışmamızda düzenli olarak aspirin kullanan, koroner anjiyografi endikasyonu ile hemodinami ünitesine yatırılan veya son iki yılda endikasyon dahilinde koroner anjiyografisi yapılmış bypass'lı olgularda Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü kullanılarak hızlı ve etkin bir şekilde aspirin direnci değerlendirildi ve bunun çeşitli parametrelerle olan ilişkisi incelendi. Aspirin kullanan bypasslı hastaların takibinde bir impedans agregometri cihazı olan Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü ile aspirin

direncinin saptanmasının rutin bir parametre olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Analiz sonrası agregasyon (AU)/zaman grafiğinde oluşan eğri altında kalan alan (AUC=Area under curve) ölçüldü. Agregasyon (AU)/zaman grafiğinde; agregasyon seviyesi (AU=agregation unit), eğri altında kalan alan (AUC) veya grafik eğiminin her biri trombosit fonksiyonlarını değerlendirme parametresi olarak kullanılabilir iken biz trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede bunlardan eğri altında kalan alan (AUC)'ı kullandık. Trombositler arachidonic asit solüsyonu ile aktive edildi. ASPItest (activation with arachidonic acid) için aspirin kullanmayan hastalarda AUC değeri açısından referans aralığı 745-1361 (5-95 persentil), aspirin kullanan hastalarda 0-300 (0-80 percentil) arası olup, cihazın prosedüründe sunulan sınırların yanında farklı laboratuvarlarda referans değerlerinin değişebileceği kaydedildiğinden, çalışmamızda aspirin alan hastalarda referans aralığı olarak AUC değerinin 0-239 aralığında olması normal, 240 ve üzerinde olması ise aspirin direnci olarak değerlendirildi.

Safen ven greftleri en yaygın kullanılan ven greftidir ve bu greftlerin 5 yıllık açık kalma oranları LAD pozisyonunda %80'lerde, diğer damarlarda %60'lar düzeyindedir (13). Internal mammaryal arter (IMA) ise en sık kullanılan arteriyel greft olup açık kalım (patensi) oranlarına bakıldığında sol IMA-LAD anastomozunda birinci yılda %92-97 arasında, beşinci yılda %88-96, on yılın sonunda ise %88-93 arasında değişmektedir (18).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde LİMA greftinin safen ven greftine oranla daha yüksek açık kalım (patensi) oranına sahip olduğu saptanmış olup toplam 84 safen ven greftinin 27'sinin (%20,4) tıkalı olduğu, 46 LİMA greftinin ise sadece 2'sinin (%4,3) tıkalı olduğu saptandı.

Yaş, kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilk sırada yer almaktadır ve ilerleyen yaşla birlikte artan trombosit aktivasyonunda artış olduğu düşünülmektedir (3). Bizim çalışmamızda ise KAH saptanan hastalarımızın yaş ortalaması $64,5 \pm 7,4$ olup aspirine dirençli olan ve aspirine duyarlı olan hasta grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Patricia AG ve ark. (35) kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda PFA-100 sistemi ile yaptıkları çalışmada kollajen/epinefrin kartuşu kapanma zamanı değerine göre aspirin direnci sıklığı %9,5 olarak bulunmuştur. Macchi L ve ark.'ının (64) stabil angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada bu oran %29'du. Coma-Canella I ve ark.'nın (73) kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada aspirin direnci sıklığını %32 olarak bulmuşlardır. Karaağaç K ve ark. (70) PFA-100 sistemi ile 97 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada KAH olan hastalarda aspirin direncinin KAH olmayanlara göre daha sık olduğunu saptamışlar, aynı çalışmada KAH olan hastaları 3 gruba ayırıp 1 damar hastalığı olanlarda %35, 2 damar hastalığı olanlarda %26 ve 3 damar hastalığı olanlarda ise %38 oranında aspirin direnci olduğunu, bu gruplar arasındaki aspirin direnci açısından olan farkın ise istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalar ele alındığında impedans agregometri ile %22 oranında aspirine direnç saptanmıştır. Sonuç bu açıdan yapılan diğer çalışmalarla örtüşmektedir. Gruplar ayrı ayrı olarak ele alındığında bypass damarı tıkalı olanlarda %32, bypass damarı açık olanlarda %14 oranında direnç saptanmış olup, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0,141$), bunda örneklem büyüklüğünün yetersiz oluşuna bağlı olduğu düşünüldü. Hastalar greft sayısı ele alınarak değerlendirildiğinde ise aspirin direnci olan 11 hastada toplam 34 greft, aspirin duyarlı 39 hastada toplam 96 greft olup iki grup toplam greft sayısı bakımından benzerdi ($p=0,63$). Bu greftlerden aspirin direnci olan grupta 34 greftin 11'i (%32), Aspirin duyarlı olan grupta 96 greftin 18'i (%18,7) tıkalı olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$). Dolayısıyla greft sayısı baz alınarak yapılan bu inceleme sonucu olası aspirin direncinin bypass grefti tıkanmasına neden olabileceği düşünüldü.

Coma-Canella I ve ark. (73) yaptıkları çalışmada iskemik kalp hastalığı saptananlarda aspirin direnci sıklığını iskemik kalp hastalığı saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulmuşlardır. Direncinin İskemik kalp hastalığında daha sık görülmesinin nedeni, artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkili olabilir (74).

Helgason CM ve ark. (61) yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızın aksine sigara içiciliği ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptamışlar ve bu sonucu sigaranın trombosit aktivasyonuna yol açmasına bağlamışlardır. Bununla beraber Hung J ve ark. (75), Gum PA ve ark. (40) ile Karaağaç K ve ark. (70) da yaptıkları çalışmalarda sigara içen grupta aspirin direncini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda saptamışlardır. Biz ise tüm hastalar ele alındığında sigara içiciliğinin beklenenden az olduğu (%12) çalışmamızda sigara içiciliği ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamadık.

Çalışmamızda, hastaların kullandıkları ilaçlar ile (statin, ACE inhibitörü, ARB, nitrat, beta bloker ve kalsiyum kanal blokleri, insülin, OAD) aspirin direnci arasındaki ilişki incelendi. Sonucunda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Coma-Canella I ve ark. (73) ise kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada sadece statin kullanan olgularda, aspirin direnci sıklığını statin kullanmayan olgulara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptamışlardır. ACE inhibitörü, beta bloker ve kalsiyum kanal bloker kullanımı ve aspirin direnci arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Normalde statinler doku faktörü salınımını azaltarak antitrombotik etki gösterirler (76). Coma-Canella I ve ark. (73) buradaki paradoks durumun nedeni olarak 1- statinler ile aspirinin etkileşmiş olabileceği ve aspirinin antiagregan etkisinin buna bağlı olarak azalabileceği, 2- hiperlipidemili hastalarda statinlerin antitrombotik etkilerinin lipid düzeylerinin normale geldikten sonra ortaya çıkması, 3- statin tedavisinin yüksek lipid düzeylerini düşürmede yetersiz kalması ve lipidlerin trombosit agregasyonunu artırması olduğunu söylemişlerdir.

Andersen K ve ark. (45) ile Karaağaç K ve ark. (70) koroner arter hastalarında yaptıkları çalışmalarda aspirin direnci ve kullanılan aspirin dozu arasındaki ilişkiyi incelemiş ve bizim çalışmamızla uyumlu olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Yine Coma-Canella I ve ark. (73) da kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak verilen aspirin dozları ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.

Hiperglisemi trombosit reaktivitesine neden olmaktadır ve trombojeniteyi artırmaktadır (77). Ancak Furman MI ve ark.(78) stabil angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada, diyabetik ve diyabetik olmayan kadın ve erkek hasta gruplarında aspirin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır. Yine Gum PA ve ark. (40) ile Macchi L ve ark. (64) da yaptıkları çalışmalarda diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında aspirin direnci açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Bu sonucu diyabetik hastaların iyi glisemik kontrolüne bağlamışlardır. Bizde aynı şekilde diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında aspirin direnci açısından anlamlı bir farklılık saptamadık.

Hiperkolesterolemi trombosit agregasyonunu ve TXA2 düzeyini artırarak aspirin direncine neden olmaktadır (79). Friend M ve ark. (80) çalışmalarında hiperlipidemili hastalarda trombositlerin aspirine karşı yanıtlarının azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise LDL kolesterol düzeyi ile aspirin direnci arasında ilişki saptanmadı. Coma-Canella I ve ark. (73) ile Karaağaç K ve ark. (70) da aspirin direnci olan grupta T Kol/HDL oranını direnç olmayanlara göre daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da HDL kolesterol düzeyleri aspirin direnci olan grupta daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Trombosit hacmindeki artış, trombosit aktivitesinde artma ve kanama zamanında kısalma ile ilişkili bulunmuştur (81, 82). Çalışmamızda da aspirin direnci ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki değerlendirildi ve bypass tıkalı olan hastalarda açık olanlara göre, aspirin direnci olanlarda olmayanlara göre ortalama trombosit hacminin daha büyük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Aspirin kullanmasına rağmen bir grup hastada tromboksan biyosentezinin arttığını gösteren John WE ve ark. (36) yaptıkları çalışmada aspirine dirençli kabul ettikleri grupta, vasküler olay sıklığının arttığını göstermişlerdir. Yine Patricia AG ve ark. (83) da yaptıkları çalışmada aspirin direnci saptanan hastaları yaklaşık 2 yıl takip etmişler ve sonuçta aspirin direnci gösterenlerin daha çok vasküler olay yaşadığını ortaya koymuşlardır. Buna paralel olarak bizde bypass açıklığının idamesinde aspirin direncinin

etkili olduğunu, tezimizin kuvvetlenmesi için ise daha fazla sayıda prospektif, randomize çalışmanın yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Aspirin direncinin net olarak tanımlanamamasına rağmen, aspirin dirençlilerde vasküler olay sıklığının yüksek olması, aspirine alternatif antitrombotik ilaçların varlığı ve kombine ilaç tedavilerinin daha etkin olması nedeniyle aspirin direnci tanımının netleştirilmesi ve saptandığında alternatif tedavilere geçilmesi gerekliliği kaçınılmaz olmaktadır (84).

Sonuç olarak KAH saptanan ve düzenli olarak aspirin kullanan olgularda aspirinin etkinliğinin ölçülmesi, majör kardiyovasküler olayların (akut miyokard infarktüsü, ani ölüm, inme gibi.) önlenmesi açısından önemli olduğu gibi, bypasslı hastalarda da bypass açıklığının idamesinde son derece önemlidir. Klinikte aspirin direncinin saptanmasında rutin tarama yapmak için veriler yetersizdir. Çalışmamız sonucunda, bypasslı hastalarda aspirin direncinin impedans agregometri ile kısa sürede tespit edilebileceği kanaatine varılmış olup yakın zamanda, daha fazla prospektif, randomize çalışma yapılarak bu testlerin rutin klinik kullanıma girmesi gerektiği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC: The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA 1996; 276:1172-7.
2. World Health Organization. World Health Report 2002, Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.
3. Türk Kardiyoloji Derneği. Türkiye Kalp Raporu 2000. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000. 11-25.
4. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T: Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. Kidney Int Suppl 2002 May; (80):99-102.
5. Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM: Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. Circulation 2002; 106:820-5.
6. Coronary Artery Surgery Study (CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery: Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. Circulation 1983; 68:951-60.
7. Varnauskas E. European Coronary Surgery Study Group=Twelve-year followup of survival in the randomized European coronary surgery study. N Engl J Med 1988; 319:332-7.
8. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 1994; 344:563-70.
9. Vineberg AM, Miller G. Internal mammary coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. Can Med Assoc J 1951; 64:204-10.
10. Eagle K, Guyton RA, Davidoff R et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American Collage of Cardiology/American Heart Association. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1262-1347.
11. Garret HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: Seven-year follow-up. JAMA 1973; 223:792-4.
12. Favalaro RG. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: A 30-year journey. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1B-63B.
13. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, et al. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89:248-58.
14. Grondin CM. Factors influencing graft patency. Cleve Clin Q Spring 1978; 45:107-8.

15. FitzGibbon GM, Leach AJ, Kafka HB et al. Coronary bypass graft fate: Long-term angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1075-80
16. Kolesov VI, Kolesov EV. Twenty years results with internal toracic artery-coronary artery anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:360-1.
17. Mestres CA, Rives A, Igual A, Vehi C, Murtra M. Atherosclerosis of the internal mammary artery. Histopathological analysis implications on its results in coronary artery bypass graft surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 34:356-8.
18. Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ, Schaff HV. Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:599-605.
19. Possati G, Gaudino M, Prati F, et al. Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation* 2003; 108:1350-4.
20. Suma H, Isomura T, Horii T, Sato T. Late angiographic result of using the right gastroepiploic artery as a graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:496-8.
21. Strong JP, Malcolm GT, MacMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescent and young adults: Implication for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281:727-32.
22. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: A potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998; 97:2433-44.
23. Rao GHR. Platelet Physiology and Pharmacology: An Overview. In: Rao GHR (ed). *Handbook of Platelet Physiology and Pharmacology*. USA: Kluwer Academic Publishers; 1999. 1-21.
24. Hajjar KA: The endothelium in thrombosis and hemorrhage. In Loscalzo J, Schafer AI (eds). *Thrombosis and Hemorrhage*. 3rd edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 206-9.
25. Parise LV, Kelly PJ, Naik UP. Platelets in hemostasis and trombosis. In: Lee R, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Forester J (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th edition. Egypt; Mass Publishing Co. 1999. 1:661-77.
26. Umman B. Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Anatol J Cardiol* 2006; 1:13-19.
27. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. 1243-79.
28. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Kültürsay H (ed). *Koroner Kalp Hastalığı: Primer ve Sekonder Korunma*. İstanbul: Argos AŞ; 2001. 31-66
29. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabcılık; 2000. 581-612.

30. Antithrombotic Trialist' Colloboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
31. Jack H, James ED, Valentine F, et al. Aspirin and Other Platelet-Active Drugs: The relationship Among Dose, Effectiveness and Side Effects. *Chest* 1995; 108:247-57.
32. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Colloborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349-60.
33. White C, Chitman B, Lassar T, et al. Antiplatelet agents are effective in reducing the immediate complications of PTCA. Results of the ticlopidine multicenter trial. *Circulation* 1987; 76:400.
34. Popma JJ, Weitz J, Bittl JA, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1998; 114:728-41.
35. Patricia AG, Kandice KM, Emilio DP, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:230-5.
36. Eikelboom JV, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105:1650-5.
37. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 110:489-93.
38. Bitigen A, Karakaya O, Sağlam M, Kahveci G. Aspirin Direnci. *MN Kardiyoloji* 2005; 12:300-4.
39. Michelson AD, Barnard MR, Kruger LA, et al. Flow cytometry. In Michelson AD (ed). *Platelets*. San Diego: Academic Press; 2002. 297-315.
40. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:230-5.
41. Lanza GA, Sestito A, Lacovella S, et al. Relation between platelet response to exercise and coronary angiographic findings in patients with effort angina. *Circulation* 2003; 107:1378-82.
42. Frossard M, Fuchs I, Judith JM, et al. Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110:1392-7.
43. Wang S, Appleberg M, Ward CM, et al. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 456-65.
44. Aktürk E, Topal E, Aksoy Y. Aspirin Direnci. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2005; 33:480-7.
45. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, et al. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2003; 108:37-42.

46. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42:99-103.
47. Watala C, Golanski J, Pluta J, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113:101-13.
48. FitzGerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 2003; 361:542-4.
49. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomized controlled trial. *BMJ* 2000; 321:13-7.
50. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108:542-7.
51. Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66:557-8.
52. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1286-93.
53. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002;13:49-56.
54. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105:1650-5.
55. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000; 102:1007-13.
56. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1998; 97:350-5.
57. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119:39-63.
58. Weiss E, Bray P, Tayback M, et al. A polymorphism of platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:1090-4.
59. Mosfegh K, Wuillemin WA, Redondo M, et al. Associations of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353:351-4.
60. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Effect of aspirin. *Atherosclerosis* 1978; 31:169-75.

61. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25:2331-6.
62. Grotomeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IV. Two years follow-up of aspirin responder and aspirin nonresponder. A pilot-study including 180 post-stroke patient. *Thromb Res* 1993; 71:397-400.
63. Gum PA, Kottke-Marchant K, Weslh PA, et al. A prosoective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.
64. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002; 107:45-9.
65. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1122-6.
66. 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; 11:221-7.
67. Sane DC, McKee SA, Malinin AI, et al. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Am J Cardiol* 2002; 90:893-5.
68. Pamukcu B, Oflaz H. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J* 2005; 149:675-80.
69. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207:59-64.
70. Karaağaç K, Güllülü S, Şentürk T et al. Aspirin resistance status as determined by the PFA-100 system among patients with coronary artery disease. *Clinical Cardiology* 2008; 31 (suppl 2): 56
71. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
72. WHO Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: 1997. 1-98.
73. Coma-Canella I, Velasco A, Castano S. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100. *Int J Cardiol* 2005; 101:71-76.
74. Kawaspirinki T, Ozeki Yasushi O, Igawa T, et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000; 31:591-5.
75. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92:2432-6.

76. Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001; 130:2248-53.
77. Gresele P, Guglielmini G, De Angelis M, et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1013-20.
78. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:352-8.
79. Szczeklik A, Musial J, Undas A. Reasons for resistance to aspirin in cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:181-2.
80. Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidemia. *BMJ* 2003; 326:82-3.
81. Milner PC, Martin JF. Shortened bleeding time in acute MI and its relation to platelet mass. *BMJ* 1985; 290:1767-70.
82. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987; 58:714-7.
83. Patricia AG, Welsh PA, Gum PA et al. 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.
84. Schafer AI. Genetic and acquired determinants of individual variability of response to antiplatelet drugs. *Circulation* 2003; 108:910-11.

EKLER

Ek-1: Kısaltmalar

KVH: Kardiyovasküler Hastalık
KAH: Koroner Arter Hastalığı
PFA-100: Trombosit Fonksiyon Analizörü
RPFA: Hızlı Trombosit Fonksiyon Analizörü
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
vWF: Von Willebrand Faktör
GPIb: Glikoprotein Ib
GPIIb/IIIa: Glikoprotein IIb/IIIa
KZ: Kapanma Zamanı
HT: Hipertansiyon
DM: Diyabetes Mellitus
LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol
HDL-K: Yüksek Dansiteli Kolesterol
TG: Trigliserid
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
KAG: Koroner Anjiyografi
PKG: Perkütan Koroner Girişim
PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör
TXA2: Tromboksan A2
TXB2: Tromboksan B2
ADP= Adenozin Difosfat
PF 4: Trombosit faktör 4
PGI2: Prostaglandin I2
PGH2: Prostaglandin H2
PGF2: Prostaglandin F2
PGI2: Prostaglandin I2
NO: Nitrik Oksit
CO: Karbonmonoksit

ATC: Antitrombotik Çalışmacıları Birliği
ASA: Asetilsalisilik asit
COX: Siklooksijenaz
LAD: Sol Ön İnen Dal
Cx: Sirkümfleks
RCA: Sağ Koroner Arter
RİTA: Sağ internal torasik arter
İMA: İnternal mammariyal arter
İTA: İnternal torasik arter
Kol/Epi: Kollajen/Epinefrin
Kol/ADP= Kollajen/Adenozin Difosfat
MPV: Ortalama trombosit Hacmi
ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
5-HPETE: 5- Hidroperoksieikozatetraenoik Asit

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan, bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr. Osman Akın Serdar olmak üzere, eski bölüm başkanımız Prof. Dr. Jale Cordan, Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali Aydınlar, Prof. Dr. Ali Rıza Kazazođlu, Prof. Dr. Ethem Kumbay, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Doç. Dr. İbrahim Baran, Yrd. Doç. Dr. Bülent Özdemir ve uzmanlarımız Uzm. Dr. Aysel Aydın Kaderli ve Uzm. Dr. Tunay Şentürk'e, İç Hastalıkları rotasyonum esnasında eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, çalışmaktan son derece mutlu olduğum, şuan uzman olan kıdemlilerime, birlikte güzel günler geçirdiğimiz doktor arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim boyunca birçok faydasını gördüğüm Kardiyoloji A.D. hemşire ve personeline, özveri ile çalışan sekreterlerimize ve aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

28.02.1977 tarihinde Bursa'da doğdum. İlkokulu (1984-1989) Şerif Artış İlköğretim Okulu'nda okudum, orta ve lise öğrenimimi (1989-1995) Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1995 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2001 yılında tıp lisans öğrenimini tamamladım. Kısa bir süre pratisyen hekimlik sonrası Nisan 2004 tarihindeki TUS sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.'da ihtisasa başladım. Halen bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.