



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

**KORONER ARTER HASTALIĞI SAPTANAN HASTALARDA
PFA-100 SİSTEMİ İLE ASİRİN DİRENCİ SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Kemal KARAĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2006

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

**KORONER ARTER HASTALIĞI SAPTANAN HASTALARDA
PFA-100 SİSTEMİ İLE ASİRİN DİRENCİ SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Kemal KARAAĞAÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ

BURSA-2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
TÜRKÇE ÖZET	iii-iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi-vi
GİRİŞ	1-19
GEREÇ VE YÖNTEM	20-25
BULGULAR	26-31
TARTIŞMA VE SONUÇ	32-38
KAYNAKLAR	39-45
TEŞEKKÜR	46
ÖZGEÇMİŞ	47

KISALTMALAR

KAH: Koroner Arter Hastalığı
PFA-100: Trombosit Fonksiyon Analizörü
RPPA: 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
SBP (SKB): Sistolik Kan Basıncı
DBP (DKB): Diyastolik Kan Basıncı
PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör
TXA₂: Tromboksan A₂
TXB₂: Tromboksan B₂
ADP: Adenozin Difosfat
PF₄: Trombosit faktör 4
PGI₂: Prostaglandin I₂
PGH₂: Prostaglandin H₂
PGF₂: Prostaglandin F₂
PGI₂: Prostaglandin I₂
NO: Nitrik Oksit
CO: Karbonmonoksit
ATC: Antitrombotic Trialist Colloboration
ASA: Asetilsalisilik asit
COX: Siklooksijenaz
LAD: Sol Ön İnen Dal
Cx: Sirkümfleks
RCA: Sağ Koroner Arter
Kol/Epi: Kollajen/Epinefrin
Kol/ADP: Kollajen/Adenozin Difosfat
MPV: Ortalama trombosit Hacmi
ACE: Angiotensin Converting Enzyme
5-HPETE: 5- Hidroproksieikozatetraenoik Asit

ÖZET

Aspirin günümüzde 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 arter hastalığı (KAH) saptanan olgularda PFA-100 sistemiyle aspirin direnci değerlendirildi.

Çalışmamıza en az 4 hafta süre ile düzenli olarak, 100 mg ve daha fazla Aspirin kullanan koroner anjiyografisi yapılan 97 hasta dahil edildi. Hastalarda PFA-100 sistemini kullanılarak aspirin direncini saptandı.

Tüm olgularımız aspirine yanıt bakımından karşılaştırıldığında KAH saptananlarda, saptanmayanlara göre aspirin direnci anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,02). KAH saptanan aspirine dirençli grupta, sigara içiciliği (p:0.001) daha fazlaydı, LDL-K değerleri (p:0,02) ve T.Kol/HDL kolesterol (p:0,02) değerleri aspirine duyarlı gruba göre anlamlı derecede yüksekti. KAH saptananlarda aspirin direnci olanlar kullandıkları aspirin dozu (100mg ve 300mg) açısından karşılaştırıldıklarında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,46). KAH saptanan olgular tek damar hastalığı olanlar 1.grup (n:21, %35), iki damar hastalığı olanlar 2.grup (n:16, %26) ve üç damar hastalığı olanlar 3.grup (n:23, %38) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hasta gruplarından tek damar ile iki damar hastalığı olanlar (p:0.26), tek damar ile üç damar hastalığı olanlar (p:0,8) ve iki damar ile üç damar hastalığı olanlar (p:0,35) aspirin direnci açısından aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak, aspirin tedavisi alan hastalarda cevabın benzer olmadığı gösterildi. KAH saptanan olgularda aspirin cevabının yeterliliğinin

her hastada PFA-100 sistemi ile kısa sürede değerlendirilip tedavinin bu sonuçlara göre düzenlenebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, aspirin direnci, PFA-100 sistemi

SUMMARY

Investigation of Aspirin Resistance Frequency in Patients with Coronary Artery Disease by Using PFA-100 System

Today aspirin is the most widely used antithrombotic drug. Occurrence of occlusive vascular events, in the laboratory studies failure of suppression of thrombocyte functions compared to cases that normally respond to aspirin has been defined as aspirin resistance. In this study aspirin resistance was evaluated in coronary artery disease patients with PFA-100 system.

In the study 97 patients that routinely used 100 mg or higher aspirin for four weeks and that had coronary angiographic examination were included. In the cases with PFA-100 system aspirin resistance was determined.

When all the cases were examined in case of aspirin resistance, it was more frequent in the cases with coronary artery disease ($p:0,02$). In the group with coronary artery disease (60 patients), patients with aspirin resistance more frequently smoked ($p:0,001$), and the LDL-C values ($p:0,02$) and T.Chol/HDL cholesterol levels ($p:0,02$) were significantly higher compared to the aspirin sensitive patients. When the cases with CAD were compared according to the aspirin dose they had (100mg ve 300mg) the two groups did not differ significantly ($p:0,46$). The patients with CAD were divided into three groups according to the number of diseased vessels. Group 1 was constituted of cases with one vessel disease ($n:21$, %35), group 2 two vessel disease ($n:16$, %26) and group 3 was constituted of patients with three vessel disease ($n:23$, %38). There no was statistically significant difference in terms of aspirin resistance between the groups 1 and 2 ($p:0,26$); 1 and 3 ($p:0,8$); and the groups 2 and 3 ($p:0,35$).

As a result, it was shown that the responses were not the same in patients taking aspirin. It was concluded that in cases with CAD adequacy

of aspirin response may be quickly evaluated by PFA-100 system and the therapy may be adjusted according to the results

Keywords: Coronary artery disease, aspirin resistance, PFA-100 system.

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) koroner arterlerin her türlü patolojisini kapsayan genel bir terimdir. Koroner arter hastalığının en sık nedeni koroner aterosklerozdur. Ateroskleroz, gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, *World Healty Organization*), batı tipi diyet alışkanlığının hızla yerleştiği gelişmekte olan ülkelerde de ateroskleroz oranının hızla arttığını bildirmiştir (1).

Aterosklerozun esas olarak klinikteki yansımaları serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalıklar deyimi hipertansiyon, valvüler-musküler-konjenital kalp hastalığı, inme ve KAH için kullanılan genel bir terimdir. 1996 yılında yapılan bir araştırmada dünya genelinde tüm ölümlerin %29'unun kardiyovasküler hastalıklara bağlı olduğu ve bunların yaklaşık yarısını KAH'nın oluşturduğu bildirilmiştir (2).

Gelişen tedavi olanakları nedeniyle ortalama yaşam süresi uzamakta buna bağlı olarak da tekrarlayan kardiyovasküler olaylara maruz kalan hasta sayısı artmaktadır (3). 2020 yılına kadar da tüm dünyada hastalıklara bağlı ölümlerin en büyük nedeninin KAH olacağını hesaplanması, bu hastalığa karşı koruyucu ve tedavi edici stratejilerin hızla geliştirilmesine yol açmıştır ve bu konuda yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir (4,5).

Ülkemizde hali hazırda çok fazla epidemiyolojik çalışma olmamasına rağmen mevcut veriler durumun dünya genelinden farklı olmadığını göstermektedir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası olduğuna işaret edilmiştir ve yılda kaybedilen 390.000 insanın 120.000'e yakınının KAH kökenli olduğu tahmin edilmektedir. KAH'na bağlı yıllık mortalite erkeklerde % 0.51, kadınlarda ise % 0.33'tür. Resmi kayıtlar ve TEKHARF verileri beraber değerlendirildiği zaman görülmektedir

ki, gelişmekte olan ÷lkelerden çok, gelişmiş ÷lkeler örneğine yakın bu olumsuz epidemiyolojik profil devam ettiği takdirde, ÷lkemizde hala 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 2010 yılında 3.4 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (6).

KAH'nın teşhisinden sonraki tedavi yöntemlerinde büyük gelişmelerin sağlandığı günümüzde hastalıktan korunmaya yönelik birincil tedavi yaklaşımları daha önemli hale gelmiştir. Yaklaşık 50 yıl önce başlayan Framingham çalışması ile koroner arter hastalığının risk faktörleri ortaya konulmuştur. Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalığının önlenmesi (primer koruma) ve belirlenmiş koroner kalp hastalığı olan kişilerde tekrarlayan kardiyovasküler olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Koruyucu kardiyolojide bu risk faktörlerine yönelik geliştirilen tedavi yöntemlerinde büyük ilerleme sağlanmıştır. Geliştirilen bu yeni tedavi yöntemleri özellikle 1950'lerden sonra gelişmiş ÷lkelerde aterosklerozla mücadelede sağlanan başarının temel nedeni olarak gör÷lmektedir. Tüm bu gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar artış göstermektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklara yönelik ucuz, hızlı ve etkin teşhis ile tedavi yöntemi arayışları hala tüm hızıyla devam etmektedir.

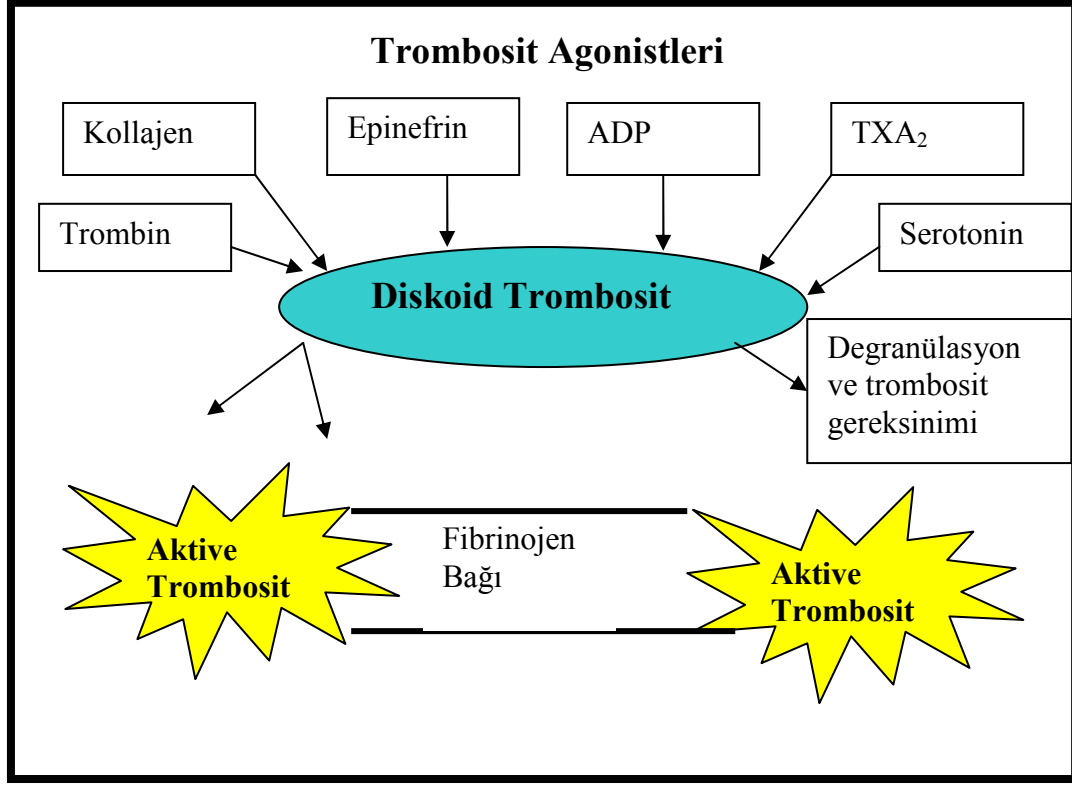
Yakın zamana kadar ateroskleroza neden olan aterom plağının yalnızca yağ, kireç ve fibröz dokudan oluştuğu düşün÷l÷rdü. Bu yapının zaman içinde yavaş yavaş büyüdüğu, belirli bir düzeye ulaşınca klinik bozukluklara neden olduğu ve damar lümenini tam tıkayınca da akut değişikliklerin ortaya çıktığına inanılırdı. Son yıllarda moleküler biyoloji ve hücre biliminde elde edilen gelişmeler durumun böyle olmadığını göstermiştir. Damar duvarının yapısında bulunan düz kas ve endotel hücrelerinin, trombositlerin, makrofajların ve T lenfositlerin birbirleriyle etkileşimi aterom plağına dinamik bir özellik kazandırmaktadır. Bundan dolayı koroner aterosklerozun gidişinin belirlenmesinde sadece aterom plağının anatomik özelliklerinin, bir başka deyişle lümeni ne kadar daralttığının bilinmesi ile

yetinilmemekte ateroskleroz plağının ne kadar dinamik olduğunun da öğrenilmesine çalışılmaktadır (3).

Aterogenezde trombositlerin rolü:

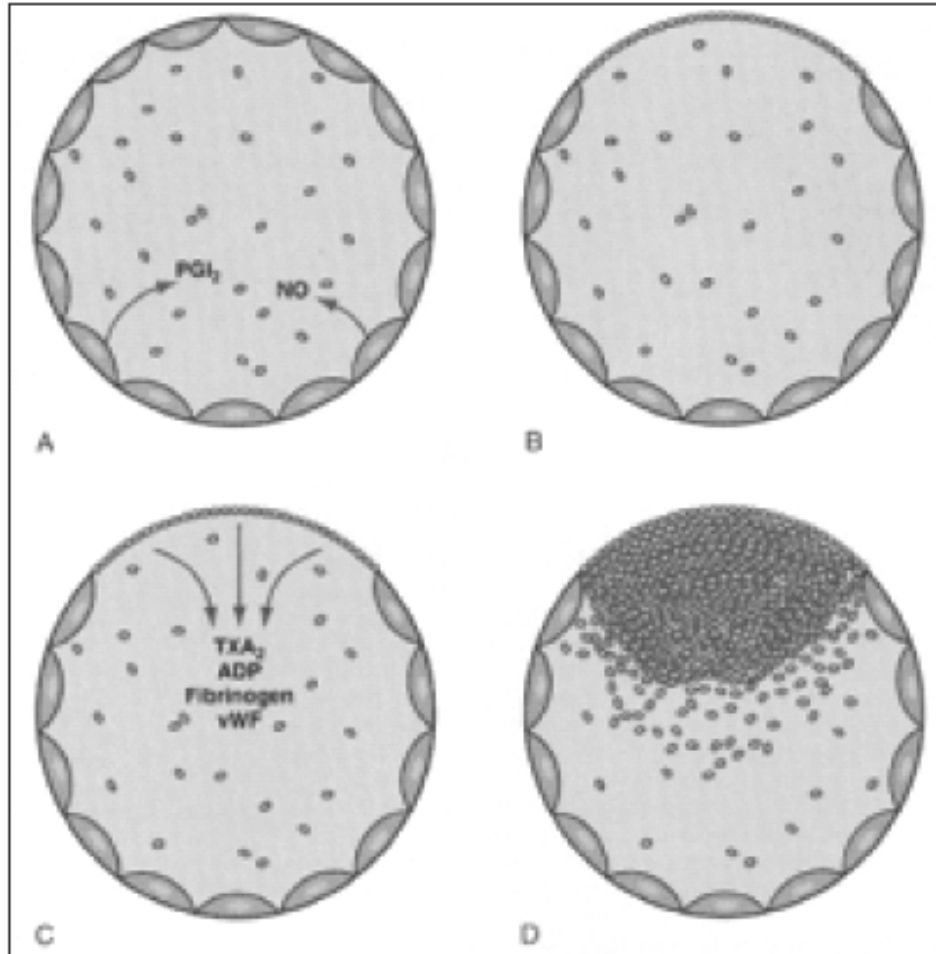
Yapısal olarak çok dinamik olan ateroskleroz plağı oluşumunun hemen her aşamasında, lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden periferik kana salınan, hücre çekirdeği olmayan, dolaşımdaki ömürleri 7-10 gün kadar olan, oldukça aktif enzim sistemine sahip olan hücrelerdir (7).

Trombosit ile damar duvarı etkileşimi yani adezyonu temel olarak von Willebrand Faktör (vWF) yardımı ile olur. vWF endotel hücreleri ve megakaryositlerden sentezlenebilen, çok sayıda polimerize alt ünitelerden oluşan bir proteindir. 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 etkileri yardımı ile aktive olurlar. Şekil 1'de trombosit agregasyonuna neden olan mediyatörler gösterilmiştir. Bu mediyatörler arasında trombosit aktive edici faktör (PAF, *platelet activating factor*), trombin, adenosin difosfat (ADP, *adenosine diphosphate*), serotonin, epinefrin, tromboksan A₂ (TXA₂, *thromboxane A₂*)] sayılabilir. Nukleusu olmayan trombositler enzimatik reaksiyonlarla oluşturdukları veya ekstraselüler sıvıdan endositoz ile aldıkları çok sayıda değişik mitojeni, sitokini veya vazoaaktif maddeyi granüllerinde depolarlar. Bu maddeler arasında ADP, serotonin; solübl adeziv proteinlerden fibrinojen, vWF, trombospondin, fibrinonektin; prokoagulan maddelerden trombosit faktör 4 (PF 4, *platelet factor 4*) ve faktör V sayılabilir (8).



Şekil 1: Trombosit Agregasyonu Şeması

Normalde canlı vasküler endotelden Prostaglandin I₂ (PGI₂), nitrik oksit (NO) ve karbonmonoksit (CO) salınarak trombosit inhibisyonu yapılmaktadır (9). Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetkilenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta bu maddelerin saliverilmesine 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 (8).



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, fibrinogen, 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 (vWF)

Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenezde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın trombosit agregasyonunu artırarak bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir. Yine de trombositlerin asıl etkisi, aterosklerozun bu evrelerinde değil, ilerlemiş lezyonun tehlikeli bir komplikasyonu olan trombüs oluşumundadır (3).

Ayrıca trombosit aktivasyonunun başlaması ile birlikte hücre membranında açığa çıkan Faktör V ve Faktör IX reseptörleri, trombosit

granüllerinin sekresyonu ile açığa çıkan Faktör V ve Faktör IX'u bağlayıp, trombosit membranında pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirirler. Pıhtılaşma mekanizmasının aktif hale gelmesiyle güçlü bir trombosit uyarıcı ajan olan trombin oluşur ve trombin de fibrini meydana getirir (10).

Arteriyel trombus oluşumunda trombositlerin, kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesindeki rolü bilinmektedir. Antitrombotik ilaçlar olarak bilinen trombosit fonksiyonlarını engelleyen ilaçların, vasküler olayların engellenmesinde büyük yararlar sağladığı birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir.

“Antithrombotic Trialist Collaboration” (ATC) isimli 287 farklı çalışmanın metaanalizinde tıkaçıcı vasküler olay riskinin arttığı hastalıklarda, riskin büyüklüğüne bakılmaksızın ve yaş, cinsiyet, kan basıncı ve diyabet öyküsünün önemi olmaksızın, antitrombotik tedavinin, ciddi vasküler olay sıklığını %25 azalttığı gösterilmiştir. Tıkaçıcı vasküler olay riskinin arttığı hastalıklar olarak akut miyokard infarktüsü veya iskemik inme; kararlı veya kararsız angina; miyokard infarktüsü, inme veya serebral iskemi öyküsü; periferik arter hastalığı veya atriyal fibrilasyon gösterilmiştir. Non-fatal miyokard infarktüsünde tek başına %34, non-fatal inmede tek başına %25 ve vasküler ölümlerde tek başına %15 oranında antitrombotik tedavi ile azalma gözlenmiştir (Tablo 1)(11).

Tablo 1: “Antithrombotic Trialist Collaboration” un son değerlendirmesine göre, antitrombotik tedavi ile vasküler olayların azalış oranları.

“Tıkaçıcı vasküler olay” riskinin arttığı hastalıklarda;	
-	Akut miyokard infarktüsü veya iskemik inme, Atriyal fibrilasyon
-	Kararsız veya kararlı angina pectoris, Periferik damar hastalığı
-	Miyokard infarktüsü, inme veya serebral iskemi öyküsü
Antitrombotik tedavi ile “Ciddi vasküler olay” sıklığı %25 azalmıştır	
❖	Non-fatal miyokard infarktüsünde %34
❖	Non-fatal inmede %25
❖	Vasküler ölümlerde %15

Trombositler anlatıldığı gibi pekçok mekanizma ile aktif hale gelirler, pıhtılaşma sistemini harekete geçirirler ve arteriel trombüs oluştururlar. Aktif hale gelen trombosit sayısı arttıkça oluşan trombosit agregatı beyaz trombüs olarak bilinen haliyle büyümeye devam eder. Beyaz trombüs ya oluştuğu damarı tıkar ya da parçalanarak embolize olur (12).

Trombosit aktivasyonun böyle çok yönlü olduğunun bilinmesi, antitrombotik tedavinin birçok farklı yolağı engellemesi gerektiğini düşündürmektedir. Oysa klinikte oldukça az sayıda antitrombotik ilaç kullanılmaktadır. Asetilsalisilik asit, Tienopiridinler (Tiklopidin ve Klopidoğrel), Tromboksan sentaz inhibitörleri ve reseptör blokerleri (Dipiridamol), Trombosit Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleri (Absiksimab, Eptifibatide) antitrombotik ilaçlar içinde sayılmaktadır (13). Bunların üzerinde en fazla araştırma yapılanı ve kullanılanı tartışmasız asetilsalisilik asittir (ASA).

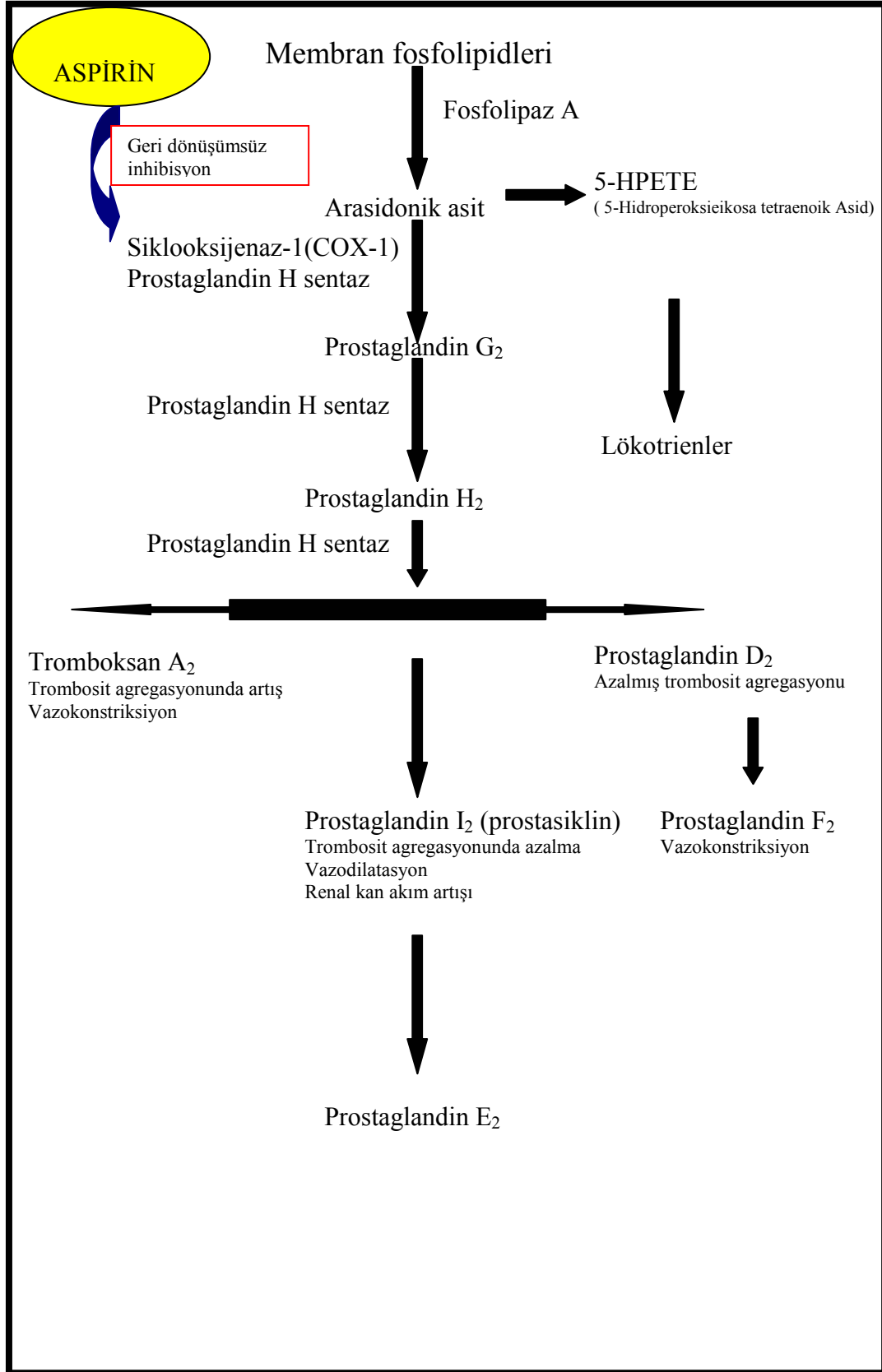
Asetilsalisilik asit (ASPIRİN):

Asetilsalisik asit'in (Aspirin) ilk ticari şekli 1897'de Felix Hoffman tarafından geliştirildi ve aspirin adı altında kayıtlara geçildi. Ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılan aspirinin trombositler üzerinde antitrombotik etki gösterdiğinin saptanması ile bu etkinin mekanizması üzerine yapılan çalışmalar ancak 1971'de Sir John Vane tarafından çözümlendi (14).

Etki mekanizması:

Aspirinin antitrombotik etkisi, trombositlerde tromboksan A2 (TXA2) biyosentezinin inhibe edilmesine dayanır. Araşidonik asit metabolizması aspirin tarafından inhibe edilmektedir. Şekil-3'de aspirinin Araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz-1'i (COX-1) inhibisyonu gösterilmiştir (15). Aspirin, Araşidonik asitten TXA2 sentezinde rol alan COX-1 enzimini seçici ve güçlü bir biçimde inhibe eder. İnhibisyonun moleküler mekanizması, enzimin peptid zincirinin 529. aminoasidi olan Serin'in hidroksil grubunun

aspirinden transfer edilen asetil grubu tarafından geri dönüşümsüz olarak asetillenmesidir. 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 Prostasiklin (PGI₂) vazodilatasyon yapar, trombosit aktivitesini azaltır. Aspirinin PGI₂ sentezinde rol oynayan COX' u inhibe edici etkisi zayıftır (16).



Şekil 3: Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu.

İnsanlarda yapılan incelemelerde aspirinin belirgin antitrombotik etkili en küçük dozu 0,5 mg/kg (30-50 mg) bulunmuştur. Etkili bir antitrombotik tedavi için aspirin ilk gün yükleme dozunda (200-300 mg) verilir ve sonra günde 75-100 mg verilerek etkinlik idame ettirilir. Dozun gereksiz olarak artırılması yan etki sıklığını ve şiddetini artırır (13,16).

“Antithrombotic Trialist Collaboration”nun son değerlendirmesine göre aspirinin farklı dozlarının yüksek riskli hastalarda kontrol grubuna göre ciddi vasküler olay sıklığını ne kadar azalttığı tablo 2’de gösterilmiştir. Tüm dozlarının değerlendirmesi olarak aspirin yüksek riskli hastalarda ciddi vasküler olay sıklığını %23 azaltmıştır. En etkin koruma 75-100 mg dozlarında gözlenmiştir. Yüksek dozlarda muhtemelen Prostasiklin’in inhibe olması ve yan etkilerin artması antitrombotik yararlanımı azaltmaktadır (11).

Tablo 2: Aspirinin farklı dozlarının, yüksek riskli hastalarda ciddi vasküler olay sıklığına etkileri

500-1500 mg Aspirin	%19
160-325 mg Aspirin	%26
75-100 mg Aspirin	%32
<75 mg Aspirin	%13
Aspirin	%23 daha az ciddi vasküler olay

Aspirin ile ilgili meta analizler sonucunda, aspirin kullanan ve daha önce akut miyokard infarktüsü, inme, by-pass cerrahisi, anjiyoplasti, periferik vasküler cerrahi geçirmiş hastalarda mortalite ve non-fatal kardiyovasküler olaylarda azalma gösterilmiştir (11,17).

Dört büyük çalışma ile düşük doz aspirinin, erkeklerde kardiyovasküler hastalıkların primer önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (18,19). Kadınlar

için ise, "Women's Healty Study" çalışmasında kardiyovasküler hastalıklardan primer korunmada fayda-zarar oranına göre davranılması önerilmiştir. ISIS-2 çalışmasıyla akut miyokard infarktüsünde aspirin kullanımı ile mortalitede %23 oranında azalma sağlanmıştır (20).

Aspirin klinik kullanımındaki önemi girişimsel kardiyolojideki gelişmeler ile birlikte bir kat daha artmıştır. Aspirinin perkütan koroner girişim sonrası verilmesi, iskemik komplikasyonları % 64-77 oranında azaltmaktadır (21,22) ve iskemik kardiyak olaylardan korunmada 80-350 mg/gün aspirin kullanımı önerilmektedir (23).

Aspirin direnci:

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda aspirinin tüm hastalarda benzer şekilde etki göstermediği, uygun tedavi dozlarında kullanılmasına rağmen trombotik veya embolik vasküler olay yaşayan hastalar olduğu gösterilmiştir. Trombosit agregasyonu, trombosit reaktivitesi, kanama zamanı, TXA₂ üretimleri ve tromboksan metabolitlerinin saptanması, invitro primer hemostazın değerlendirilmesi gibi bir takım laboratuvar sonuçları ile trombositlerde aspirine cevabın farklı olduğu ortaya konmuştur.

Antitrombotik tedavi amacı ile 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 (24,25).

Klinik ve laboratuvar özellikleriyle aspirin direnci aşağıdaki gibi tanımlanabilir (23):

A- Klinik olarak direnç: Bilinen bir koroner, serebrovasküler veya periferik arter hastalığı varlığında aspirin tedavisi gören bir hastanın aterotrombotik yeni bir olay geçirmesidir.

B- Laboratuvar olarak direnç: Aspirin tedavisi devam ederken, trombosit fonksiyonlarına yönelik testlerde yeterli antitrombosit etkinliğin gösterilememesidir. (kanama zamanı, trombosit agregasyon düzeyi, kan tromboksan A₂ düzeyi, tromboksan B₂ (TXB₂) ve metaboliti 11-dehidro tromboksan B₂ düzeyi)

Aspirin direnci daha çok hücre dışı yapılan testlerle saptanmaktadır. Bu testler arasında araşidonik asite ve Adenozin Difosfat (ADP)'a bağımlı trombosit agregasyonu (türbidometrik), ADP'ye ve kollajene bağımlı trombosit agregasyonu (impedans), Trombosit Fonksiyon analizörü (PFA-100) yada idrarda 11-dehidrotromboksan B₂ ölçümü yer almaktadır (26).

Aspirin Direncinde Kullanılan Yöntemler:

1- Kanama zamanı ölçümü:

Trombosit tıkaçına bağılı in vivo kan akımının kesilmesini gösterir. Duyarlılığı düşük olması ve ölçümü yapana bağımlı olması dezavantajlarıdır.

2- İdrarda araşidonik asit yıkım ölçümlerinin ölçümü:

Aspirin kullanımıyla, idrarda 11-dehidrotromboksan B₂ gibi araşidonik asit yıkım ürünlerinin azalmaması esasına dayanır. "Heart Outcomes Prevention Evaluation" (HOPE) çalışmasında 5529 hastanın idrar örneklerinde 11-dehidrotromboksan B₂ düzeyi ile miyokard infarktüsü ve inme arasında pozitif ilişki saptanmıştır (27). Bu test in vivo tromboksan üretimini gösterir. Ancak bu test de renal fonksiyonlardan etkilenmektedir.

3- Optik Trombosit Agregasyonu Yöntemi:

Bu yöntemde, trombosit agregasyonunun ölçümü için trombosit içeriği yüksek olan plazma kullanılır. Agregasyonu stimüle etmek için plazmaya

trombosit agonistleri (epinefrin, ADP veya kollajen) eklenir ve ışık geçirme derecesine göre (%0 ile %100 arasında) değerlendirilir. Trombositler agregasyon oldukça optik dansite değişir ve fotoelektriksel olarak saptanır (28). Eksojen ADP, endojen ADP salınımını uyararak geri dönüşümsüz agregasyona yol açar.

ADP ile agregasyon aspirin kullananlarda, aspirin gibi salıverme defekti olanlarda (aspirin like release defect), trombosit depo havuzu hastalığı olanlarda, afibrinojenemi yada Glanzman trombastenisi olanlarda bozulmaktadır.

Araşidonik asit, aspirin ile trombosit agregasyonunun inhibisyon derecesini belirlemede kullanılmaktadır. Trombositten zengin plazmaya araşidonik asit eklenmesi TxA_2 salınımını artırır, bu da agregasyonu sağlar. Yine agregasyon, aspirin kullanımında, aspirin salıverme defekti olanlarda yada Glanzman trombastenisinde bozulmaktadır.

Optik agregometri testlerinde aspirin direnci, 10 μ g ADP ile %70 ve üzeri, 0,5 mg/mL araşidonik asit ile %20 ve üzerinde agregasyon olması ile belirlenmektedir. Yukarıdaki iki koşuldan biri sağlanıyor, diğeri sağlanamıyorsa aspirin yarı cevaplı (semirespondans) olarak tanımlanmaktadır. ADP ile indüklenen agregasyonda eşik değeri normalde %70 ve üzeridir. Ancak araşidonik asit ile agregasyon tamamen inhibe edildiği için aspirin direnci tanımı %20 ve üzeri eşik değeri olarak alınmıştır. Bu aspirin direncinin kesin belirleyicisidir (29).

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 (30). Pahalı olması, yoğun emek gerektirmesi ve agoniste bağlı olması dezavantajlarıdır (28).

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

Kanı, kollajen kaplı membranla bölünmüş, ayrıca epinefrin (10 µg) veya 50 µg ADP ile kaplanmış 147 µm'lik bir delikten geçirerek primer hemostazı stimüle etme esasına dayanır. Analizör tüm kanı yüksek bir hızla kapiller aralıktan aspire eder. Bu sırada kan membranla temas eder ve trombositler membran yüzeyine yapışır ve agregate olur. Trombosit tıkaçları oluşur ve açıklık kapanır, kan akımı azalır sonra kesilir. Trombosit tıkaçı oluşturularak in vitro kan akımı kesilinceye kadar geçen süre kapanma zamanı olarak değerlendirilir. Tekrarlayan ölçümler alınır ve 300 sn'den daha fazla saptanırsa "kapanma yok" şeklinde yorumlanır.

Aspirin, PFA-100 sisteminde genellikle kollajen ve/veya epinefrin kapanma zamanını uzatır ancak kollajen ve/veya ADP kapanma zamanını etkilemez. ADP kartuşunda olan bozukluklar aspirin dışı trombosit fonksiyon bozukluklarını yansıtır. PFA-100 sistemi ile aspirin direnci; aspirin kullanımına rağmen kollajen ve/veya epinefrin (Kol/Epi) kartuşu kapanma zamanının normal saptanmasıdır. PFA-100 sistemi ile aspirinin semiresponder olup olmadığı tesbit edilemez. PFA-100 sistemi optik agregasyona göre daha duyarlı bulunmuştur(31).

Kararlı anginalı hastalarda, PFA-100 ile ölçülen kapanma zamanı anjiyografide koroner arter stenozu olup olmayacağını öngörerek daha ileri tanısal testlerden kaçınılmasını sağlayabilmektedir (25,32). Aspirin kullanan hasta sayısının az olduğu çalışmalarda akut miyokard infarktüsünün oluşturduğu duvar hasarının şiddeti ile PFA-100 epinefrin kapanma zamanı arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (25,33). Trombosit fonksiyon testleri kullanılarak, kardiyovasküler hastalıklardaki majör olumsuz kardiyak olayların öngörülebileceği bildirilmişse de bu testler büyük çalışmalarda, standard klinik uygulamaların bir parçası haline getirilecek kadar ayrıntılı değerlendirilmemiştir (25).

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 değerinin 550'den küçük olması trombositle ilgili bir fonksiyonun lehinedir (34). Aspirin ile birlikte selektif Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü kullanan hastalarda aspirin direncinin saptanmasında kullanılabilecek bir yöntem olduğu bildirilmiştir. RPFA yöntemiyle saptanan aspirin direncinin, kardiyovasküler olaylarla ilişkisinin artmış olduğu bulunmuştur (34). RPFA daha çok glikoprotein IIb-IIIa (GP IIb/IIIa) etkinliğinin gösterilmesinde kullanılan bir test olduğu için abciximab direnç testi olarak adlandırılmıştır (25).

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 değerlendirilememektedir. Aspirin direncinin doğru bir şekilde ölçümü ve izlemi için kolay, hızlı, güvenilir ve tam kanda çalışan bir teste ihtiyaç vardır. Son çalışmalara göre antitrombosit tedavinin klinik etkinliği göstermesi bakımından PFA-100 ve RPFA bu özellikleri karşılayabilme bakımından umut vericidir (34,35).

Aspirin Direncinde Öne Sürülen Mekanizmalar:

Aspirin direncinden sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmese de bazı klinik, biyolojik ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (36). Bunların hangi hasta grubunda ve ne oranda etkili olduğu açık değildir. Potansiyel mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

a. Klinik faktörler:

1. İlaç kullanımında hasta uyumsuzluğu veya ilaç dozunun yetersiz olması

2. Aspirinin kronik kullanımı: Başlangıçta tam olan trombosit inhibisyonu altı ay içinde kısmi inhibisyona dönüşmekte veya aspirine yanıtı azalmaktadır (37).

3. Diyabet: Günde 100 mg ve 6-12 ay süreyle düzenli aspirin kullanan diyabetik hastalarda %21 oranında aspirin direnci saptanmıştır (38). Diyabette trombosit agonistlerine duyarlılık artışı, aspirine duyarsız tromboksan sentezinde artış nedeniyle aspirin direnci geliştiği bildirilmektedir (38,39).

4. Nonsteroid antiinfilamatuvar ilaçlar: Trombositlerin Siklooksijenaz-1 (COX-1) bölgesine bağlanarak aspirinin antitrombotik etkisini önlemektedir (40).

5. Hipertansiyon: Ayrıca sistolik kan basıncı 145 mmHg'nın üzerinde olduğunda aspirinin etkisi azalmaktadır (41).

Bunların dışında vücut kitle indeksi ve insülin direnci trombosit aktivitesini etkileyerek, hiperglisemi ve hiperkolesterolemi ise reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırarak antitrombotik tedaviye yanıtı azaltabilmektedirler (42,43).

Trombosit fonksiyonlarını etkileyen faktörler:

A. Trombosit aktivasyonunun COX-1 dışı yollarla olması: Artan kollajen duyarlılığı trombosit aktivasyonunu veya egzersiz ve mental stres katekolamin aracılı trombosit fonksiyonlarını artırarak aspirin etkisini azaltabilir (44).

B. COX-1 ve COX-2 aktivitesinde artış: COX-1 ve COX-2 aktivitesinde artış makrofaj, monosit ve endotel hücreleri tarafından Tromboksan A₂ üretimini artırabilir (27). COX-2 inhibisyonunun trombositler üzerinde belirgin etkiye sahip olmadığı bilinmesine karşın, genç trombositlerde (dolaşımda %8-10) COX-2 aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir (45). COX-2, COX-1'e göre daha kısa ömürlüdür. 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-2'yi inhibe edici etkisi COX-1'e göre 170 kat daha fazladır. Bu nedenle COX-2 ekspresyonları fazla olanlarda aspirinin trombosit fonksiyonunu azaltıcı etkisi azalmaktadır (27).

C. Trombosit reaktivitesinde artış: Trombositlerle eritrositlerin etkileşimi, glikoprotein IIIa subünitesinde polimorfizm, prostaglandin F₂ α düzeyinde ve trombositlerin kollajene duyarlılığında artış gibi faktörler trombosit reaktivitesini ve agregasyonunu arttırarak trombüs oluşumuna katkı yapmaktadır.

D. Trombosit döngüsünde (turnover) artış: Aspirin tedavisi sürdürülse de kanama veya cerrahi girişime yanıt olarak trombosit fraksiyonu artışıyla tromboksan yapımı devam etmektedir.

E. Tromboksan A₂'nin yetersiz baskılanması: TXA₂ oksidatif streste aspirin ile bloke edilemeyen yollar aracılığıyla 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 prostaglandinler TXA₂'ye benzer etkiler oluşturabilir (46,47).

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

b. Genetik faktör:

Tek nükleotid polimorfizmi: COX-1 polimorfizmi ve/veya mutasyonu asetilsalisilik asitin COX-1 asetilasyonunu önler (27,48). Trombosit glikoprotein IIb-IIIa kompleksi fibrinojen için reseptördür ve trombosit agregasyonunu sağlamaktadır. Polimorfizm reseptörün IIIa subunitinde gerçekleşmektedir. P1A1, A1 homozigot, P1A1, A2 heterozigot şeklinde P2A2, A2 homozigot şeklinde oldukça yaygındır. Kardiyovasküler hastalığı olanların %30'unda fazlasında P1A2 polimorfizmi bulunmaktadır (49,50). Kararsız anginası olan ve ailesinde erken yaşlarda kalp hastalığı öyküsü bulunanlarda P1A2 pozitive prevalansı yüksek bulunmuştur. P1A2 polimorfizmi varlığında, trombosit reaktivitesinin arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (50). P1A2 polimorfizmi olan homozigot bireylerde, trombositlerin etkinliğini artıran birtakım maddelere karşı trombosit agregasyon yanıtının arttığı aspirine ise azalmış inhibisyon yanıtı verdikleri gösterilmiştir (50). P1A1 polimorfizmin varlığı stent sonrası restenoz artışı ile ilişkili bulunmuş (51). KAH açısından riskli olan bireylerin genetik olarak saptanması gelecekte kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde kullanılacak olası yöntemlerden biri olacaktır (36).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, 325-1300 mg/gün doz aralığında %5.5-75 oranında aspirin direnci geliştiği bildirilmiştir. Tablo 3’de aspirin direnci ile ilgili yapılan çalışmalar ve aspirin direnci sıklıkları gösterilmiştir (52,53,54).

Tablo 3: Aspirin direnci ile ilgili yapılan çalışmalar ve sonuçları

	Sayı	Hastalık	Doz(mg/gün)	Yöntem	Sıklık(%)
Helgason ve ark.,1994 (53)	306	İnme sonrası	325	Optik agreg.	25
Wang ve ark.,2003 (34)	422	Stabil KAH	325	RPFA	23
Gum ve ark.,2003 (55)	325	Stabil KAH	325	Optik agreg. ve PFA-100	5.5/9.5
Macchi ve ark.,2002 (56)	72	Stabil KAH	160	PFA-100	29.2
Andersen ve ark.,2002 (37)	129	Stabil KAH	75-160+varfarin	PFA-100	35/40
Chen ve ark.,2004 (57)	151	Elektif PKG	80-325	RPFA	19.2
Sane ve ark.,2002 (58)	88	Kalp yetersizliği	325	Tam kan agreg. ve PFA-100	56.8/55.7
Buchanan Brister,1995(59)	40	Baypas	325	Kanama zamanı	43
Grotemeyer ve ark.,1993 (54)	180	İnme sonrası	325	Trombosit reaktivite	36

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

Tez projemizde koroner anjiyografi endikasyonu konulup koroner anjiyografisi yapılan ve primer veya sekonder koruma amacıyla düzenli olarak aspirin kullanan hastalarda aspirin direncini çok pratik ve hızlı bir yöntem olan PFA-100 ile ölçüp, aspirin direncinin koroner arter hastalarındaki sıklığını inceleyip, direnç çıkan hastalarda gerekli ilaç desteğini vermeyi ve koroner damarların tutulumunun sayısı ile direnç arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Şubat - Nisan 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilip koroner anjiyografi endikasyonu konulan ve Hemodinami ünitesine koroner anjiyografi için yatırılan, 30-75 yaşları arasında, 100 hasta alındı, kriterlerimize uyan 97 hasta çalışmamıza dahil edildi (2 hasta nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullandığından ve 1 hasta "coumadin" kullandığından çalışmaya alınmadı). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından 14 Şubat 2006 tarihinde onaylanan 4/5 protokole göre hastaların onamı alındı.

Her hastanın anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Eşlik eden herhangi bir sistemik hastalıkları ve varsa kullandığı ilaçlar kaydedildi. Antitrombotik ilacını düzenli kullanıp kullanmadığı ve son 10 gün içinde kullandığı ilaçlar özellikle sorgulandı. Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi.

Tüm hastaların kan biyokimyası, 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, açlık kan şekeri ve elektrolitler (Na, K, Ca) ölçüldü. LDL-K, Friedewald formülü ile hesaplandı ($LDL\ Kol = T. Kol. - (HDL\ Kol. + TG/5)$ (60).

Hiperlipidemi LDL kolesterolün >130 mg/dl olması veya kolesterol düşürücü ilaç kullanımı 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 (cm²) formülüne göre vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Obezite VKİ'nin ≥ 30 kg/m² olarak tanımlandı (61).

Hastaların kan basıncı değerleri 10 dakika istirahat ettikten sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan uygun manşon boyutu kullanılarak ölçüldü. 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.

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.

En az 4 hafta süre ile düzenli olarak, 100 mg ve daha fazla Aspirin kullanan, koroner anjiyografi endikasyonu nedeni ile hemodinami ünitesine yatırılan hastalar çalışma protokolüne dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- (a-) Oral antikoagülan kullanan hastalar,
- (b-) Kişisel veya aile anamnezlerinde kanamalı durum veya hastalığı olanlar
- (c-) Akut infeksiyonu olanlar,
- (d-) Kardiyovasküler sistem dışında kronik hastalığı bulunup (Osteoporoz, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Dispepsi), trombositleri etkilediği bilinen ilaç alan hastalar,
- (e-) Son 1 ay içinde cerrahi operasyon geçiren hastalar,
- (f-) Son 10 gün içerisinde trombositleri etkileyebilecek ilaç alanlar (ağrı kesici amacıyla alınan aspirin, nonsteroid antiinfilamatuar veya bunları içeren ilaçlar),

(g-) Trombosit sayısı < 150.000\µl veya > 500.000\µl olanlar veya hemoglobin değeri <9 mg\dl 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. Koroner anjiyografinin yorumlanması, hastaların çalışmaya dahil edildiğini ve klinik durumunu bilmeyen iki kardiyolog tarafından yapıldı. Koroner damarlarında %50 ve daha fazla lezyon saptanan hastalar koroner arter hastası olarak değerlendirildi.

Hasta grupları:

Hasta grubumuz, KAH olup olmasına göre iki ana grup oluşturacak şekilde planlandı. Bunlar:

1-Koroner damarları normal, plaklı veya %50'den daha az lezyonu olanlar

2-Koroner damarlarında %50'den daha fazla lezyon saptananlar.

Koroner damarlarında %50 ve daha fazla lezyon saptanan hastalar sol ön inen dal (LAD, *Left Anterior Descending*), sirkümfleks arter (Cx, *Circumflex*) ve sağ koroner arter (RCA, *Right Coronary Artery*) tutulumlarına göre tek damar, iki damar ve üç damar lezyonu olmak üzere üç alt gruba ayrıldı.

Kan örneklerinin toplanması:

Hasta gruplarımızın kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah hemodinami kliniğine hemen yatırıldıktan sonra, antekubital venden, üst kola hafif venöz staz oluşturularak alındı. Kan alma işlemi için 21 G iğne ve 0,129

M, 1\9 oranında sodyum sitrat içeren 10 ml silikonize vacutainer'lı cam tüpler kullanıldı. Alınan 10 ml antikoagüle tam kan hemen plastik tüpe aktarıldı ve ağzı kapatılarak oda ısısında deneyler yapılana kadar beklemeye bırakıldı. Günde en fazla 4 denek çalışıldı. İlk kan örneği alındıktan sonra 1 saat içinde tüm kan örnekleri PFA-100 sistemi ile değerlendirildi ve deneyler tamamlandı.

PFA-100 Sistemi Deneyleri:

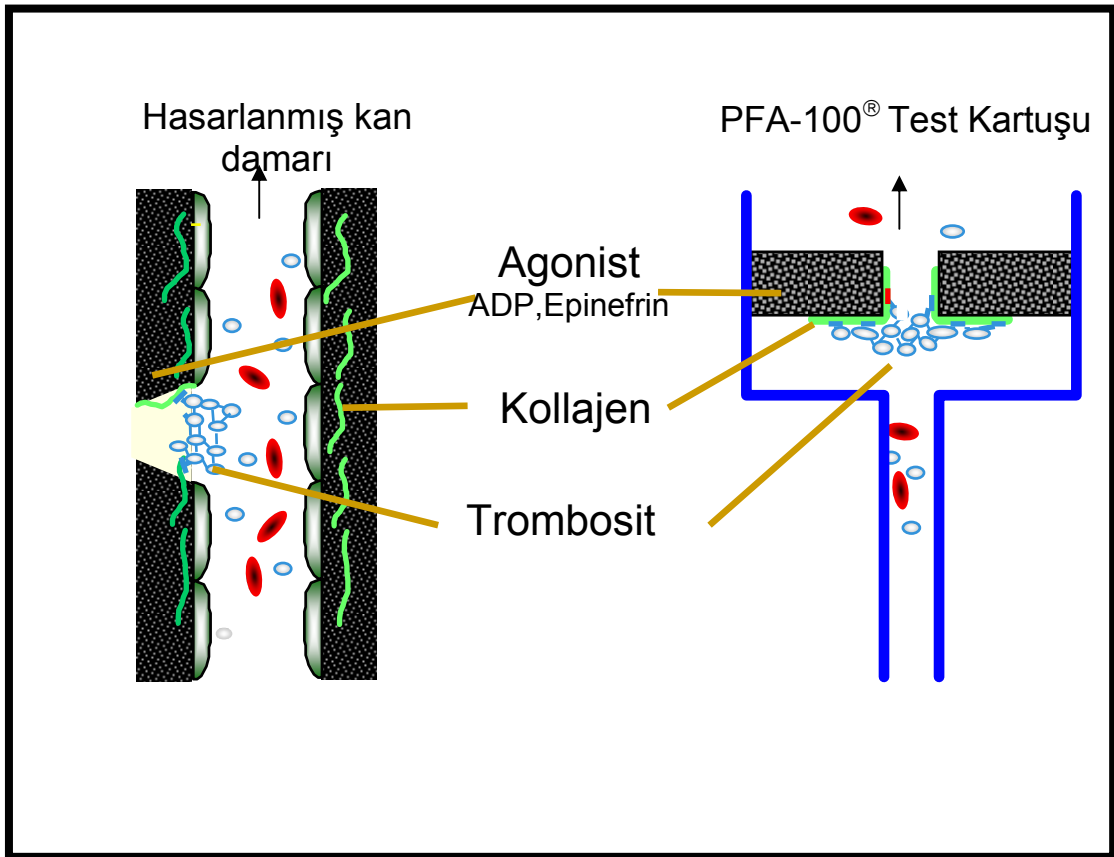
Primer hemostazı değerlendiren PFA-100 sistemi vasküler bir hasar sonrasında trombositlerdeki adezyon ve agregasyon sürecinin hücre içi koşullarda uyarıldığı bir cihaz ve kartuş sistemidir. PFA-100 sistemi ile saptanan trombosit fonksiyon bozukluğu kazanılmış, kalıtımla geçmiş veya trombositleri inhibe eden ajanlarla indüklenmiş olabilir.

PFA-100 sistemi hızlı ve oldukça kolay bir yöntemdir. Bu sistem, Kollajen/Epinefrin (Kol/Epi) kartuşu ve Kollajen/ADP (Kol/ADP) kartuşu olmak üzere tek kullanımlık iki kartuş sistemine sahiptir. Şekil 4'de PFA-100 cihazı ve kan örneğinin çalışılması gösterilmiştir.



Şekil 4: PFA-100 Cihazı ve örneğin çalışılması

Her iki kartuşun 800 µl kan koyulan bölmesinden, kılcal bir boru aracılığıyla (iç çapı 200 µl) yüksek kayma hızında (high shear rate: 5000-6000 sn⁻¹) emilen tam kan, kollajenle kaplı bir membran üzerindeki 150 µm çaplı delikten geçmektedir. 2 µg fibriller tip 1 kollajen içeren membran, aynı zamanda Kol/Epi kartuşunda 10 µg epinefrin ve Kol/ADP kartuşunda 50 µg ADP içermektedir. Trombositler bu delikten geçerken tip 1 kollajene yapışırlar ve ek uyarıcı ajanla uyarılmasıyla da aktive olurlar. Agregasyonun meydana gelmesi ve trombosit tıkaçının oluşmasıyla bu delik kapanır. Kanın emilmeye başladığı andan itibaren, akımın kesildiği ana kadar olan zamanı ölçen sistem, sonuçları Kapanma Zamanı (KZ, sn) olarak vermektedir. Sistem maksimum 300 sn'lik ölçüm yapmaktadır. PFA-100 sistemi, bu süre içinde kapanma olmamışsa (akım kesilmemişse) sonuçları > 300 sn olarak göstermektedir. Şekil 5'de PFA-100 sisteminin simülasyonu şematize edilmiştir.



Şekil 5: PFA-100 Sisteminin İn Vivo duruma göre Simülasyonu

Kol/Epi kartuşu esas olan ve ilk kullanılan kartuşdur. Aspirin kullanımının dışında vWH'de, Trombositopatilerde Kol/Epi kartuşuna ait kapanma zamanı uzar. Kapanma zamanı normalin üst sınırında bulunursa Kol/ADP kartuşu denenir. Kol/ADP kartuşunda da kapanma zamanı normalin üzerindeyse vWH veya trombositopatiler düşünülür. Kol/ADP kartuşu kapanma zamanı normal çıkarsa sonuç aspirin kullanımı olarak değerlendirilir. Çünkü aspirinin antitrombotik etkisi Kol/Epi kartuşu kapanma zamanını uzatmakta, Kol/ADP kartuşu kapanma zamanında herhangi bir değişiklik yapmamaktadır.

Bizim çalışmamızda maksimum test süresi 300 sn olarak verilmiştir. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmaların çoğunda kapanma zamanının normal sınırları, Kol/Epi kartuşu için 61-197 sn, Kol/ADP kartuşu için 54-140 sn arasında bulunmaktadır. Bizim kullandığımız cihazın prosedüründe sunduğu sınırlar Kol/Epi kartuşu için 85-165 sn, Kol/ADP kartuşu için 71-118 sn olarak verilmiştir. Bizim laboratuvarımızda normal epinefrin kapanma zamanı aralığı 95-160 sn olduğundan aspirin kullanan hastalarda Kol/Epi kartuşu kapanma zamanı <161 sn olanlar aspirin direçli kabul edildi.

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. Gruplar arası karşılaştırmada verilerin dağılım yapısına göre Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında 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 97 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların temel klinik özellikleri Tablo 4'de verildi.

Tablo 4: Çalışmaya alınan olguların karakteristik özellikleri

	Tüm Grup (n:97)	Aspirine Duyarlı (n:72)	Aspirine Dirençli (n:25)	*p değeri
Yaş (yıl)	54,2±8,16	53,4±8,83	56,5±5,3	0,146
Erkek (%)	66 (%68)	48 (%66,7)	18 (%72)	0,62
Sigara (%)	39 (%40,2)	20 (%27,8)	19 (%76)	0,001^{&}
DM (%)	18 (%20)	13 (%18,1)	5 (%20)	0,77
Dislipidemi (%)	53 (%54,6)	37 (%51)	16 (%64)	0,27
HT (%)	80 (%82)	61 (%84)	19 (%76)	0,36
AA (%)	41 (%42,3)	31 (%43)	10 (%40)	0,79
VKİ, (kg/m ²)	27,5±3,08	27,3±3,12	27,9±2,98	0,44
Trombosit(x10 ³)	240±48,3	238±47,9	245±49,9	0,54
MPV, (sL)	9,4±1,59	9,08±1,34	10,3±1,89	0,01^{&}
T.Kol	205±47,1	206±45,2	205±53,3	0,92
HDL	42,6±10,2	43,4±10,7	40,1±8,3	0,16
LDL	128±47,3	125,9±45,9	136±51,2	0,34
TG	160±62,5	163±59,8	151±70,4	0,406
T kol/HDL	5,13±1,34	4,96±1,14	5,6±1,72	0,08
KAH (%)	60 (%61,9)	38 (%52)	22 (%88)	0,02^{&}

*p değeri aspirine dirençli gruba, aspirine duyarlı grubun arasındaki anlamlılık değeri, &: istatistiksel olarak anlamlı olanlar, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, 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 54,2 ± 8,16 olan hasta grubunun 66'sı (%68) erkek, 31'i (%32) kadındı. Çalışmaya alınan olguların kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirmesi yapıldığında sigara içiciliği %40.2, hipertansiyon %82, dislipidemi %54,6, aile anamnezi %42 oranındaydı. Olguların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 27.5 ± 3.08 kg/m² olarak ölçüldü. Olguların

ortalama total kolesterol değeri 205 ± 47.1 mg/dl, ortalama LDL-K değeri 128 ± 47.3 mg/dl, ortalama HDL-K değeri 42.6 ± 10.2 mg/dl ve trigliserid değeri ise 160 ± 62.5 mg/dl bulundu. Olguların hemogramlarındaki ortalama trombosit sayısı 240 ± 48,3 K/μL ve ortalama trombosit hacmi 9,4 ± 1,59 sL değerlerindedi. Tüm grup aspirine yanıt bakımından değerlendirildiğinde 97 hastanın 25'inde aspirin direnci (22'si KAH tesbit edilen, 3'ü ise koroner arterleri normal veya plaklı olan hasta), 72'sinde ise aspirine normal yanıt saptandı. Aspirine dirençli olan grup ile aspirine duyarlı olan grup arasında yaş, cinsiyet, dislipidemi varlığı, hipertansiyon, diyabet, hipertansiyon, vücut kitle indeksi, kan lipid değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak sigara içiciliği (p:0,001), ortalama trombosit hacmi (MPV, *mean platelet volüme*) (p:0,01), koroner arter hastalığı (p:0,02) bakımından iki grup arasında aspirine dirençli grup lehine anlamlı fark saptandı (tablo 4).

Tablo 5'de tüm hastaların kullandıkları tıbbi tedaviler gösterilmiştir.

Tablo 5: Tüm hasta grubunun kullandıkları tıbbi tedaviler

	Tüm Grup (n:97)	Aspirine Duyarlı (n:72)	Aspirine Dirençli (n:25)	*p değeri
Statin (%)	44 (%45,4)	28 (%38)	16 (%64)	0,03*
ACE inh.(%)	54 (%55)	41 (%56)	13 (%13)	0,66
B Bloker (%)	50 (%51)	35 (%48,6)	15 (%60)	0,32
Ca kanal b.(%)	18 (%18,6)	12 (%16,7)	6 (%24)	0,55

*p değeri aspirin dirençli grupla, aspirin duyarlı grubun arasındaki anlamlılık değeri, &: istatistiksel olarak anlamlı olanlar, ACE: (Angiotensin Converting Enzyme) Angiotensin Dönüştürücü Enzim, B Bloker: Beta Bloker, Ca kanal B: Kalsiyum Kanal blokeri

Tüm hastalarımızın anjiyografi işlemi öncesi kullandıkları ilaçlar incelendiğinde %45,4'ü statin, %55'i ACE inhibitörü, %51'i beta bloker ve %18'i kalsiyum kanal blokeri almaktaydı. Aspirine duyarlı olan grup ile, aspirine dirençli olan grup statin kullanımını açısından değerlendirildiğinde aspirine dirençli grup lehine anlamlı yükseklik saptandı (tablo 5) (p:0,03).

Tüm olguların koroner anjiyografi işlemi sonrası koroner damarları incelendiğinde hastaların %61,9'unda (n:60) oranında KAH saptandı. Hastaların %38,1'de (n:37) ise koroner damarları normal veya plaklı olarak değerlendirildi (tablo 4). Tüm hasta grubunda PFA-100 cihazı ile bakılan aspirine yanıtta epinefrin kartuşuna ait kapanma zamanı değeri 238 ± 69 sn, adenozin difosfata ait kapanma zamanı $92,1 \pm 19$ sn olarak saptandı.

Koroner anjiyografi sonrası KAH tanısı konulan 60 hasta da aspirine verdikleri yanıtta göre aspirine dirençli olanlar ve aspirine duyarlı olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

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

Tablo 6: Koroner Arter Hastalarının karakteristik özellikleri

	KAH (n:60)	Aspirine Duyarlı (n:38)	Aspirine Dirençli (n:22)	*p değeri
Yaş, (yıl)	56,1±5,7	55,4±6,3	54,2±8,16	0,19
Erkek (%)	44(%73)	28 (%73)	16 (%72)	0,93
Sigara (%)	27(%45)	11(%28,9)	16 (%72,7)	0,001^{&}
DM (%)	14(%23)	9 (%23)	5 (%22)	0,93
Dislipidemi (%)	35(%58)	22 (%57)	13 (%59,1)	0,92
HT (%)	50(%83)	33 (%86)	17 (%77)	0,33
AA (%)	29(%48)	19 (%50)	10 (%45)	0,73
VKİ, (kg/m ²)	28,1±3,3	28,2±3,4	28±3,05	0,84
Trombosit(x10 ³)	235±42	233±41,2	240±46,1	0,5
MPV, (sL)	9,6±1,6	9,4±1,6	10,1±1,5	0,1
T.Kol	195±44,8	191±39,2	204±53	0,26
HDL	40,6±8,8	41±9,2	39,5±8,1	0,47
LDL	118±46,7	108±41	136±50	0,02^{&}
TG	166±69,3	174,42±66	153±74	0,78
T kol/HDL	5,1±0,5	4,8±1,16	5,6±1,61	0,02^{&}

*p değeri aspirine dirençli gruba, aspirine duyarlı grubun arasındaki anlamlılık değeri, &: istatistiksel olarak anlamlı olanlar, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, AA: Aile Anamnezi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, MPV: (*Mean Platelet Volume*) 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

KAH saptanan 60 olguluk hasta grubunun yaş ortalaması $56,1 \pm 5,7$ 'di. Hastaların (n:44) %73'ü erkek hastalardan oluşmaktaydı. PFA-100 cihazı ile aspirine yanıtları incelenen hastalarda Kol/Epi kartuşu kapanma zamanı 225 ± 74 sn, Kol/ADP kartuşu kapanma zamanı 92 ± 20 sn olarak saptandı. Bu grupta elde edilen vücut kitle indeksi ortalaması $28,1 \pm 3,3$ kg/m² olarak saptandı. KAH saptanan hastalar aspirine yanıt bakımından karşılaştırıldığında 60 hastanın 22'inde (%36) aspirin direnci, 38 hastada ise aspirine normal yanıt saptandı. Aspirine dirençli olan grupla aspirine duyarlı olan grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, vücut kitle indeksi, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV, *mean platelet volume*) gibi özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, sigara içiciliği (p:0.001), LDL-K değerleri (0,02) ve T.Kol/HDL (0,02) kolesterol değerleri bakımından aspirin dirençli grup lehine anlamlı farklılık saptandı (tablo 6).

KAH saptanan hastaların kullandıkları tıbbi tedaviler tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7 : KAH saptananların kullandıkları tıbbi tedaviler

	Aspirine duyarlı (n:38)	Aspirine dirençli (n:22)	p değeri
Statin (%)	17(%44)	13(%59)	0,28
ACE inh.(%)	25(%65)	13(%59)	0,6
B Bloker (%)	20(%52)	14(%64)	0,4
Ca kanal b.(%)	19(%50)	14(%59)	0,4

KAH saptanan olgular, aspirine dirençli ve aspirine duyarlı olmak üzere iki gruba ayrılıp kullandıkları tıbbi tedaviler açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (tablo 7).

Tablo 8'de KAH saptanan olgular kullandıkları aspirin dozu ile aspirine yanıt açısından karşılaştırılmışlardır.

Tablo 8: 100mg/gün ve 300 mg/gün aspirin alan koroner arter hastalarının karakteristik klinik özellikleri

	100 mg/gün (n:39)	300 mg/gün (n:21)	*p değeri
Yaş, (yıl)	55,9±6,3	56,5±4,5	0,12
Erkek (%)	32(%72)	12(%27)	0,06
Sigara (%)	19(%70)	8(%29)	0,43
DM (%)	4(%28)	10(%71)	0,71
Dislipidemi (%)	24(%68)	11(%31)	0,58
HT (%)	32(%64)	18(%36)	0,98
AA (%)	16(%55)	13(%44)	0,12
VKİ, (kg/m ²)	27,8±3,1	28±3,6	0,24
Aspirin direnci %'si	%35(n:13)	%42(n:9)	0,46

n: hasta sayısı, *p değeri aspirin dirençli grupta 100mg aspirin ile 300mg aspirin kullanan gruplar arasındaki anlamlılık değeri, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, AA: Aile Anamnezi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi,

KAH saptanan hasta grubunda aspirin direnci olanlar kullandıkları aspirin dozu açısından karşılaştırıldıklarında 100 mg aspirin kullanan grupta aspirin direnci sıklığı %35, 300 mg aspirin kullanan grupta ise %42 olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,46). Hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, aile anamnezi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 8).

Koroner arterlerinde %50 ve daha fazla lezyon saptanan hastalar sol koroner ön inen dal, sirkümfleks arter ve sağ koroner arterlerin tutulmasına göre tek damar hastalığı olanlar 1.grup (n:21, %35), iki damar hastalığı olanlar 2.grup (n:16, %26) ve üç damar hastalığı olanlar 3.grup (n:23, %38) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tablo 9'da bu gruplar aralarında aspirine yanıt açısından karşılaştırıldı.

Tablo 9: Aspirin direnci saptanan KAH'da tutulan damar sayısı ile direnç arasındaki ilişki

	1.grup(n:21)	2.grup(n:16)	3.grup(n:23)	*p ₁	[±] p ₂	^α p ₃
Aspirin direnci	%36(n:9)	%16(n:4)	%36(n:9)	0,26	0,8	0,35

n: hasta sayısı, 1.grup: tek damar hastalığı olanlar, 2.grup: iki damar hastalığı olanlar, 3.grup: üç damar hastalığı olanlar; *p₁: tek damar ile iki damar hastalığı olanlar arasındaki karşılaştırmaya ait anlamlılık değeri, [±]p₂:tek damar ile üç damar hastalığı olanlar arasındaki karşılaştırmaya ait anlamlılık değeri , ^αp₃: iki damar hastalığı olanlar ile üç damar hastalığı olanlar arasındaki karşılaştırmaya ait anlamlılık değeri

Hasta gruplarından tek damar ile iki damar hastalığı olanlar (p:0.26), tek damar ile üç damar hastalığı olanlar (p:0,8) ve iki damar ile üç damar hastalığı olanlar (p:0,35) aspirin direnci açısından aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (tablo 9).

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 (17). Plak yırtılması sonrası gelişen kararsız angina pectoris, ani kalp ölümü, akut miyokard infarktüsü veya inme gibi olayların temelinde trombosit aktivasyonu rol oynamaktadır. Bu komplikasyonların ortaya çıkışını azaltmak amacıyla trombosit fonksiyonlarını geriye dönüşümsüz olarak baskılayan aspirin sekonder korunmada klinikte en yaygın kullanılan ilaçtır.

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 %10-40 arasında bildirilmektedir (62,63). 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.

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 bir çalışma yapıncaya kadar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ya da bunların dışındaki kalp hastalıklarında aspirin direnci olabileceği akılda tutulmalıdır.

Aspirin direnci, tanısında kullanılan araçların değişkenlikleri ve kontrollü randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle farklı şekillerde tanımlanmış olup asıl önemi tam olarak bilinmemektedir (44,62). 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 kullanmalarına rağmen KAH tesbit edilen olgularda PFA-100 sistemi kullanılarak hızlı ve etkin bir şekilde aspirin direnci değerlendirildi ve bunun çeşitli parametrelerle olan ilişkisi incelendi. Aspirin almasına rağmen KAH sebebi ile acil servislere başvuran, koroner yoğun bakım üniteleri veya kliniklere yatırılan hastalarda PFA-100 sisteminin aspirin direncinin saptanmasında rutin bir parametre olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Aspirin PFA-100 sisteminde genellikle Kol/Epi ile kapanma zamanını uzatır fakat Kol/ADP kapanma zamanını etkilemez. Kol/ADP kartuşunda olan bozukluklar aspirin dışı trombosit fonksiyon bozukluklarını yansıtır. Walter AW ve arkadaşlarının yaptığı, kanama eğilimli hastalarda PFA-100'ün değerlendirildiği bir çalışmada aspirinin Kol/Epi kartuşu kapanma zamanını uzattığı, Kol/ADP kartuşu kapanma zamanına etki etmediği gösterilmiştir (64). PFA-100 sistemi ile yapılmış olan çalışmalarda özellikle vWH'da Kol/ADP kartuşunda kapanma zamanının uzadığı, bu kartuşun daha çok vWF ve pıhtılaşma faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65,66). Bizim çalışmamızda da aspirinin kollajen/epinefrin kartuşu kapanma zamanını uzattığı, Kol/ADP kartuşu kapanma zamanını etkilemediği gösterilmiştir.

I. Coma-Canella ve arkadaşlarının kararlı angina pectorisli hastalarda yaptıkları çalışmada Kol/Epi kartuşu kapanma zamanını 87-300 sn saptamışlardır (67). Hastaların %32'sinde Kol/Epi kapanma zamanı <161 sn olarak tespit edilmiş ve bunlar aspirine dirençli olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tüm hasta grubunda PFA-100 cihazı ile Kol/Epi kartuşuna

ait kapanma zamanı 238 ± 69 sn, KAH saptananlarda ise bu değer 225 ± 74 sn bulundu. Bizim çalışmamızda da aspirin kullanımına rağmen Kol/Epi kartuşuna ait kapanma zamanı <161 sn olanlar aspirine dirençli olarak kabul edildi. I. Coma-Canella ve arkadaşlarının (67) kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde Kol/Epi kartuşu kapanma zamanı değeri <161 sn olan olguları aspirine dirençli olarak kabul etmişlerdir.

Aspirin direncinin saptanmasında Kol/Epi kartuşunda kapanma zamanı sınır değerimiz Patricia AG ve arkadaşları (24), Armin JG ve arkadaşlarının (68) kabul ettiği sınır değerden daha düşük bir değerdir (Kapanma zamanı <197 sn). Sağlıklı bireylerde Kol/Epi kartuşu kapanma zamanı değerinin 197 sn'ye kadar normal olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (64,69,70). Bu çalışmalarda yaş aralığı geniştir, 40 yaş altı genç ve erişkinler de bu sınırlara dahildir. Bizim çalışmamızda KAH saptanan hastalarımızın yaş ortalaması $56,1 \pm 5,7$ 'dir. Aspirine dirençli olan ve aspirine duyarlı olan hasta gruplarımız arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yaş, kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilk sırada yer almaktadır ve ilerleyen yaşla birlikte artan trombosit aktivasyonunun kapanma zamanını kısalttığı düşünülmektedir (3).

Patricia AG ve arkadaşlarının kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda PFA-100 sistemi ile yaptıkları çalışmada kollajen/epinefrin kartuşu kapanma zamanı değerine göre aspirin direnci sıklığı %9,5 olarak bulunmuştur (24). Macchi L ve arkadaşlarının stabil angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada bu oran %29'du (56). I. Coma-Canella ve arkadaşlarının kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada aspirin direnci sıklığı %32 olarak bulunmuştur (67). Bizim çalışmamızda ise koroner arter hastalığı tesbit edilen hasta grubunda PFA-100 sistemi ile tesbit edilen direnç %36'dır.

I. Coma-Canella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada iskemik kalp hastalığı saptananlarda aspirin direnci sıklığını iskemik kalp hastalığı saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulmuşlardır (67). Bizim çalışmamızda da tüm grup içerisinde KAH saptanan olgularda aspirin direnci sıklığı KAH saptanmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu. Direnç ile iskemik kalp hastalığı arasındaki bu anlamlılık artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkili olabilir (71). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak koroner arter tutulumunun sayısı ile aspirin direnci arasındaki ilişki de incelendi. Tek damar tutulumu olan hastalar ile iki damar ve üç damar lezyonu olan hastalar aralarında karşılaştırıldı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Helgason CM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak sigara içiciliği ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptamışlardır ve bu sonucu sigaranın trombosit aktivasyonuna yol açmasına bağlamışlardır (53). Hung J ve arkadaşlarının çalışmasında da sigara içiciliği ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulmuşlardır (72). Gum PA ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sigara içen grupta aspirin direncini istatistiksel olarak anlamlı derecede, yüksek oranda saptamışlardır (30).

Çalışmamızda, tüm hasta grubunda ve koroner arter hastalığı saptanan grupta kullandıkları ilaçlar ile (statin, ACE inhibitörü, beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri) aspirin direnci arasındaki ilişki incelendi aspirin direnci saptanan grupta statin kullanımının aspirine duyarlı gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu. KAH saptananlarda kullandıkları ilaçlar ile aspirin direnci arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. I. Coma-Canella ve arkadaşlarının ise kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada sadece statin kullanan olgularda, aspirin direnci sıklığını statin kullanmayan olgulara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptamışlardır (67). ACE inhibitörü, beta

bloker ve kalsiyum kanal bloker kullanımı ve aspirin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Normalde statinler doku faktörü salınımını azaltarak antitrombotik etki gösterirler (73). I. Coma-Canella ve arkadaşları buradaki paradoks durumun nedeni olarak 1- statinler ile aspirinin etkileşmiş olabileceği ve aspirinin antiagregan etkisinin buna bağlı olarak azalabileceği, 2- hiperlipidemili hastalarda statinlerin protrombotik etkilerinin lipid düzeylerinin normale geldikten sonra ortaya çıkması, 3- statin tedavisinin yüksek lipid düzeylerini düşürmede yetersiz kalması ve lipidlerin trombosit agregasyonunu artırması olduğunu söylemişlerdir (67).

Andersen K ve arkadaşları koroner arter hastalarında yaptıkları çalışmada aspirin direnci ve kullanılan aspirin dozu arasındaki ilişkiyi incelemiş ve bizim çalışmamızla uyumlu olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (37). I. Coma-Canella ve arkadaşlarının kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak verilen aspirin dozları ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (67).

Buchanan MR ve arkadaşlarının koroner arter hastalarında yaptıkları çalışmada aspirin direnci ve kullanılan aspirin dozu arasındaki ilişkiyi incelemiş ve bizim çalışmamızla uyumlu olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (60).

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.

Hiperkolesterolemi trombosit agregasyonunu ve TXA₂ düzeyini artırarak aspirin direncine neden olmaktadır (76). Friend M ve arkadaşları çalışmalarında hiperlipidemili hastalarda trombositlerin aspirine karşı yanıtlarının azaldığını göstermişlerdir (77). Bizim çalışmamızda bu sonuçla uyumlu olarak, LDL kolesterol düzeyi yüksek olan koroner arter hastalarında aspirin direncinin daha yüksek olduğu saptandı. I. Coma-Canella ve arkadaşları çalışmalarında bizim çalışmamızla uyumlu olarak aspirin direnci olan grupta T Kol./HDL oranını direnç olmayanlara göre daha yüksek bulmuşlardır (67). Bizim çalışmamızla benzer şekilde HDL kolesterol düzeyleri aspirin direnci olan grupta daha düşük olmaya meyillidir.

Trombosit hacmindeki artış, trombosit aktivitesinde artma ve kanama zamanında kısalma ile ilişkili bulunmuştur (78,79). Bizim çalışmamızda da aspirin direnci ile trombosit hacmi ve trombosit sayısı arasındaki ilişkiler değerlendirildi ve KAH saptananlarda aspirin direnci ile ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısı arasında ilişki saptanmadı. L. Macchi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak trombosit sayısı ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (56). Patricia A. ve arkadaşları ise aspirin direnci saptanan grupta trombosit sayısını hafif yüksek olarak saptamışlardır (24).

Aspirin kullanmasına rağmen bir grup hastada tromboksan biyosentezinin arttığını gösteren John WE ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aspirine dirençli kabul ettikleri grupta, vasküler olay sıklığının arttığını göstermişlerdir (25).

Patricia AG ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aspirin direnci saptanan hastaları yaklaşık 2 yıl takip etmişler ve sonuçta aspirin direnci gösterenlerin daha çok vasküler olay yaşadığını ortaya koymuşlardır (80).

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 (81).

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 son derece önemlidir. Klinikte aspirin direncinin saptanmasında rutin tarama yapmak için veriler yetersizdir. Bizim çalışmamızda, KAH saptanan olgularda aspirin direncinin PFA-100 sistemi ile kısa sürede tesbit edilebileceği kanaatine varıldı. PFA-100 sistemi gibi aspirin direncini kolayca, çok kısa sürede değerlendirebilen testlerin rutin klinik kullanıma girebilmesi için daha fazla prospektif, randomize çalışmaların yapılması gerektiği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Simoes C, Bianciardi G, Toti P, Weber G, Tanganelli P. World Health Organization (WHO) and the World Heart Federation (WHF) Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY) Study. Lipid and raised lesion distribution in the right coronary artery of young people. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999; 6: 277-83.
2. Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality and incidence rates. *J Cardiovasc Risk.* 1999; 6: 63-8.
3. Kültürsay H, (edt). Koroner Kalp Hastalığı: Primer ve Sekonder Korunma. İstanbul: Argos; 2001. 1-37.
4. The World Healty Report 1999- making a difference. In: Dean TJ, Andrew C and Thompson P (eds). The double burden: Emerging epidemics and persistent problems. France: Sadag; 1999. 13-29.
5. Schafer JR, Simon B, Soufi M, Noll B, Herzum M, Maisch B. Strategies to optimize CAD prevention in modern cardiology. The "Marburg CAD Prevention Project". *Herz* 2000; 25(2): 113-6.
6. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000. 11-25.
7. Rao Gandu HR. Platelet Physiology & Pharmacology: an Overview. Rao Gandu HR (ed.), Kluver Academic Publishers 1999. 1-21.
8. Berrin U. Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Anatol J Cardiol* 2006; 6 suppl.1;13-19.
9. 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.
10. Richard L, John L, Frixos P, John PG, George MR, (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. 123-128.
11. 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.

12. Born GVR, Schwartz CJ, (eds). Koroner Kalp Hastalığında Yeni Ufuklar. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 1995. 42-47.
13. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabcılık; 2000; 3,45: s581-612.
14. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessels walls. N Eng J Med 1979; 300:1142-1147.
15. Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK. Aspirin resistance: current concepts. Rev Cardiovasc Med 2004; 5: 156-63.
16. Jack H, James ED, Valentine F, et al. Aspirin and Other Platelet-Active Drugs: The relationship Among Dose, Effectiveness and Side Effects. Chest 1995, Supplement; 108, 4: 247-257.
17. 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.
18. 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. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Lancet. 1998; 351: 233-41.
19. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. BMJ 1988; 296: 313-6.
20. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Colloborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 Lancet 1988; 2: 349-60.
21. Schwartz L, Bourarra M, Lesperance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1988; 318: 1714-9.
22. 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 (abstract) Circulation 1987; 76 (suppl 4): 400.
23. Popma JJ, Weitz J, Bittl JA, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. Chest. 1998; 114(5 Suppl): 728-741.

24. Patricia AG, Kandice KM, Emilio DP, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235.
25. John WE, Jack H, Jeffrey IW, 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: 1650-1655.
26. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004; 110: 489-93.
27. 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.
28. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998; 135: 170-8.
29. Atilla B, Osman K, Mustafa S ve ark. Aspirin Direnci (derleme). *MN Kardiyoloji* 2005; 12: 300-304.
30. Michelson AD, Barnard MR, Kruger LA, et al. Flow cytometry. In Michelson AD, ed. *Platelets*. San Diego, Calif: Academic Press 2002: 297-315.
31. 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.
32. 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.
33. Frossard M, Fuchs I, Judith JM, et al. Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 1392-1397.
34. Wong S, Appleberg M, Ward CM, et al. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 456-65.
35. Haubelt H, Simon M, Anders Ch, et al. Platelet function tests for monitoring of acetylsalicylic acid: clinical significance in antiplatelet treatment. *Hamostaseologie* 2004; 24: 196-202.

36. Erdal A, Ergün T, Yüksel A. Aspirin Direnci (derleme). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33: 480-487
37. 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
38. 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.
39. 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.
40. FitzGerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 2003; 361: 542-4.
41. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 13-7.
42. 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(5-6): 557-8.
43. 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(5): 1286-93.
44. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 49-56.
45. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 246-55.
46. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000; 102: 1007-13.
47. 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.

48. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 39-63.
49. Szczeklik A, Undas A, Sanak M, et al. Relationship between bleeding time, aspirin and the PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. *Br J Haematol.* 2000; 110(4): 965-7.
50. Szczeklik A, Sanak M, Undas A. Platelet glycoprotein IIIa pl(a) polymorphism and effects of aspirin on thrombin generation. *Circulation.* 2001 13; 103: 33-4
51. Kastrati A, Koch W, Gawaz M, et al. PIA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 84-9.
52. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Part 4. Effect of aspirin. *Atherosclerosis* 1978; 31: 169-75.
53. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-6.
54. 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.
55. Gum PA, Kottke-Marchant K, Weslh 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. 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.
61. WHO Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997; 98-1.
62. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, et al. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40.
63. Howard PA. Aspirin Resistance. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1620-4.
64. Walter AW, Katharina MG, Sacha SZ, et al. Evaluation of a platelet function analyser (PFA-100) in patients with a bleeding tendency. *SwissMed Wkly* 2002; 132: 443-448.
65. Büyükaşık Y, Karakuş S, Göker H, ve ark. Rational use of the PFA-100 device for screening of platelet function disorders and von Willebrand disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2002; 13: 1-5.
66. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998; 91: 1325-31.
67. I.Coma-Canella et al. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100. *International Journal of Cardiology* 2005; 71-76.
68. Armin JG, Sven R, Christoph L, et al. Platelet function under aspirin, clopidogrel and both after ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 849-855.
69. Emmanuel JF. Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations. *Haemophilia* 2001; 7; 170-179.
70. Salat A, Kroess S, Boehm DF, et al. Comparison of in vitro closure time (PFA-100) with whole blood electrical aggregometry and platelet surface antigen expression in healthy volunteers. *Thrombosis Research* 2002; 105: 205-8.
71. Kawaspirinki T, Ozeki Yasushi O, Igawa T, et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000; 31(3): 591-5.

72. 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 Nov 1; 92(9): 2432-6.
73. 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.
74. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41: 1013-20.
75. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 31: 352-8.
76. Szczeklik A, Musial J, Undas A. Reasons for resistance to aspirin in cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 181-2.
77. Friend M, Vucenic I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidemia. *BMJ* 2003; 326: 82-3.
78. Milner PC, Martin JF. Shortened bleeding time in acute MI and its relation to platelet mass. *BMJ* 1985; 290: 1767-70.
79. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thrombosis and Haemostasis* 1987; 58: 714-7.
80. Patricia AG, Patricia AW, 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.
81. Schafer AI. Genetic and acquired determinants of individual variability of response to antiplatelet drugs. *Circulation* 2003; 108: 910-11.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan ve en kötü zamanımda desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr. Sümeyye Güllülü olmak üzere, eski bölüm başkanımız Prof. Dr. Jale Cordan, bölüm başkanımız Prof. Dr. Ali Aydınlar, Prof. Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. Ethem Kumbay, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Doç. Dr. Kani Gemici, Doç. Dr. İbrahim Baran, Yrd. Doç. Dr. Bülent Özdemir ve uzmanlarımız Uzm. Dr. Aysel Kaderli ve Uzm. Dr. Tunay Şentürk'e teşekkürlerimi sunarım. İç Hastalıkları rotasyonum esnasında eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma ve zor zamanımda desteğini hissettiren Prof. Dr. Mustafa Güllülü'ye, çalışmaktan onur duyduğum Dr. Saim Sağ ve diğer doktor arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim boyunca birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji A.D. hemşire ve personeline, desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Dr. Esra Karaağaç ve sevgili oğlum Mustafa Tarık Karaağaç'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

01.05.1978 tarihinde Afyon'da doğdum. İlk (1982-1989), orta (1989-1992) ve lise öğrenimimi (1992-1995) Afyon'da tamamladıktan sonra 1995 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (Türkçe)' ne başladım. 2001 yılında tıp lisans öğrenimini tamamladım. Eylül 2001 TUS sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.B.D.' da uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 6 aylık radyoloji asistanlığı sonrası Nisan 2002 tarihindeki TUS sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.B.D'da uzmanlık ihtisasına başladım. Hala bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.