

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI
Prof. Dr. Hasan Gök
ANABİLİMDALI BAŞKANI

GÜNDE 100 MG ASİRİN ALAN DİYABETİK HASTALARDA OPTİK
AGREGASYON TESTİYLE ASİRİN DİRENCİ SIKLIĞININ SAPTANMASI VE
DOZ ARTIŞININ DİRENÇ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. YILDIZ DOĞAN

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. M. AKİF DÜZENLİ

KONYA 2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	1
KISALTMALAR.....	3
1. GİRİŞ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Aspirin.....	6
2.1.1. Aspirinin Etki Mekanizması.....	6
2.1.2. Aspirinin Farmakokinetiği.....	9
2.1.3. Aspirinin Yan Etkileri.....	10
2.1.4. Aspirinin Değişik Dozlarda Etkisi.....	11
2.1.5. Aspirinin Klinik Kullanımı	13
2.1.6. Diyabetik Hastalarda Aspirin Kullanımı.....	14
2.2. Aspirin Direnci.....	15
2.2.1. Tanımı.....	15
2.2.2. Tanı Yöntemleri.....	16
2.2.2.a. Laboratuvar Yöntemleriyle.....	16
2.2.2.a.1. Tromboksan A2 Üretimi.....	16
2.2.2.a.2. Tromboksan Bağımlı Trombosit Fonksiyonları.....	16
2.2.2.a.3. Laboratuvar Yöntemlerinin Kısıtlılıkları.....	17
2.2.2.b Klinik Tanı.....	20
2.2.3. Aspirin Direncinin Klinik Önemi.....	20
2.2.3.a. Prognostik Önemi.....	20
2.2.3.b. Prevalansı.....	22
2.2.4. Aspirin Direncinin Nedenleri	22
2.3. Diyabetiklerde Bozulmuş Trombosit Fonksiyonları.....	26

2.4. Diyabet ve Aspirin Direnci.....	27
3. MATERYAL – METOD	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	34
6. ÖZET.....	36
7. SUMMARY.....	37
8. KAYNAKLAR.....	39
9. TEŞEKKÜR.....	43

KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association

ADP: Adenozin Difosfat

AHA: American Heart Association

COX: Siklooksijenaz

CURE: Clopidogrel İn Unstable Angina To Prevent Recurent Events

DM: Diyabetes Mellitus

ESPS-2: European Stroke Prevention Study

GİA: Geçici İskemik Atak

GİS: Gastro İntestinal Sistem

HOT: Hypertension Optimal Treatment

ISIS-2: Randomised Trial Of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both Or Neither

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

NSAİİ: Non Streoid Anti İnflamatuar İlaçlar

NO: Nitrik Oksit

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PFA-100: Platelet Function Analyser 100

PG: Prostaglandin

PGHS: Prostaglandin H Sentaz

PPP: Primary Prevention Project

TXA₂: Tromboksan A2

UAP: Kararsız Anjina

1.GİRİŞ

Tip 2 diyabeti olan hastalarda en sık ölüm sebebi kardiyovasküler komplikasyonlardır. Diyabetik koroner arter hastalarında kötü prognozu açıklamak için; yoğun ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, bozulmuş fibrinoliz, trombositlerin aşırı aktivitesi ve arteryel hasar sonrası neointima oluşumuna yatkınlık gibi pek çok mekanizma öne sürülmüştür. Diyabetik hastalarda trombo-iskemik komplikasyonların patogeneğinde özellikle trombosit aktivitesindeki artış önemli rol oynar. Diyabetik hastaların trombositleri daha büyüktür, daha çok sayıda glikoprotein IIb-IIIa reseptörü içerir ve kollajen, adenosin difosfat (ADP) gibi agonistlerle, diyabetik olmayan kişilerin trombositlerinden daha kolay agrege olur.

Aspirin; tromboksan sentezinde önemli bir enzim olan siklooksijenazı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek, trombosit fonksiyonlarını trombositlerin yaşam süresi boyunca baskılar. Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) tarafından yapılan randomize çalışmaların meta analizinde 325 mg/gün'ün üzerindeki dozların, daha düşük dozlara göre daha etkili olduğu gösterilememiştir. Kılavuzlar atero-trombotik olayların primer ve sekonder profilaksisinde düşük doz aspirin önermektedir. Bununla paralel olarak diyabetik hastalar için de American Diabetes Association (ADA) primer korumada düşük doz aspirin (75-162 mg/gün) önermektedir.

Diğer yandan aspirin kullanan hastaların bir kısmında tedaviye rağmen iskemik olaylar görülmekte ve bu durum aspirine cevapsızlık ya da aspirin direnci olarak tanımlanmaktadır. Aspirin direnci sıklığı yapılan çeşitli çalışmalarda %5,5 ile %61 olarak bulunmuştur. Diyabetik hastalarda aspirin direncinin diyabetik olmayanlara göre daha sık görüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir ve bu artıştan diyabette görülen trombosit fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmuştur.

Aspirin direncini saptamada pek çok yöntem kullanılabilir. Tromboksan üretimini değerlendirmek için idrarda ve serumda tromboksan B2 miktarı ölçülmesi; tromboksan bağımlı trombosit fonksiyonlarını ölçmek için optik agregometri, empedans agregometri, Platelet Function Analyser 100 (PFA-100), ultegra Rapid Platelet Function Analyser (RPFA) bunlardan en sık kullanılanlarıdır. Trombosit agregometrisi şu an için altın standart olan laboratuvar yöntemidir.

Bu alışma; 100 mg/gün aspirin alan diyabetik hastalarda hem aspirin direnci sıklığını hem de aspirin direnci tespit edilen hastalarda aspirin dozunu 300 mg/gün'e arttırmanın aspirin direnci üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ASPIRİN

Aspirin tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan ilaçtır. Aspirinin geçmişi salisilat içeren bitkilerin kullanıldığı dönemlere dayanır. Maclagan, 1874’de akçasöğüt yaprağının acı özütünden elde edilen salisini ateş, ağrı ve romatizmal ateşin inflamasyonunu baskılamak için başarılı olarak kullanmıştır. 1897’de Bayer’in araştırma laboratuvarlarında kimyager olarak çalışan Felix Hoffman daha fazla etki elde etmek amacıyla; salisilik asitin benzen halkası üzerindeki hidroksil grubunu asetilleyerek asetil salisilik asit (ASA) oluşturmuştur. Henrich Dresser bu yeni ilaca *aspirin* adını vermiştir (1).

2.1.1 Aspirinin etki mekanizması

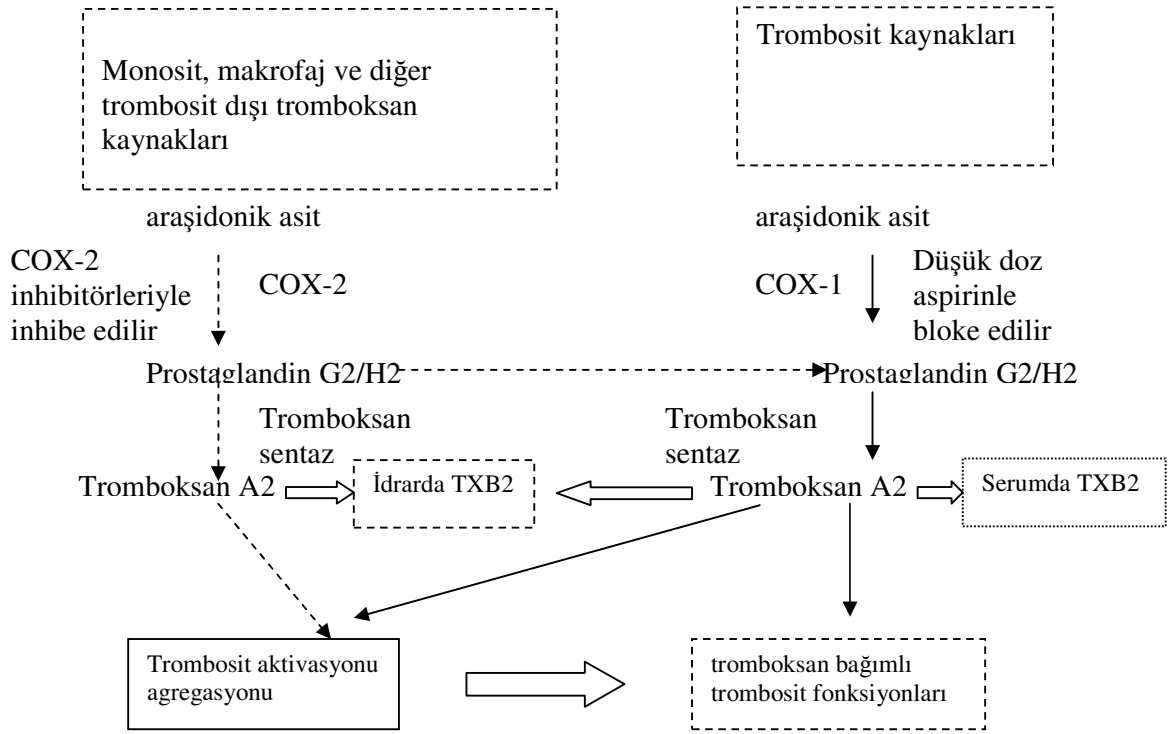
Aspirinin gerçek etki mekanizması hakkında, 1971’e kadar çok az bilgi vardı. Piper ve Vane 1960’ların ortalarında, anaflaksi sırasında histamin ve “Slow Reacting Substance of Anaphylaxis” (SRSA) dışında; prostaglandin (PG)’ler ve çok kısa ömürlü ve ürettikleri doku nedeniyle “Rabbit Contracting Substance” (RCS) dedikleri bir maddeyi buldular. Bu madde 1975’de Hamberg ve arkadaşları tarafından **tromboxan A2** (TXA₂) olarak tanımlandı (1).

Takip eden yıllarda Piper ve Vane anaflaksi sırasında RCS salınımının aspirinle bloke edildiğini gösterdiler. Smith ve Willis aspirinin trombositler üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada, trombositlerde PG’ler dahil pek çok maddenin varlığını tespit etmişler ve aspirinin diğer maddelerin salınımında değişikliğe yol açmazken PG salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir (1).

Homojen enzim aktivitesi olan **siklooksijenaz** (COX) veya prostaglandin H sentaz (PGHS) 1976’da izole edilmiştir. Membrana bağlı bu glikoprotein ve hemoprotein (72 kDa moleküler ağırlığında) en çok prostanoid üreten hücrelerin endoplazmik retikulumunda bulunur. Bu molekül hem araşidonik asiti siklik hale getirerek hem de PGG₂ oluşturmak üzere 15-hidroperoksi grubu ekleyerek COX aktivitesi gösterir.

Aspirin, enzimin C ucunda 70 aminoasit sonra bulunan serin rezidüsünün (serin 530) hidroksil grubunu selektif olarak asetiller. Asetilasyon irreversible COX inhibisyonuna neden olur ve araşidonik asitten prostaglandin oluşmasını engeller. Aspirin düşük dozlarda PGHS’ı selektif olarak ve hızla (dakikalar içinde) asetillerken; yüksek dozlarda ve uzun

zaman kullanım sonrası nonspesifik olarak çeşitli proteinleri ve nükleik asitleri de asetilleyebilir. Aspirin COX'ı asetilleyince ser 530 yerine ağır bir varyantı gelir ve böylece araşidonik asite bağlanması engellenir (1).



Şekil 1. Tromboksan üretimi ve aspirinin antitrombositer etkisi

Dan Simmons 1991'de mitojenler, büyüme faktörleri, tümör promotorları ve lipopolisakkaridler tarafından uyarılabilen ve glukokortikoidlerle inhibe edilebilen faklı bir COX geni bulmuştur. Bu gen COX-1'in aksine inflamasyon sırasında başta PGE2 olmak üzere prostaglandinleri (mide mukozasının korunması, trombosit agregasyonu ve böbrek fonksiyonları gibi fizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan) sentezleyen COX-2 enzimini kodlar.

COX-1 ve COX-2'nin aminoasit yapılarının %60'ı homologdur ve aspirin COX1'in ser 529 aktif bölgesine bağlandığı gibi COX-2'nin ser 516 aktif bölgesine bağlanır. İlaç firmaları COX-1 ve COX-2'nin aktif bağlanma bölgeleri arasındaki büyüklük farkından yararlanarak selekoksib, rofekoksib, meloksikam gibi selektif COX-2

inhibitörleri üretmişlerdir. Bunlar mide mukozasına zarar vermeden inflamasyonu azaltırlar.

Tablo-1. COX-1 ve COX-2'nin yapısı, dağılımı ve düzenlenmesi

<i>Değişkenler</i>	<i>COX-1</i>	<i>COX-2</i>
DNA	9. kromozom (22kB)	1. kromozom (8,3kB)
mRNA	2,8 kB	4,8 kB
Protein	72 kd (599 aminoasit)	72 kd (604 aminoasit)
Homoloji	Her iki izoform için türler arasında aminoasitler %90 homoloji gösterir, araşidonik asit için Vmax ve Km değerleri benzerdir	
Farklılıkları	Glukokortikoidler COX-2'yi inhibe eder ama COX-1'i inhibe etmez, COX-2'nin aktif bölgesi COX-1'inkinden daha büyüktür.	
Düzenlenmesi	Yapısaldır. İnflamasyonla 2 veya 4 kat artar	İndüklenebilir (10-20 kat) belirli organlarda yapısaldır
doku ekspresyonu	Pek çok dokuda ama özellikle trombositler, mide ve böbrek	Monosit, makrofaj, sinovyum hücresi, kondrosit, fibroblastlarda inflamatuvar ve mitojenik uyarıyla; damar endotel hücrelerinde laminar shear stres ve trombosit mikropartikülleriyle fetal zarlar, SSS, böbrek, testis, trakea epitelyumu ve overlerde hormonlar tarafından indüklenebilir

Aspirin, insan dolaşımında kısa bir yarı ömre (15-20dk) sahiptir; trombosit COX-1'ini monositteki COX-2'ye göre 50-100 kat daha güçlü olarak inhibe eder ve çekirdekleri olmayan trombositlerde kalıcı bir hasar oluşturur (2). Aspirin muhtemelen olgun megakaryositlerdeki COX-1'i de inaktive ettiği ve trombosit havuzunun % 10'u her gün yenilediği için günde tek doz aspirin trombosit TXA₂ üretiminde tama yakın inhibisyon sağlar. Aspirinin COX-2'ye duyarlılığı daha az olduğu için; COX-2'ye bağımlı patofizyolojik olayların (hiperaljezi ve inflamasyon) inhibisyonu için daha yüksek dozlarda ve daha sık aralıklarla aspirin kullanımı gerekir. Bu nedenle aspirinin günlük antiinflamatuvar dozuyla antitrombositler dozu arasında yaklaşık 100 kat fark vardır.

Gastrointestinal toksisitesi doz bağımlı olduğu için ilacın fayda zarar oranı, doza ve kullanım endikasyonuna bağlıdır.

İnsan trombositleri ve vasküler endotel hücreleri, sırasıyla TXA₂ ve prostasiklin üretmek için PGH₂'yi kullanır. PGI₂ trombosit agregasyonunu inhibe edip, vazodilatasyonu indüklerken; TXA₂ trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu indükler. TXA₂ üretimi, büyük oranda trombositlerdeki COX-1'e bağımlıdır ve fizyolojik koşullarda aspirin tarafından inhibe edilebilir. Vasküler prostasiklin ise hem COX-1 (aspirin tarafından geçici olarak inhibe edilebilir ve bradikinin gibi agonistlerle kısa süreli değişiklik gösterir) hem de daha fazla oranda COX-2 (laminer "shear" stresle uzun süreli değişiklik gösterir ve alışıldık antitrombositler dozlarında aspirine duyarlı değildir) tarafından üretilebilir. Bu durum 30-100 mg/gün doz aralığında aspirin kullanımıyla COX-1 bağımlı PGI₂ salınımının geçici olarak baskılanmasına rağmen önemli miktarda COX-2 kaynaklı PGI₂ sentezini açıklayabilir. Daha yüksek dozlarda aspirin kullanımı ile, COX-2 bağımlı PGI₂ salınımı da inhibe olduğu için tromboz oluşması kolaylaşabilir (2).

2.1.2. Aspirinin farmakokinetiği

Aspirin mideden ve incebarsakların ilk kısmından hızla absorbe olur, 30-40 dakikada pik plazma seviyesine ulaşır ve trombosit fonksiyonunu inhibe edici etkisi birinci saatte belirgin hale gelir. Bu durumun aksine enterik kaplı aspirin alınmasından sonra pik plazma seviyesine ulaşmak için gerekli süre 3-4 saati bulur. Bu nedenle eğer elimizde sadece enterik kaplı tablet varsa ve hızlı etki isteniyorsa tabletler çiğnenerek kullanılmalıdır. Geniş bir doz aralığında kullanılan aspirin tabletlerinin, oral biyoyararlanımı yaklaşık %40-50'dir. Trombositteki COX-1 presistemik dolaşımında asetillendiği için; aspirinin antitrombositler etkinliği biyoyararlanımından büyük oranda bağımsızdır. Aspirinin plazma konsantrasyonu, yarılanma ömrü olan 15-20 dk'da azalır. Aspirin dolaşımdan hızla uzaklaştırılmasına rağmen antitrombositler etkinliği, trombosit COX-1'ini irreversible olarak inhibe ettiği için trombositin yaşam süresi boyunca devam eder. Aspirin ayrıca trombositler dolaşıma salınmadan önce megakaryositlerdeki enzimi de asetiller. İnsan trombositlerinin ortalama yaşam süresi 10 gündür. Bu nedenle dolaşımdaki trombositlerin %10'u her 24 saatte yenilenir ve aspirin alımından sonraki 5-6. günlerde trombositlerin yaklaşık %50'si normal fonksiyon görür (2).

Enterik kaplı tabletler, sürekli salınımlı tabletler ve mikrokapsüllü preparatların biyoyararlanımı belirgin olarak daha düşüktür. Kontrollü salınımlı ve transdermal form

sistemik PGI₂ sentezini baskılamadan selektif olarak trombosit TXA₂ üretimini inhibe etmek için geliştirilmişlerdir, sistemik biyoyaralanımları çok azdır (2). Kontrollü salınımlı şekil Thrombosis Prevention Trial'da başarıyla kullanılmıştır (3) ama avantajlı olup olmadığı bilinmemektedir.

2.1.3. Aspirinin yan etkileri

Aspirin hemofili, üremi, antikogülan alımı gibi altta yatan hemostatik bir mekanizma olmadan yaygın kanama bozukluğuna yol açmaz. Aspirinle oluşan primer hemostaz bozukluğu antitrombotik etkinliğinden ayırt edilemez ve 75 mg/gün'ün üzerindeki tüm dozlarda etki benzerdir (2).

Tromboz gelişme riski çok düşük (\leq %1/yıl) olan kişilerde aspirin kullanımı ile elde edilen mutlak fayda çok azdır ve bu nedenle düşük riskli hastalarda aspirin kullanımı gereksiz yere hastaları kanama riskine maruz bırakır. Buna karşılık kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riski fazla ($>$ %3/yıl) olanlarda aspirin profilaksisinin mutlak faydası kanama riskinden ağır basar. Akut miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren hastalarda aspirin tedavisiyle transfüzyon gerektiren majör kanama sayısı, önlenen majör vasküler olay sayısının %1'idir (4). Hypertension Optimal Treatment (HOT) çalışmasında, kan basıncı iyi kontrol edilmiş hipertansif hastaların serebral kanama veya inme riskinde artış olmadan, aspirinle Mİ'den korunabileceğini gösterilmiştir (5).

Aspirinin gastrointestinal toksisitesi doz bağımlıdır (30–1300 mg/gün). Bu durum gastrointestinal mukozada bulunan COX-1'in doz bağımlı, trombositlerde bulunan COX-1'nin dozdan bağımsız inhibisyonuna bağlıdır (2). Buna rağmen aspirin, günlük 80–350 mg kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda bildirildiği gibi; düşük dozlarda kullanılsa bile ciddi gastrointestinal kanamalara neden olabilir (6,7). Epidemiyolojik çalışmalar aspirin ile üst Gastro İntestinal Sistem (GİS) kanaması arasındaki ilişkinin doz bağımlı olduğunu göstermiştir (8). Aspirin dozlarını düşürme (örn. 75 mg) riskleri tamamen ortadan kaldırırsa da 300 mg'la kıyaslandığında %40 ve 150 mg'la kıyaslandığında %30 risk azalması sağlayabilir (9). Non Steroidal Antiİnflamatuar İlaçlar (NSAİİ) ile oluşan üst GİS kanaması nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda mortalite yaklaşık %5–10 olduğu göz önüne alınırsa aspirini daha düşük dozlarda kullanma, kanamaya bağlı mortaliteyi azaltabilir. (2).

Üçyüzyirmibeş mg ve altındaki dozlarda üst GİS kanaması rölatif riski; aspirin, enterik kaplı şekil ve tamponlu şekil için sırasıyla 2.6–2.7 ve 3.1 iken 325 mg’ın üstündeki dozlarda aspirin için 5.8 ve tamponlu şekil için 7.0 bulunmuştur (2). Bu sebeple aspirinin enterik kaplı veya tamponlu şekilde reçete edilmesinin düz aspirinden daha az GİS kanamaya yol açacağı düşünülmemelidir.

2.1.4. Aspirinin değişik dozlarda etkisi

İyi planlanmış randomize çalışmalarda, aspirinin 50–100 mg/gün doz aralığında kullanıldığında etkili bir antitrombositler ilaç olduğunu gösterilmiş ve 30 mg/gün kadar düşük dozlarda bile etkili olduğu belirtilmiştir. Günlük 75 mg aspirin kullanımının, anstabil ve stabil anjinalı hastalarda Mİ veya ölüm riskini azaltmada; geçici iskemik atak (GİA) geçiren hastalarda inme veya ölüm riskini azaltmada ve karotid endarterektomi sonrası postoperatif inmeleri azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (2). European Stroke Prevention Study (ESPS)-2 çalışmasında aspirin (günde 25 mgx2) daha önce inme veya GİA geçiren hastalarda inme veya ölüm riskini azaltmada etkili bulunmuştur (6). Aterosklerotik hastalıklarda kullanılan aspirin dozları tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Aspirinin etkililiğinin gösterildiği vasküler hastalıklar ve minimum etkin doz

<i>Hastalık</i>	<i>minimum etkin doz(mg/gün)</i>
<i>Yüksek kardiyovasküler riski olan erkekler</i>	75
<i>Hipertansiyon</i>	75
<i>Stabil anjina</i>	75
<i>Anstabil anjina</i>	75
<i>Akut MI</i>	160
<i>GIA ve iskemik inme</i>	50
<i>Ciddi karotid arter stenozu</i>	75
<i>Akut iskemik inme</i>	160

Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy’den alınmıştır.

Farklı dozlardaki aspirinin etkinliği direkt olarak çok az randomize çalışmada değerlendirilmiştir. United Kingdom TIA çalışmasında 300–1200 mg dozları arasında etkinlik açısından fark bulunamamıştır (10). Diğer bir çalışmada daha önce GİA veya minör iskemik inme geçirmiş olan 3131 hastada 30 mg/gün ile 283 mg /gün dozları karşılaştırılmış ve düşük doz aspirin alan grupta risk oranı (%95 güvenlik aralığı, 0.76–1.09) daha düşük bulunmuştur (7). Geçici serebral iskemide 50–1200 mg arasındaki dozlar

akut iskemik inmede ise 160–300 mg’lık dozlar erken mortalite ve tekrar inme geçirme riskini azaltmada etkili bulunmuştur(2,11,12). Asetilsalisilik asit ve karotid endarterektomi çalışmasında (13) ise karotid endarterektomi geçiren hastalarda 3 ay içinde inme, Mİ veya ölüm riski 81 veya 325 mg aspirin alanlarda 650 veya 1300 mg alanlara göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %6,2’ye karşılık %8,4, p=0,03).

Trombotik vasküler hastalıklarda aspirinin farklı doz aralığındaki antitrombotik etkinliği tedavi almayan kontrol grubuna göre birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Anstabil anjinalı hastalarla yapılan 4 farklı çalışmada aspirin günlük 75 mg , 325 mg , 650 mg, ve 1300 mg dozlarında Mİ veya ölüm riskinde benzer oranlarda azalma sağlamıştır (2). Stabil anjinalı hastalarda da 75 mg/gün aspirin akut Mİ veya ani ölüm oranını azaltmıştır (14). Akut Mİ’da 162.5 mg/ gün dozu erken dönemde (35 gün) mortalite ve nonfatal reinfarktüs ve inme riskini azaltmada etkili bulunmuştur (15). Koroner bypass cerrahisinde ise 100 mg, 325 mg, 975 mg, 1200 mg dozlarında erken oklüzyon sıklığı benzer oranlarda azalmıştır(2).

Protez kapağı olan hastaların tromboprofilaksisinde varfarine ek olarak günlük 100 mg, 500 mg, 1500 mg aspirin alan hastalarda sistemik emboli sıklığında azalma gösterilmiştir(2). Uzun süre hemodiyalize giren ve arterio-venöz şanti olan hastaların trombo-profilaksisinde 160 mg/gün dozunun etkili olduğu gösterilmiştir(2).

Doza bağlı yan etkiler göz önüne alındığında 300 mg/gün dozunun 1200 mg/gün ve 30 mg/gün dozunun 283mg/gün göre daha az gastrointestinal yan etkileri olduğu gösteren kanıtlar vardır (10). Clopidogrel In Unstable Angina To Prevent Recurent Events (CURE) çalışmasını yürüten araştırmacılar retrospektif olarak aspirin dozlarıyla (75–325 mg/gün) majör kanama riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışma klopidogrelle (aspirin alma hikâyesi olan) plaseboyu kıyaslayan randomize bir çalışmadır. Akut koroner sendromlu hastalarda hayatı tehdit edici majör kanama riski hem plasebo (%1.9) hem de klopidogrel (%3) kolunda 100 mg aspirin alanlarda en düşük bulunmuştur. Klopidogrelle birlikte veya klopidogrelsiz, aspirin dozunu arttırmakla etkinlikte artış olmadan kanama riskinde artış gözlenmiştir (16).

Aspirinin etki mekanizmasını araştıran biyokimyasal çalışmalar ve antitrombotik etkinliğini değerlendiren klinik çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, doz yanıt ilişkisinin olmaması ve yan etkilerinin doz bağımlı olarak artması, çeşitli

tromboembolik hastalıkların tedavisinde etkin olan en düşük doz aspirinin kullanımını desteklemektedir. En düşük etkin dozda aspirinin kullanılması (uzun dönem tedavide 50-100 mg/gün), etkinliğini arttırmak ve yan etkileri minimuma indirmek için en uygun strateji gibi gözükmemektedir (2).

2.1.5 Aspirinin klinik kullanımı

Aspirinin etkinliği, sağlıklı görünen düşük riskli kişilerden akut Mİ veya akut iskemik inme ile başvuran hastalara kadar geniş bir spektrumdaki hasta grubunda denenmiştir.

Randomised Trial Of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both Or Neither (ISIS-2) çalışmasında şüpheli Mİ semptomlarının başladığı ilk 24 saat içinde başlanan ve 5 hafta boyunca her gün devam edilen 162.5 mg tek doz aspirin vasküler mortalitede (%23), non-fatal reinfarktüsde (%49) ve non-fatal inmede (%46) belirgin azalma sağlamış ve hemorajik inme veya gastrointestinal kanama riskinde artış olmamıştır, sadece minör kanamalarda hafif bir artış görülmüştür (15). Bir meta-analizde akut Mİ şüphesi olan 1000 hastada 5 hafta aspirin tedavisiyle yaklaşık 40 hastanın vasküler olay geçirmesininin engellendiği (%30 risk azalması) belirtilmiştir (4).

International Stroke Trial ve Chinese Acute Stroke Trial'da aspirin tedavisinin ilk ayında 1000 hastada 10 daha az ölüm ve 10 hastada tamamen düzelmeye sağlamıştır. Fatal ve nonfatal vasküler olaylarda %10 azalma gözlenmiştir (11,12). Vasküler olaylar açısından orta-yüksek riskli hastalarda kronik stabil anjina, geçirilmiş Mİ (4), kararsız anjina (UAP) (2), GİA veya minör inme (2) ve diğer yüksek riskli hastalar (4) sonraki Mİ, inme veya vasküler ölüm riski üzerinde uzun dönem aspirin tedavisinin kesin yararlı etkileri gösterilmiştir. Bu farklı klinik durumlarda uzun dönem aspirin tedavisinin vasküler olaylar üzerindeki etkileri %20-25 oransal risk azalması olarak bulunmuştur (4). Çalışmalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde Periferik arter hastalığı (PAH) olanlarda istatistiksel anlamlı olmayan fayda görülürken, kararsız anjinalı hastalarda %50 risk azalması görülmüştür. (Tablo 3).

Tablo 3. Yüksek riskli hastalarda vasküler olayları azaltmada aspirin dozlarının indirekt karşılaştırılması

<i>Aspirin dozu mg/gün</i>	<i>hasta sayısı</i>	<i>risk azalması %</i>
500-1500	22,451	19±3
160-325	26,513	26±3
75-150	6,776	32±6

Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy'den alınmıştır.

Tablo 4. Aspirinle plaseboyu karşılaştıran primer koruma çalışmaları

<i>Çalışma</i>	<i>Çalışmaya alınan hastalar</i>	<i>Aspirin mg</i>	<i>Takip süresi yıl</i>	<i>Plasebo Olay hızı %yıl</i>	<i>Aspirin Rölatif risk</i>
US Physicians	Sağlıklı erkekler (22,071)	Günaşırı 325	5,0	0,7	0,82
PPP	Yüksek riskli erkeler ve kadınlar (4,495)	Her gün 100	3,6	0,8	0,71
HOT	Hipertansif hastalar (18,790)	Her gün 75	3,8	1,1	0,85
UK Doctors	Sağlıklı erkekler (5,139)	Her gün 500	5,8	1,4	1,03
TPT	Yüksek riskli erkekler (5,085)	Her gün 75	6,3	1,6	0,83
SAPAT	Stabil anjinalı hastalar (2,035)	Her gün 75	4,2	3,7	0,71

PPP: Primary Prevention Project; HOT : Hypertension Optimal Treatment; TPT:Thrombosis Prevention Trial; SAPAT: Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial. Parantez içindeki değerler sayıdır.

Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy'den alınmıştır

Aspirinin farklı kardiyovasküler riske sahip yaklaşık 58 000 hastayı kapsayan 6 primer koruma çalışmasında sağladığı risk azalması tablo 4'de gösterilmiştir.

2.1.6. Diyabetik hastalarda aspirin kullanımı

Diyabetik hastalarda en önemli ölüm sebebi kardiyovasküler komplikasyonlar olduğu için, bu hastalarda aspirin profilaksisi büyük önem arz etmektedir. American

Diabetes Association (ADA), diyabetik hastalarda aspirin profilaksisi için aşağıdaki seçenekleri tavsiye etmiştir (17).

1. Aspirinin büyük damar hastalığına dair kanıtları olan diyabetik kadın ve erkeklerde sekonder koruma amacıyla kullanılması. (özgeçmişinde Mİ, vasküler bypass işlemi, inme veya geçici iskemik atak, periferik vasküler hastalık, kladikasyo ve /veya anjina olanlar).

2. Aspirinin yüksek riskli tip 1 veya tip 2 diyabetik kadın ve erkeklerde primer kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisine ek olarak primer koruma amacıyla kullanılması

—Ailede Koroner Arter Hastalığı (KAH) hikayesi,

—Sigara içme

—Hipertansiyon

—Obezite (>istenen kilonun %120, VKİ>kadınlarda 27.3 kg/m², erkeklerde>27.8 kg/m²)

—Albüminüri (mikro veya makro)

—Lipid profili:

Kolesterol>200 mg/dl

LDL kolesterol>100 mg/dl

HDL kolesterol<45 mg/dl (erkeklerde), <55 mg/dl (kadınlarda)

Trigliserid>200 mg/dl

—Yaş>30

30 yaşın altındaki diyabetik kişilerde aspirin kullanımıyla ilgili çalışma yapılmamıştır.

3. Enterik kaplı aspirinin 81–325 mg/gün dozunda kullanılması.

4. Aspirin alerjisi olan, kanamaya meyilli, antikoagülan tedavi alan, yakın zamanda gastrointestinal kanama geçiren ve klinik olarak aktif karaciğer hastalığı olan kişilerde aspirin dışında profilaksi yapılması.

5. Yirmi yaşın altındaki hastalara Reye sendromu riski nedeniyle aspirin tedavisi önerilmemesi

2.2 ASPİRİN DİRENCİ

2.2.1. TANIMI

Aspirin direnci *linik aspirin direnci* ve *laboratuvar* yöntemleriyle saptanan aspirin *direnci* olarak iki farklı şekilde tanımlanabilir.

Klinik aspirin direnci, aspirin reçete edilen hastalarda aspirinin aterotrombotik iskemik olayları önlemede yetersiz kalması olarak tanımlanırken; ***laboratuvar yöntemleriyle saptanan aspirin direnci***, aspirinin TXA₂ üretimini engelleyememesi veya TXA₂ üretimine bağlı trombosit fonksiyon testlerini (örn. trombosit agregasyonu) inhibe edememesi olarak tanımlanır (18).

2.2.2 TANI YÖNTEMLERİ

2.2.2a. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Aspirin direnci laboratuvarında trombositlerde, üretiminin veya tromboksan bağımlı trombosit fonksiyonlarının ölçülmesiyle tanınabilir (18).

2.2.2.a.1.Tromboksan A2 Üretimi

Tromboksan A2 üretimi, stabil metabolitlerinin ölçümüyle değerlendirilebilir. Serum veya plazmadaki tromboksan B2 ve idrardaki 11-dehidrotromboksan B2 bu amaçla kullanılabilir. Serumdaki tromboksan B2 üretimi, büyük oranda aspirinin temel etki yeri olan trombosit COX-1'ine bağlı olduğu için; tromboksan B2 üretimi düşük doz aspirinin trombositler üzerindeki inhibitör etkinliğinin bir ölçüsü olarak kullanılmıştır (19).

2.2.2.a.2.Tromboksan Bağımlı Trombosit Fonksiyonları

Işık veya optik geçirgenlik agregometrisi tromboksan A2, ADP veya kollajen gibi agonistlerle trombositler agregate olduğu zaman, trombosit süspansiyonunun ışığı geçirmesindeki artış miktarını ölçer.

Pek çok laboratuvarında sitratlı kan trombositten zengin plazma elde etmek üzere santrifüj edilir ve bu plazma bir küvette 37 derecede ışık ve dedektör arasında inkübe edilir. Çeşitli konsantrasyonlarda agonistlerin (ör. Kollajen, ADP, trombin, ristosetin, adrenalın) eklenmesiyle trombositler agregate olur ve ışığın geçirgenliği artar. Her agoniste klasik trombosit yanıtı bekleme fazı, şekil değiştirme, primer ve sekonder agregasyonu içerecek şekilde gösterilebilir. Agregasyon hızı (eğimi) ve sabit bir süre sonrası agregasyon yüzdesi veya max amplitüdü ölçülebilir. Agregometreler, trombositleri primer hemostazı doğru olarak yansıtmayan daha hafif shear stres altında değerlendirir.

Bu test tarihi olarak aspirinin anti trombositler etkinliğini ölçmede altın standarttır ve trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede halen en sık kullanılan testtir. Aspirinin etkinliğini değerlendirmede araşidonik asit (tromboksan A2'nin prekürsörü) diğerlerinden (ADP, kollajen) daha uygun bir agonisttir. Diğer agonistler trombosit agregasyonunu tromboksan üretimine daha az bağımlı yollardan uyarırlar.

Empedans agregometri, trombositler bir agonist yoluyla agrege oldukları zaman iki elektrot arasındaki elektriki empedansdaki değişikliği ölçer. Bu yöntem optik agregometriye benzer ve sadece trombosit süspansiyonu hazırlamadan tam kan numunesinde çalışılabilir. Empedans agregometri ayrıca trombositopenik hastalarda da yapılabilir.

PFA-100, in vitro kanama zamanı kaydedicisi olarak kabul edilebilir. Bu cihaz örnek rezervuar, kapiller, merkezi açıklığı olan ve kollajen ve ADP veya kollajen ve epinefrinle kaplanmış biyolojik olarak aktif bir membran içeren suni bir damar oluşturur.

Sabit bir negatif basınç uygulanması antikogüle kan örneğinin rezervuardan kapiller (küçük bir arterin direncini taklit eder) ve açıklık (damar duvarının hasarlı bölgesindeki yüksek shear'i taklit eder) yoluyla aspire eder. Bir trombosit tıkaçı oluşur ve kademeli olarak açıklığı tıkar. Kademeli olarak açıklıktaki kan akımı azalır ve en sonunda durur. Yatak başı yapılabilen basit ve hızlı bir testtir. Fibrinojen kaplı kitlerin propil gallate ve araşidonik asit tarafından uyarılmasıyla oluşan aglütinasyonunu ölçer. Aspirin beklenen antitrombositler etkinliğini gösterirse fibrinojen, kaplı kitler aglütine olmaz ve ışık geçirgenliği artmaz. Sonuç aspirin reaksiyon ünitesi şeklinde belirtilir.

Flowsitometri, trombosit yüzeyindeki P-selektin veya glikoprotein ekspresyonundaki aktivasyon bağımlı değişiklikleri ölçmek için kullanılır.

Kanama zamanı, (trombositlerde tromboksan üretimine dayalı) trombosit fonksiyonlarını in vivo değerlendirebilen bir testtir; ama büyük oranda operatör bağımlı ve tekraralanabilirliği az olduğu için nadiren kullanılır

2.2.2.a.3 LABORATUVAR YÖNTEMLERİNİN KISITLILIKLARI

Tromboksan A2 Üretimi

Serum veya plazmada tromboksan B2 ölçümü zordur ve kolay ulaşılabilir bir test değildir. Bunun yanında idrardaki 11-dehidrotromboksan B2, in vivo tromboksan B2 üretimini yansıtsa da spesifik değildir. Böbrek ve diğer trombosit dışı tromboksan A2 kaynakları, idrardaki 11-dehidrotromboksan B2 konsantrasyonunu etkilediği için idrardaki 11-dehidrotromboksan B2 aspirin dozundan etkilenir (20,21). Yüksek dozlarda aspirin COX-2'de daha fazla inhibisyon yaparak ve idrardaki 11-dehidrotromboksan B2 miktarında daha fazla azalmaya yol açar (20,21). Bu durum, aspirinin kardiyovasküler olaylardan korunmada dozdan bağımsız olarak etkili olduğunu gösteren klinik çalışmalarla gelişmektedir ve idrardaki 11-dehidrotromboksan B2 miktarı aspirinin antitrombositer etkinliğini gösteren geçerli bir test olmayabilir.

Tromboksan A2 dolaşımdaki monositler ve aterosklerotik plaktaki makrofajlarda da üretilebilir. Araşidonik asit kardiyovasküler hastalıkların proinflamatuvar mediyatörleriyle aktivitesi arttırılan COX-2 tarafından PG G2/H2'ye dönüştürülür (22). PG G2/H2 monosit ve makrofajlarda fazla miktarda bulunan tromboksan sentaz aracılığıyla tromboksan A2'ye dönüştürülür (23). Dolayısıyla monosit, makrofaj ve endotel tarafından üretilen PG H2, aspirin tarafından bloke edilen COX-1'i bypass ederek tromboksan A2'ye dönüştürülebilir (18).

COX-2 ekspresyonu olgunlaşmamış trombositlerin sayısının arttığı (yakın zamanda cerrahi, enfeksiyon, inflamasyon hatta aktif ateroskleroz) durumlarda özellikle artabilir (24). Bundan dolayı tromboksan A2, monosit, makrofaj, endotel ve muhtemelen trombositlerde COX-2 aracılığıyla üretilebilir.

Tromboksan Bağımlı Trombosit Fonksiyon testleri

Bu testler, trombositler sadece tromboksan A2 reseptörleri aracılığıyla değil aynı zamanda, kollajen glikoprotein reseptörleri (Ia/IIa), von Willebrand faktörü (Ib/V/IX), ADP, trombin ve epinefrin ve shear stres gibi yollarla da aktive olabileceğinden spesifik olmayabilir (25). Bu sebeple bu testlerin her birinin kendine has dezavantajları vardır.

Optik ve empedans agregometrisinin spesifik kısıtlılıkları olarak şunlar sıralanabilir: sonuçların yaş, cinsiyet, ırk, diyet ve hematokrit seviyeleriyle değişiklik göstermesi testlerin doğruluğu ve tekrarlanabilirliğinin zayıf olması (19). Testler genellikle iyi standardize edilmemiştir ve laboratuvarlar arasındaki sonuçlar uyumsuz olabilir.

Trombosit agregometrisinde, *invivo* gerçekleşen yüksek shear stresi oluşmaz ve agregasyon yanıtı kullanılan agonistin tipine, konsantrasyonuna göre sadece tromboksan A2 tarafından ayarlanır. Optik agregometri ayrıca *invivo* ortamdaki hücreler arası etkileşimi de dikkate almaz.

PFA-100 sisteminin kısıtlılıkları: tromboksan A2 üretimi dışında trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları, eritrositler ve von Willebrand faktörü gibi pek çok değişkenden etkilenebilir olmasıdır (26).

Ultegra RPFA'nın kısıtlılıkları: aspirin direnci için tanı koydurucu cut off değeri 325 mg'lık tek doz aspirin sonrası adrenaline olan optik agregasyon yanıtıyla kıyaslanarak elde edilir (27). Adrenalinle uyarılan trombosit agregasyonu aspirinin antirombositler etkinliğini değerlendirmede sensitif olsa da spesifik değildir ve düşük doz aspirinin antitrombositler etkinliğini ne kadar gösterdiği belli değildir.

Aspirin direncinin laboratuvar tanısı yüksek oranda teste spesifiktir. Aspirin direncinin olmasıyla olmaması arasında kesin bir cut off değeri yoktur. Ayrıca aspirin direncinin tanısında kullanılan laboratuvar testlerinin sensitivite ve spesifitesi kesin değildir. Tablo 4 ve 5'de bu testlerin avantajları ve dezavantajları verilmiştir.

Tablo 5. Tromboksan üretimi

	<i>avantajları</i>	<i>dezavantajları</i>
<i>Serumda TXB2</i>	direkt aspirinin hedefi olan COX-1'e bağımlı	Trombositte spesifik olmayabilir testin yapılması uzmanlık gerektirir
<i>idrarda TXB2</i>	aspirinin hedefi olan COX-1'e bağımlı	Trombositte spesifik değil Duyarlılığı kesin değil Yeterli çalışma yapılmamış

Tromboksan bağımlı trombosit fonksiyonları

	<i>avantajları</i>	<i>dezavantajları</i>
<i>Optik agregometri</i>	Altın standart Ulaşımı kolay Klinik olaylarla ilişkili	Spesifik değil Duyarlılığı kesin değil Kolay tekrarlanamaz Yoğun işgücü gerektirir
<i>Empedans agregometri</i>	Daha az örnek hazırlanması Gerekir	Testi yapan ve yorumlayana bağımlıdır Spesifik değil Duyarlılığı kesin değil
<i>PFA-100</i>	Basit Hızlı Yarı otomatik	von Willebrand faktörüne ve hematokrite bağımlı Spesifik değil Duyarlılığı kesin değil
<i>Ultegra RPFA</i>	Basit Hızlı Yarı otomatik Klinik olaylarla ilişkili	Spesifikliği kesin değil Duyarlılığı kesin değil

Aspirinin antitrombositler etkinliğini ölçmede sık kullanılan laboratuvar yöntemleri

Hankey G, Eikelboom J. Aspirin resistance Lancet 2006;9510:606-17

2.2.2.b Aspirin Direncinin Klinik Tanısı

Aspirin direnci klinik olarak, terapötik dozda aspirin alan bir hastada aterotrombotik iskemik olay görülmesiyle konulabilir (18).

Aspirin direncinin klinik tanısı, retrospektif ve nonspesifik olduğu için sınırlı bir tanıdır. Aspirin tüm iskemik vasküler olayların yaklaşık %25'ini önler (4), vasküler olayların geriye kalan %75'i için aspirin direncinin nedenlerini de içeren pek çok neden vardır.

2.2.3ASPIRİN DİRENCİNİN KLİNİK ÖNEMİ

2.2.3.a Prognostik Önemi

Laboratuvar olarak saptanmış aspirin direncinin, ciddi vasküler olaylarla arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmalardan birinde daha önce inme geçiren ve yüksek dozda aspirinle (günde 3 kez 500 mg) tedavi edilen 180 hastanın, bazal trombosit

reaktivitesi ölçülmüştür ve hastaların 1/3'ünde aspirin direnci teşhis edilmiştir. İki yıllık takip sonucunda aspirin direnci olan hastaların %40'ında, aspirin direnci olmayan hastaların %4,4'ünde ciddi vasküler inme gözlenmiştir. (28).

Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışmasının bir alt grubunda 75-325 mg/gün aspirin alan 976 yüksek riskli hastada, idrarda 11-dehidrotromboksan B2 ölçülerek aspirin duyarlılığı değerlendirilmiştir. Ortalama 4,5 yıllık takip süresinde idrardaki 11-dehidrotromboksan B2 konsantrasyonu en düşük olan grupta kıyaslandığında en yüksek olan grupta (aspirinle yeterince baskılanma olmayanlar) ciddi vasküler olay geçirme riski daha fazla bulunmuştur (29).

Gum ve arkadaşları, KAH veya serebrovasküler hastalığı olan 325 mg/gün aspirin alan 326 hastadan oluşan bir kohortu yaklaşık 2 yıl boyunca izlemişler ve aspirin direnci tespit edilen 17 hastanın 5'i iki yıllık takipte ciddi vasküler olay geçirirken aspirine dirençli olmayan 309 hastanın 30'unda ciddi vasküler olay görülmüştür. Aspirin direnci olan hastalarda uyarlanmış ciddi vasküler olay risk oranı 4.1 (1.4,12.1) olarak bulunmuş ve tekrarlayıcı vasküler olayların yaklaşık %10 (%0–20)'u aspirin direncine bağlanmıştır (30).

Chen ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise Ultegra VerifyNow (AccumetricsInc., San Diego, California) metoduyla acil olmayan perkütan koroner girişim uygulanan 151 hastadan, aspirine iyi yanıt vermeyenlerde işlem süresinde veya hemen sonrasında Mİ geçirme riski 2,9 kat daha fazla bulunmuştur (31).

Son zamanlarda yayınlanan D. Stejskal ve ark. yaptığı çalışmada da akut koroner sendromlu hastalarda, sağlıklı gönüllülere göre daha sık aspirin direnci gözlenmiş (%55'e %4, $p<0,05$) ve dört yıllık takip sonrası tekrarlayıcı kardiyovasküler olay oranı, aspirin direnci olanlarda %88, aspirin direnci olmayanlarda %46 ($p<0.01$) bulunmuştur (32). Aspirin direnci olanların oranı tekrarlayıcı kardiyovasküler olay geçiren hastaların grubunda, olay geçirmeyen hastaların grubundakinden daha fazla bulunmuştur (72'e karşılık %8, $p<0.01$). Fakat tüm bu sonuçlara rağmen laboratuvar aspirin direncinin klinik olayları ne kadar yansıttığı açık değildir ve klinik aspirin direncinin değerlendirildiği uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.3.b Prevelans

Aspirin direnci laboratuvar testleri ile vasküler hastalığı olanlarda olduğu kadar sağlıklı kişilerde de saptanabilir. Çeşitli çalışmalarda aspirin direnci sıklığı hastalarda %5,5–61 olarak bulunmuştur (26,33–37). Bu geniş aralıktan, hasta sayısının az olması, farklı özelliklere sahip (yaş, cinsiyet, etnik köken ve klinik durum) hastalarda çalışılması, hasta uyumunun net bilinmemesi, aspirin direncinin değişik tanımlarının yapılması, farklı trombosit fonksiyon testlerinin kullanılmış olması sorumlu olabilir.

Tablo 6. Aspirin direnci ile ilgili çalışmalar

	<i>Sayı</i>	<i>Hastalık</i>	<i>Doz(mg/gün)</i>	<i>yöntem</i>	<i>Sıklık(%)</i>
<i>Helgason ve ark 1994</i>	306	İnme sonrası	325	Optik agregometri	25
<i>Wang ve ark 2003</i>	422	Stabil KAH	325	RPFA	23
<i>Gum ve ark 2003</i>	325	Stabil KAH	325	Optik agregometri ve PFA-100	5.5/9.5
<i>Macchi ve ark 2002</i>	72	Stabil KAH	160	PFA-100	29.2
<i>Andersen ve ark 2002</i>	129	Stabil KAH		PFA-100	35/40
<i>Chen ve ark 2004</i>	151	Elektif PKG	80–325	RPFA	19.2
<i>Sane ve ark 2002</i>	88	KKY	325	Tam kan agregometri ve PFA_100	56.8-55.7
<i>Buchanan ve brister 1995</i>	40	By pass	325	Kanama zamanı	43
<i>Grotemyer ve ark 1993</i>	180	İnme sonrası	100	Trombosit reaktivite	36

KAH: koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, PKG: perkütan koroner girişim

2.2.4 ASPIRİN DİRENCİNİN NEDENLERİ:

1.Hasta Uyumu:

Kardiyovasküler hastalığı olanların %40 kadarı aspirin kullanmamaktadır (38). Hasta uyumsuzluğu aspirinin laboratuvar ve klinik olarak etkisiz olduğu hastalarda genellikle göz ardı edilen ve sık görülen bir durumdur.

2.Aspirin Dozu

Aspirin dozu 100 mg/günden 300 mg/güne çıkarıldığında aspirinin laboratuvar yanıtı düzeltilebilir (18,39). Yapılan çalışmalarda aspirin dozunun artırılmasıyla laboratuvar aspirin direncinin azaltılabileceği gösterilmiş bununla birlikte randomize klinik çalışmalarda 75–1300 mg arasındaki aspirin dozlarında aspirinin etkinliği açısından fark bulunamamış ve yüksek dozlarda üst GİS semptomları ve kanama gibi yan etkilerle daha sık rastlanmıştır.

3.İnce Barsaklardan Emilim Ve Metabolizma

Aspirin mide ve ince barsak mukozasını lipofilik durumda geçen zayıf asidik yapıda bir ilaçtır, çözünebilir şekli 30–40 dk'da pik kan konsantrasyonuna ulaşırken enterik kaplı formüller 3–4 saatte ulaşır. Aspirin mide ve ince barsak mukozasından emilirken bir kısmı da mukozal esterazlar tarafından inaktif şekli olan salisilik aside hidroliz edilir (18).

Aspirin emilimi veya farmakokinetiğindeki değişiklikler veya bilinmeyen diğer faktörler bazı kişilerde düşük doz aspirinin etki etmemesine neden olabilir (40). Proton pompa inhibitörleriyle asidin baskılanması mukozal esterazların aspirini inaktif şekline dönüştürmesini artırabilir; hatta aktif asetilsalisilik asidin barsaklardan emilimini azaltabilir (41). Bu mekanizma düşük doz aspirin alanlarda geçerli olabilir ama bu konuda çelişkili bilgiler vardır.

4.Presistemik Portal Dolaşımında Metabolizma

Barsaklardan emilen asetilsalisilikasit portal dolaşımdaki eritrositlerdeki ve karaciğerdeki esterazlarla hızla salisilik aside hidroliz edilir. Aspirinin plazma yarı ömrü yaklaşık 15 dk'dır. Aspirinin trombosit COX–1'ini asetilleyici etkisinin büyük kısmı presistemik dolaşımda olduğu için, ilacın antitrombositer etkinliği sistemik biyoyararlanımdan etkilenmez.

5.Aspirinin COX–1'e Bağlanması Engellenmesi

İbuprofen, naproksen ve diğer bazı NSAİ'lar, aspirinin COX–2'e bağlanmasını engelleyerek, ilacın antitrombositer etkinliğini azaltabilirler (18,42).

6.Trombositler Dışında Tromboksan A2 Üretimi

Tromboksan A2, monosit ve makrofajlarda COX–2 aracılığıyla üretilebildiği gibi tromboksan sentaz enzimleri tarafından da araşidonik asidin tromboksan A2'ye dönüşümüyle üretilebilir. Bu reaksiyon ateroskleroz gibi COX–2 üretiminin arttığı

inflatuar durumlarda önemli olabilir. F2 izoprostanlar araziidonik asidin COX dışı yollardan serbest oksijen radikalleri sayesinde lipid peroksidasyonuyla üretilir ve artmış F2 izoprostan miktarı aspirine yanıtız tromboksan sentezi ile ilişkili bulunmuştur (43). Sigara içme, DM, hiperlipidemi ve kararsız anjina izoprostan oluşumunu arttırır ve artmış izoprostan miktarı; aspirinin trombositler üzerindeki etkisine direnç gelişmesi ve trombositlerin diğer agonistlere değişken yanıt göstermesi ile ilişkilidir. Bu durum konvansiyonel Kardiyovasküler Hastalık (KVH) risk faktörleriyle artmış trombosit aktivasyonu arasındaki ilişikiyi açıklayabilir (18).

7.Tromboksan Metabolizmasında Değişiklik

Sigara içenlerde tromboksan metabolitlerinin idrarla atılımı artmıştır, bu durum tromboksan metabolizmasında değişikliğe ve trombosit aktivasyonunda artışa bağlı olabilir (18)

8.Diğer Yollarla Trombosit Aktivasyonu

Trombositler tromboksan A2 reseptörünün uyarılması yanında trombosit glikoprotein reseptörlerinin; kollajen (Ia/IIa), von Willebrand faktörü (Ib/V/IX), ADP, trombin, epinefrin ile uyarılması ve trombositler üzerindeki shear stres ile de aktive edilebilir. Aspirin direnci olan hastalarda trombositlerin ADP ve kollajene invitro yanıtları artmıştır ve F2 izoprostanlarla bu etki arttırılmaktadır. Aspirine dirençli olan hastalarda ADP duyarlılığının artması, bu hastalarda ADP reseptör antagonisti kullanımı için önemlidir (18).

9.Trombosit Dönüşümünde Artış

Trombosit dönüşümünde artış (Koroner Arter Bypass Greft Operasyonu, enfeksiyon ve inflamasyon) 24 saatlik zaman aralığı süresince aspirinin etkisinden kurtulmuş trombositlerin oranında artışa yol açar ve böylece trombosit COX-1'i yeterince baskılanamaz (44)

10.Genetik Polimorfizm

COX-1, COX-2 ve diğer trombosit genlerinde tek nükleotid polimorfizmi aspirinin antitrombositler etkinliğinde değişikliğe yol açabilir (45). Epidemiyolojik alışmalar antirombositler ilaçlara laboratuvar yanıtındaki değişkenliğin 1/3'ünün genetik olarak belirlendiğini göstermiştir (46). Tromboksan sentez yolundaki enzimlerde yüzlerce tek nükleotid polimorfizmi belirlenmiştir; ama polimorfizmlerin laboratuvar aspirin direnci

üzerindeki etkisi belli değildir. Aspirin direnci trombosit glikoprotein reseptör genleri (47) ve ADP reseptör geni P2Y1’de değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (48).

P2Y1 reseptörlerindeki fonksiyonel değişiklikler ADP sinyalizasyonunda değişikliklere neden olarak protrombotik değişiklikler ile aspirin ve klopidogrel gibi P2Y12 inhibitörleri dâhil diğer antitrombotik ilaçlara yanıtın azalmasına neden olabilir (48).

11.Aterotromboz Dışında Nedenler

Kalp, beyin, ekstremiteler, gözler, böbrekler ve diğer organların iskemik vasküler olaylarına her zaman aterotrombotik olaylar neden olmaz. Tüm tekrarlayan iskemik inmelere sadece %50’sinden, büyük ekstrakranial ve intrakranial arterlerin aterotrombotik hastalığı sorumludur kalan %20’sinden kalbden kaynaklanan emboli, %25’inden küçük, derin perforan serebral arterlerin lipohyalinozisi veya mikroateromu, %5-10’undan arteriyel diseksiyon, vaskülit ve enfektif endokardit gibi nadir nedenler sorumludur (49).

Non-aterotrombotik kökenli inmelere aspirinin etkinliği kesin değildir. Ayrıca aterotrombotik iskemik inme, iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığının patofizyolojisi inflamasyon, tromboz, vasküler biyoloji ve hemodinamik değişiklikleri içeren karmaşık bir süreçtir. Aspirin tüm iskemik olayları önlemede tek başına yeterli olmayabilir.

12.Uzun Kullanım Sonrası Aspirinin Etkinliğinin Kaybolması (Taşiflaksi)

Sağlıklı kişilerde aspirin kullanımının ilk ayı içinde COX-1’de tam baskılanma olmasına rağmen aylar veya yıllar süren uzun süre kullanım sırasında trombosit agregasyonu tam olarak baskılanmayabilir (18,50). Bu gözlemi doğrulayan bir durum da eskiden aspirin kullanan hastalarda daha kötü kardiyovasküler sonuçlar görülmesidir (51,52). Aspirinin etkinliğinin uzun süre kullanım sonrasında azalmasının nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber aterosklerozun ilerlemesi veya hasta uyumunun zamanla azalmasıyla açıklanabilir.

2.3 DİYABETİKLERDE DEĞİŞEN TROMBOSİT FONKSİYONLARI

Diyabetik trombositopati diyabetik ve diyabetik olmayan kişiler arasındaki trombosit fonksiyon farklılığı ile ilgilidir.

Diyabetik kişilerde artmış trombosit agregasyon ve adezyonun pek çok sebebi vardır (53) Bunlar;

- Membran akışkanlığında azalma
- Kalsiyum (Ca^{+2}) ve Magnezyum (Mg^{+2}) homeostazında değişiklik
- İntrasellüler Ca^{+2} mobilizasyonu artma ve intrasellüler Mg^{+2} , da azalma
- Araşidonik asit metabolizmasında artma
- TXA_2 sentezinde artma
- Prostaglandin sentezinde azalma
- Nitrik oksit (NO) sentezinde azalma
- Antioksidan seviyesinde artma
- GpIIb-IIIa, P selektin gibi aktivasyon bağımlı adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artma

Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastaların trombositleri, hastalık seyri sırasında erken dönemde trombosit agregasyonunda artış gösterirler ve bu durum KAH oluşmasına öncülük edebilir. Diyabetik hastalarda trombosit hiperreaktivitesi ile ilişkili sayısız biyokimyasal anormallik bulunmuştur. Diyabetik kişilerin trombositlerinde araşidonik asit metabolizmasındaki artış, TXA_2 üretiminde artışa ve trombosit duyarlılığında artışa neden olur. Diyabetik kişilerin trombositlerinin membran akışkanlığı azalmıştır, bu durum membranın lipid bileşiminde veya membran proteinlerinin glikasyonunda değişiklik olduğunu gösterir. İntersellüler depo havuzlarından Ca^{+2} mobilizasyonunda artış, intrasellüler Ca^{+2} seviyesinde artışa neden olur ve bu durum membran akışkanlığında azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca intrasellüler Mg^{+2} konsantrasyonunda azalma trombosit agregasyonu ve adezyonunda artışa neden olur ve magnezyum desteği diyabetik kişilerde anormal trombosit fonksiyonlarını azaltabilir (53).

Diyabetik kişilerin trombositleri, normalde trombosit endotel etkileşimini inhibe eden ve endotel aracılı vazodilatasyonu arttıran NO ve prostaglandini daha az üretir. Tip 1 ve tip 2 Diyabetik kişilerin trombositlerinde NO sentaz konsantrasyonu diyabetik olmayan kişilerin trombositlerinde ölçülenin yarısından az bulunmuştur (53).

Diğer yandan diyabetik kişilerin trombositlerinde antioksidan seviyeleri azalmıştır ve trombosit agregasyonunda artış ve trombositlerde azalmış vitamin C aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Diyabetik hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğunun, E vitamini eklenmesiyle düzeltilebileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. (53).

Tip 1 ve tip 2 diyabetik kişilerde aktivasyon bağımlı adezyon molekülü ekspresyonu (aktive GpIIb-IIIa, lizozomal Gp 53, trombospondin ve P selektin) yapan trombosit miktarı artmıştır. GpIIb-IIIa ekspresyonunda artışa, fibrinojen bağlanması ve trombosit agregasyonunda artış eşlik eder. Agregasyonun artışını gösteren, bu adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış, trombositlerin ayrıca lökositlerle de etkileşebileceğini ve damar yatağında inflamasyon aracılı doku hasarında rol oynayabileceğini gösterir. Son olarak trombositler glikozillenmiş LDL, immün kompleksler veya (vonWillebrand faktörü (VWF) gibi plazma bileşenleriyle etkileşebilir ve bu durum trombosit agregasyon ve adezyonunda artışa neden olur (53)

Her ne kadar aspirin ve klopidogrel gibi antitrombositler ilaçlar normal kişilerde trombosit fonksiyonlarını geri dönüşümsüz olarak trombosit ömrü olan 7-10 gün inhibe etse de, vasküler hastalığı olan özellikle genç diyabetik hastalarda trombosit dönüşüm hızı daha fazla olabilir.

2.4 DİYABET VE ASPIRİN DİRENCİ

Diyabetik hastalarda hem klinik hem de laboratuvar aspirin direnci bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. HOPE çalışmasında diyabetik hastalar diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında, idrardaki tromboksan miktarları arasında fark olmamasına rağmen, diyabetik olan hastaların aspirinden daha az faydalandığı gösterilmiştir. Primer koruma projesi çalışmasında da diyabetik olmayan hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmada aspirinin etkinliği gösterilmesine rağmen diyabetiklerde aspirinin yararlı etkisi gösterilememiştir (54). Şu ana kadar 3 çalışmada diyabetik hastalarda laboratuvar aspirin direnci sıklığı değerlendirilmiştir. Watala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre, günde 150 mg aspirin verilmesinden bir hafta sonra trombosit agregasyonu daha fazla bulunmuştur (%71, %39) (55). Aspirin direncinin PFA-100 yöntemiyle değerlendirildiği diğer çalışmada diyabetik hastaların %21,5'inde tam direnç, %16,9'unda yarı direnç tespit edilmiştir (56). Bu çalışmaların aksine bir çalışmada ise diyabeti kontrol altında olmayan hastalar ile kontrol grubu arasında trombosit agregasyonunda fark bulunamamıştır (57). Diyabetik hastalardaki klinik ve laboratuvar aspirin direncinde, trombosit fonksiyonlarındaki bozukluğa ek olarak, artmış ASA hidrolizi ve total kolesterol seviyesi ile düşük HDL düzeyinin de etkili olabileceği ileri sürülmüştür (58,59).

Tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde aspirin direnci sıklığını karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada ise diyabetik hastalarda aspirin direnci sıklığı %18.7 olarak bulunmuştur ve tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde aspirin direnci sıklığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. (tip 1 diyabet için %21.7 p=0.5 ve tip 2 diyabet için %16,2 p=0,6) (60).

3. MATERYAL-METOD

Bu prospektif çalışmaya 2006 Ocak–2006 Kasım tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran Tip 2 diyabeti olan ve en az 7 gündür 100 mg/gün aspirin kullanan 57 hasta dâhil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

—Antitrombositler ilaç (tiklopidin, dipiridamol, klopidogrel, heparin, GpIIb-IIIa antagonistleri) kullanımı

—Aspirin alerjisi olması

—Gastrointestinal şikayetleri nedeniyle aspirin kullanamama

—Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı

—Böbrek yetmezliği (kreatin >1,6) olması veya kronik diyaliz programında olma

—Karaciğer hastalığı (bilirubin>1.5, INR>1.3, transaminazların normalin 3 katında fazla olması)

—Varfarin kullanımı

—Trombositopeni $<150 \times 10^9/L$ olması

—Hb<8 g/dl olması

—Son bir hafta içinde majör cerrahi geçirme olarak kabul edilmiştir.

Hastalardan başvuru sırasında detaylı anamnez alınarak yaş, cins, boy, kilo ve KAH risk faktörleri kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksleri kilolarının (kg), boylarının karesine(m²) bölünmesiyle hesaplandı.

Oniki saatlik açlık sonrasında serum örneği için kan alınarak üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, high density lipoprotein, low density lipoprotein, apolipoprotein A, apolipoprotein B lipo A, HbA1C, high sensitive C reactive protein, fibrinojen ölçümleri yapıldı. Spot idrarda proteinüri bakıldı ve tam kan sayımı yapılarak Hb, beyaz küre, trombosit sayıları elde edildi. Trombosit agregasyon testi (agregometri) Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında chrono-log 500-CA cihazıyla yapıldı. Antekübital ven yoluyla alınan 4 cc venöz kan sitratlı tüplere konuldu ve 15 dk santrifüj edilerek trombosit zengin plazma hazırlandı. Hazırlanan trombosit zengin plazma bir küvette ışık kaynağı ve dedektör arasında bekletilerek 3µLADP, 2µL kollajen, 3µM epinefrinle muamele edildi. Işık geçirgenliğine göre her agonist için trombosit agregasyon yüzdesi ölçüldü. Bu yöntemle ADP için %69, kollajen için %70, epinefrin için %78'in üstünde agregasyonu olan hastalar her agonist için aspirine dirençli

kabul edildi. Hastalar agregasyon testi sonuçlarına göre aspirine duyarlı, 1 agoniste direnci olanlar hafif dirençli, 2 agoniste direnci olanlar orta derecede dirençli, 3 agoniste direnci olanlar şiddetli dirençli olarak kabul edildi. Aspirin direnci olan hastalarda, aspirin dozu 300 mg/gün'e çıkıldıktan en az 7 gün sonra agregasyon testi tekrarlandı.

İstatistik: İstatistikî analiz için SPSS (statistical package for social science) 12.00 for Windows istatistik programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ki-kare testiyle, sürekli değişkenler ise paired samples t- testiyle karşılaştırıldı. Direnç durumu ve sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için bivariate korelasyon analizi kullanıldı. $P<0,05$ olması istatistikî anlamlı olarak kabul edildi. $P<0,05$ olması istatistikî anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Hasta Özellikleri:

Çalışmamıza alınan Tip 2 DM’u olan hastaların demografik özellikleri tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

<i>Toplam n=57</i>	
<i>Yaş (yıl)</i>	58.7 ±9.6
<i>DM süresi (median) (yıl)</i>	5 (2-13)
<i>Kadın</i>	36 (%63.2)
<i>VKİ (kg/m²)</i>	30.7±5.4
<i>HT</i>	43 (%75.4)
<i>Sigara</i>	11 (%19.3)
<i>Heredite</i>	5 (%8.8)
<i>İlaç kullanımı</i>	
<i>ACEI</i>	28 (%49.1)
<i>Statin</i>	38 (%66.7)
<i>Betabloker</i>	31 (%54.4)
<i>ARB</i>	21 (%36.8)
<i>Diüretik</i>	12 (%21.1)
<i>KKB</i>	6 (%10.5)
<i>İnsülin</i>	9 (%15.8)
<i>OAD</i>	43 (%75.4)
<i>İnsülin+oad</i>	5 (%8.8)

Değerler ortalama±standart sapma(aralık) veya sayı (%) olarak belirtildi. DM: diyabetes mellitus, VKİ: vücut kitle indeksi, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: kalsiyum kanal blokeri, OAD: oral antidiyabetik

Agregasyon testleri sonuçlarına göre, 33 hasta (%57.9) aspirine duyarlı olarak saptanırken 12 hastada (%21.1) hafif direnç, 7 hastada (%12.3) orta derecede direnç, 5 hastada (%8.8) şiddetli direnç (toplam 24 hastada değişik derecelerde direnç) saptandı (tablo 4.3). Direnç durumuna göre hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri tablo 4.2 de verilmiştir. Aspirin direnci ile diyabet süresi, HbA1C, lipid seviyeleri, fibrinojen, sigara, yaş ile korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.2 Hastaların direnç durumlarına göre demografik özellikleri ve laboratuvar verileri

	<i>Duyarlı</i>	<i>Hafif direnç</i>	<i>Orta direnç</i>	<i>Şiddetli direnç</i>	<i>P değeri</i>
<i>Kadın</i>	23 (%69.7)	6 (%50)	5 (%71,4)	2 (%40)	AD
<i>Yaş (yıl)</i>	57.8±9,4	62.8±8,9	53.7±9	62±12	AD
<i>VKİ (kg/m²)</i>	30±4.5	30.5±4.2	32.4±6.3	33.6±11.1	AD
<i>HT</i>	24 (%72.7)	8 (%72.7)	6 (%85.1)	5 (%100)	AD
<i>Sigara</i>	7 (%21.2)	0 (%0)	2 (%28.6)	1 (%20)	AD
<i>Heredité</i>	3 (%9.1)	2 (%18.2)	0 (%0)	0 (%0)	AD
<i>HbA1C (%)</i>	7.8±1.7	7.5±2.1	8.8±2.4	7.9±1.6	AD
<i>DM</i>	4(2-13)	3.5(1-6)	5(3-15)	20(2-25)	AD
<i>süresi(median)(yıl)</i>					
<i>Hb (g/dl)</i>	13.9±1,5	13.5±1,2	13.7±1,44	13.1±1,5	AD
<i>Plt (X10⁹/l)</i>	238±78	257±77,6	323±71	221±23	AD
<i>Lipoa (mg/dl)</i>	9.4±9.1	14.1±5.7	10.4±5.1	13.5±7.1	AD
<i>ApoA (mg/dl)</i>	146±24	143.6±33.9	135±37	148.6±9.2	AD
<i>ApoB (mg/dl)</i>	76±24	84,5±32	100±35	74.2±17.6	AD
<i>Fibrinojen mg/dl)</i>	389±69	338.5±74.5	406±108	387±107	AD
<i>hsCRP (mg/l)</i>	4.5±3.4	2.5±2.2	5.7±6.7	3.1±3.1	AD
<i>LDL (mg/dl)</i>	110±41	102±34	110±49	114±44	AD

Değerler ortalama±standart sapma (aralık) veya sayı (%) olarak belirtildi. DM: diyabetes mellitus, VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, hsCRP: high sensitive C reactive protein, LDL: low density lipoprotein, AD: anlamlı değil

Tablo 4.3 100 mg aspirin ile direnç durumu

<i>Direnç durumu</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde (%)</i>
<i>Duyarlı</i>	33	57.9
<i>Hafif dirençli</i>	12	21.1
<i>Orta dirençli</i>	7	12.3
<i>Şiddetli dirençli</i>	5	8.8
<i>Toplam</i>	57	100

Değerler sayı, % olarak belirtildi.

Tablo 4.4 100 mg aspirin ile dirençli olup 300 mg/gün'e çıkıldıktan sonra 300 mg aspirin ile direnç durumu

<i>Direnç durumu</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde (%)</i>
<i>Duyarlı</i>	14	63.6
<i>Hafif dirençli</i>	3	13.6
<i>Orta dirençli</i>	4	18.2
<i>Şiddetli dirençli</i>	1	4.5
<i>Toplam</i>	22	100

Değerler sayı,% olarak belirtildi.

Tablo 4.5 100mg/gün aspirin sonrası direnç olan 22 hastada 300 mg/gün aspirin öncesi ve sonrası ortalama agregasyon değerlerinin karşılaştırılması

	<i>100 mg/gün aspirin sonrası</i>	<i>300 mg/gün aspirin sonrası</i>	<i>P Değeri</i>
<i>Kollajen</i>	78±15.9	52,8±20,4	<0.01
<i>ADP</i>	74.3±10.8	57±18.6	=0.01
<i>Epinefrin</i>	58.5±29.2	27.3±22.05	<0.01

Değerler agregasyon yüzdesi olarak belirtildi.

Aspirin direnci tespit edilen ve aspirin dozu 300mg/güne çıkarılan hastalarda 7 gün sonra yapılan agregasyon testi sonuçlarına göre, 14 hasta aspirine duyarlı, 3 hasta hafif, 4 hasta orta, 1 hasta şiddetli dirençli olarak tespit edildi (tablo 4.4). Aspirin direnci olan 24 hastanın 2'si takibi bıraktı. Aspirin direnci olan 22 hastanın 14'ü (%63.6'sı) aspirine duyarlı hale geldi. Beş (%22) hastada aspirin direnci aynı derecede devam etti. Direnç durumu orta ve şiddetli olan birer hasta hafif dirençli hale geldi ve hafif direnci olan bir hasta orta derecede dirençli hale geldi. Günde 100 mg aspirin alımı sonrası ölçülen ortalama agregasyon yüzdeleri, aspirin dozu 300 mg/gün'e çıkılınca kollajen için 78'den 52,8'e, ADP için 74.3'den 57'ye ve epinefrin için 58.5'dan 27.3'e düştü (p< 0.001, P=0.001, P<0.001 sırasıyla, tablo 4.5).

5. TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda en önemli komplikasyon aterotrombotik hastalıklardır. Diyabetin diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, KAH, inme ve PAH riskini 2-4 kat arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik hastalarda tekrar Mİ görülme sıklığı, diyabetik olmayanlara göre daha fazladır ve koroner revaskülarizasyon sonrası komplikasyonlara daha sık rastlanır. Yine diyabetik hastalarda majör iskemik olay sonrası prognoz daha kötüdür (53).

Aspirin aterotrombotik hastalıkların primer ve sekonder korunmasında kullanılan en önemli ilaçlardan birisidir. Yapılan meta-analizlerde aspirinin, kardiyovasküler hastalıklarda primer ve sekonder korunmada etkinliği gösterilmiş ve akut Mİ, geçirilmiş Mİ, inme, GİA ve diğer vasküler hastalık hikayesi bulunan yüksek riskli durumlarda vasküler olay sıklığını 1/3 oranında öldürücü olmayan Mİ sıklığını 1/4 oranında, öldürücü olmayan inme sıklığını 1/4 oranında ve vasküler ölümleri 1/6 oranında azalttığı belirtilmiştir. Yüksek doz (500–1500 mg), orta doz (160–325 mg) ve düşük doz (75–150 mg) aspirin rejimlerinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmaların meta analizinde yüksek doz aspirin uygulamasının orta ve düşük dozlara üstünlüğü bulunmadığı bilakis yüksek dozların gastrointestinal yan etkileri arttırdığı gösterilmiştir (4). Bu sonuçlar ışığında güncel kılavuzlar kardiyovasküler hastalıkların primer profilaksisinde düşük doz (75–160 mg/gün) aspirin önermektedir (61).

Diğer yandan uzun süreli aspirin alan hastaların bir kısmında tedaviye rağmen iskemik olaylar nüksetmektedir ve bu durum güncel olarak aspirin direnci veya aspirine yanıtızsızlık olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak aspirin direnci, yeterli trombosit inhibisyonuna rağmen aterotrombotik olayların tekrarlaması olarak bilinir. PURSUIT çalışmasında aspirin tedavisine rağmen hastaların bir kısmında vasküler olayların tekrarladığı gösterilmiştir (51). Aspirin direncinin laboratuvar tanımlaması ise trombosit agregasyonunu önlemede aspirinin yetersiz kalmasıdır. Mevcut çalışmaların sonuçlarına göre aspirin direnci sıklığı %5.5 ile %61 arasında değişmektedir. Bu geniş aralıktan, kullanılan laboratuvar yöntemi, aspirin direncini tanısının hangi kriterlere göre konduğu, hasta popülasyonun özellikleri sorumlu olabilir (18).

Diyabetik hastalarda ise hem iskemik olayların artmış görülme sıklığına hem de trombosit fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak aspirin tedavisi ve aspirine yanıt

büyük önem arz eder. HOPE çalışmasında aspirin almasına rağmen, diyabetik hastalarda kardiyovasküler olay sıklığı diyabetik olmayanlara göre %50 daha fazla bulunmuştur (%32.6'ya karşılık %21.5) (29). Yine Primary Prevention Project çalışmasında diyabetik olmayanlarda kardiyovasküler olaylara bağlı ölümden %40 azalma görülürken diyabetik hastalarda aspirin kullanımı kardiyovasküler koruma sağlamamıştır (54). Aspirin kullanan diyabetik hastalarda aspirinin etkinliği farklı laboratuvar metodları ile bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bir çalışmada kontrol grubuna göre diyabeti kontrol altında olmayan hastalarda, agregasyon inhibisyonu açısından fark bulunamazken (57); trombosit fonksiyonlarının PFA-100 metoduyla değerlendirildiği bir çalışmada 100 mg/gün aspirin alan diyabetik hastaların %21.5 inde tam direnç, %16.9'unda yarı direnç tespit edilmiştir (56). Watala ve arkadaşları ise 150 mg/gün aspirin alan diyabetik hastalar ve kontrol grubunda trombosit adezyon ve agregasyonu üzerindeki etkileri değerlendirmişler ve diyabetiklerde aspirinin etkisinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışma sonrası araştırmacılar en azından yüksek riskli diyabetik hastalarda daha yüksek aspirin dozlarına ihtiyaç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (62).

Diyabetik hastalarda şu ana kadar düşük doz (100mg/gün) ve orta doz (300 mg/gün) aspirin tedavisi sadece bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Abacı ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada PFA-100 metoduyla 100 mg aspirin alan diyabetik hastaların %67'sinin aspirine duyarlı olduğu gösterilmiş ve aspirin direnci olan grupta (%33), aspirin dozunun 300 mg'a çıkarılmasıyla direnç olan hastaların %44'ünün aspirine duyarlı hale geldiği tespit edilmiştir (63). Biz çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak şu anda laboratuvar direncinin değerlendirilmesinde altın standart olan klasik optik agregasyon testini kullandık. Optik agregometri sonuçlarına göre direnç tanısı konusunda kesin bir bilgi yoktur. Gum ve arkadaşlarının optik agregometri ile yaptıkları bir çalışmada agregasyon sonucu ADP ile %70'in üzerinde ve araziidonik asit ile %20'nin üstünde olanlar **dirençli**, bu kriterlerden sadece birisini karşılayanlar **yarı duyarlı** kabul edilmiştir (64). Bizim çalışmamızda kollajen, ADP ve epinefrin kullanarak agregasyon testi yapıldı ve 3 agonistle direnç tespit edilmeyen hastalar **aspirine duyarlı**, herhangi bir agoniste direnç tespit edilenler **hafif dirençli**, herhangi iki agoniste direnç tespit edilenler **orta derecede dirençli** ve her üç agoniste de dirençli olanlar **şiddetli dirençli** olarak kabul edildi. Hastaların %57.9'nun aspirine duyarlı olduğunu, %42.1'nin ise aspirine yetersiz cevap verdiğini tespit ettik. Abacı ve arkadaşları çalışmalarında aspirine duyarlılık oranı %67 olarak tespit etmişlerdir. Sonuçlar arasındaki hafif farklılık kullanılan testin farklı olmasına

ve onların çalışma grubundaki hastaalrın daha genç ve diyabet sürlerinin daha kısa olmasına bağlı olabilir. Aspirin cevabı bozuk olan hastalarda dozun 300 mg/güne çıkarılmasından sonra hastaların %63.6'unun aspirine duyarlı hale geldiğini ve ortalama agregasyon yzdelерinin anlamlı olarak azaldığını bulduk. Diyabetik hastaların bazılarında tespit ettiğimiz, düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisizliği; diyabette görülen artmış ASA hidrolizi, bozulmuş fibrinoliz, trombosit hiperreaktivitesi, ve inflamasyonun indüklediği COX-2 upreglasyonundan kaynaklanabilir ve doz artırımıyla hastaların bir bölümünde ek yarar sağlanabilir.

Aspirinin etkinliğini değerlendirmede pek çok test kullanılabilir, çalışmalarında geleneksel olarak daha çok optik agregometri kullanılmıştır. Son yıllarda otomatik cihazların kullanımı daha kolaydır. Poulsen ve arkadaşarının yaptığı bir çalışmada aspirinin etkinliğini değerlendirmede PFA-100 ve agregometri kullanmışlar ve test sonuşlarının birbiri ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir.

Optik agregasyon testi aspirin direnci olması muhtemel tekrarlayan aterotrombotik olay geçiren, diyabetik hastalarda direnci saptanması ve takibinde kullanılabilir, diyabetik hastalarda 100 mg/gün aspirin yeterli olmayabilir ve agregasyon testiyle dozun yeterli olmadığı saptanan hastalarda aspirin dozunu arttırmak makul olabilir. Optik agregasyon testinin uygulama zorluğu, nedeniyle PFA-100 gibi yeni geliştirilmiş otomatik cihazların kullanımı daha pratik olabilir (65).

Sonuç olarak diyabetik hastaların önemli bir bölümünde aspirin direnci görülebilmektedir. Yüksek riskli diyabetik hastaların primer ve sekonder korunmasında bu durum göz önüne alınarak aspirin dozu arttırılabilir. Fakat doz artımının ileride gelişebilecek iskemik komplikasyonları önlemedeki etkinliğini değerlendirecek uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Giriş: Diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar ölümün en sık sebebidir. Diyabetik hastaların trombositleri aspirine daha az duyarlıdır. Bu çalışma düşük doz aspirin (100 mg/gün) alan diyabetik hastalarda aspirin direnci sıklığını saptamak ve aspirin direnci olan hastalarda aspirin dozunu arttırmanın direnç üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla planlandı.

Materyal-Metod: Çalışmaya en az 7 gündür 100 mg/gün aspirin alan 57 tip 2 diyabet hastası alındı. Hastalara ADP, kollajen, epinefrinle optik agregometri testi uygulandı. Her agonist için sınır değer üstünde agregasyonu devam eden hastalar o agonist için aspirine dirençli kabul edildi. Direnç tespit edilen agonist sayısına göre aspirine duyarlı ve aspirine hafif, orta, şiddetli dirençli olarak 4 gruba ayrıldı. Direnç tespit edilen hastaların 22'sinde aspirin dozu 300 mg/gün'e çıkıldı. En az 7 gün sonra agregometri tekrarlandı.

Bulgular: Agregometri sonuçlarına göre çalışmaya alınan 57 hastanın 33'ü (%57.9) aspirine duyarlı kabul edilirken, 12 hastada (%21.1) hafif, 7 hastada (%12.3) orta, 5 hastada (%8.8) şiddetli direnç tespit edildi. Direnç tespit edilen hastaların 22'sinde 300 mg/aspirin tedavisi sonrası test tekrarlandı ve 14 hasta (%63.6) aspirine duyarlı hale geldi. Ortalama agregasyonları kollajen için 81.7'den 52.8'e, ADP için 76.0'den 56.1'a ve epinefrin için 66.4'den 26.9'a geriledi. (p sırasıyla <0.01,=0,01,<0,01)

Sonuç: Diyabetik hastaların bir kısmı düşük doz aspirinle yeterince korunamayabilir, bu hastalarda aspirin dozunu arttırmak etkili bir yöntem gibi gözükmemektedir.

Anahtar kelimeler: aspirin, diyabet, agregometri, direnç, trombosit

7.SUMMARY

Introduction: Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of premature mortality in patients with diabetes mellitus. Platelets are less sensitive to aspirin in patients with diabetes mellitus. The aim of this study was to evaluate the incidence of aspirin resistance in patients taking 100 mg aspirin a day and to evaluate the effect of increased aspirin dose.

Methods: Fifty-seven type 2 diabetic patients taking 100 mg aspirin per day. Optical aggregation with collagen, ADP and epinephrine was performed at least seven days after taking 100 mg aspirin per day. Patients whose aggregation percentages were above the upper limit for each agonist were accepted aspirin resistant.

Results: Thirty-three (57.9%) of 57 were aspirin responder, 12 (21.1%) patients had mild, 7 (12.3%) patients had moderate and 5 (8.8%) patients had severe resistance. Twenty two of aspirin resistant patients were given 300 mg aspirin per day and aggregation tests were performed again at least after 7 days. Fourteen (63.6%) of 22 patients became aspirin responder. Mean aggregation percentages decreased for collagen from 81.7 to 52.8, for ADP from 76.0 to 56.1 and for epinephrine from 66.4 to 26.9 (p values <0.01, =0.01, <0.01 respectively)

Conclusion: Low dose (100 mg/day) aspirin therapy may not be sufficient for a certain percentage of diabetic subjects. In these patients higher doses of aspirin may result in decreased platelet aggregation.

8. KAYNAKLAR

1. Vane J.R, Botting R.M. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research* 2003;110: 255–258.
2. Patrono C, Collier B, FitzGerald G.A, Hirsh J, FCCP, Roth G. Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:234–264.
3. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and lowdose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233–241.
4. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–62.
6. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study: II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1–13
7. Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261–66.
8. Garcí'a Rodríguez LA, Hernández-Dí'az S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:563–71.
9. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–30.
10. Farrel B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:1044–1054
11. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569–81.
12. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641–9.
13. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2179–84.
14. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Doubleblind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340:1421–5.
15. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349–360
16. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682–1687
17. Aspirin Therapy in Diabetes American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2003;26
18. Hankey G, Eikelboom J. Aspirin resistance *Lancet* 2006;9510:606-17
19. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003;1: 1710–13
20. Hart RG, Leonard AD, Talbert RL, et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy* 2003;23: 579–84

21. Dippel DWJ, van Kooten F, Leebeek FWG, et al. What is the lowest dose of aspirin for maximum suppression of in-vivo thromboxane production after a transient ischaemic attack or ischaemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2004;17:296–302
22. Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P, Coulter S, Libby P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999;155: 1281–9
23. Maclouf J, Folco G, Patrono C. Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease. *Thromb Haemost* 1998;79:691–705.
24. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchrath J, Schrör K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999;353:900
25. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:166–81
26. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel. Efficacy, safety and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;2:1980–87
27. Malinin A, Spergling M, Muhlestein B, Steinhubl S, Serebruany V. Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:295–301
28. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt JW. Two year followup of aspirin responders and aspirin non-responders. A pilot study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397–403
29. Eikelboom JW, Hirsh J, White JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at risk of high for cardiovascular event. *Circulation* 2002;105:1650–55
30. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961–65.
31. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1122–26
32. D. Stejskal a,b, , J. Václavík b, , B. Lačňák b, J. Prošková a Aspirin resistance measured by cationic propyl gallate plateletaggregometry and recurrent cardiovascular events during 4 years of follow-up *European Journal of Internal Medicine* 2006;17:349–354
33. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1127–29.
34. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004;328:477–79
35. Eikelboom JW, Hankey GJ. Failure of aspirin to prevent atherothrombosis: potential mechanisms and implications for clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:57–67.
36. Campbell CL, Steinhubl SR. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *J Thromb Haemost* 2005;3:665–69
37. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005;142:370–80.
38. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, Defranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:973–
39. Lee PY, Chen WH, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005;118:723–27
40. Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J, Acuna C, Guerrero JA, Vicente V. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals. Heterogenous response or aspirin failure? *Stroke* 2005;36:276–80
41. Anand BS, Sanduja SK, Lichtenberger LM. Effect of omeprazole on the bioavailability of aspirin: a randomized controlled study on healthy volunteers. *Gastroenterology* 1999;116: A371
42. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1295–301

43. Cippollone F, Ciabattoni G, Patrignani P, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000;102:1007–13
44. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542–47
45. Halushka M, Walker LP, Haushaka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1. Affects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:122–30
46. O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, et al. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:3051–56
47. Andrioli G, Minuz P, Solero P, et al. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A(2) in subjects with Pl(A2) polymorphism of beta(3) subunit (glycoprotein IIIa). *Br J Haematol* 2000;110:911–18
48. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol* 2005;95:805–08
49. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003;362:1211–24
50. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:979–84
51. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, et al., the Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Investigators. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1999;83:1147–51
52. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001;141:566–72.
53. Colwell J, Nesto R. The platelet in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2181–2188
54. M. Sacco, F. Pellegrini, M.C. Roncaglioni, F. Avanzini, G. Tognoni, A. Nicolucci, PPP Collaborative Group, Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial, *Diab. Care* 2003;26: 3264– 3272
55. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, 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.
56. Moghadam F, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes *Acta Diabetol* 2005;42:99–103
57. Albert SG, Hasnain BI, Ritter DG, Aspirin sensitivity of platelet aggregation in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70:195-9.
58. Gresner P, Dolnik M, Increased blood plasma hydrolysis of acetylsalicylic acid in type 2 diabetic patients: A role of plasma esterases *Biochimica et Biophysica Acta* 2006 1760:207-15
59. D. Stejskal , J. Václavík, B. Lačňák , J. Prošková Aspirin resistance measured by cationic propyl gallate plateletaggregometry and recurrent cardiovascular events during 4 years of follow-up *European Journal of Internal Medicine* 2006;17: 349–354
60. Mehta SS, Silver RJ, Aaronson, Abrahamson A. Comparison of Aspirin Resistance in Type 1 Versus Type 2 Diabetes Mellitus *Am J Cardiol* 2006;97:567–570
61. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA: AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases (AHA Scientific Statement). *Circulation* 2002;106:388–391
62. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, 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

63. Abaci A, Yilmaz Y, Caliskan M, Bayram F, Cetin M, Unal A, Cetin S. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes Thrombosis Research 2005;116: 465-47
64. Gum P, Marchant K, Poggio E, Gurm H; et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease Am J Cardiol 2001;88:230-35
65. Poulsen T, Mickleley H, Korsholm L, Licht P, et al. Using the Platelet Function Analyzer-100 for monitoring aspirin therapy Thrombosis Research, In Press, Corrected Proof, Available online 18 October 2006,

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, yakın ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esigemeyen Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof.Dr. Hasan Gök, Doç.Dr. Kurtuluş Özdemir, Doç.Dr. Bülent B.Altunkeser, Doç.Dr. Mehmet Tokaç, Doç.Dr. M. Sıddık Ülgen, Yrd.Doç.Dr. Mehmet. Yazıcı, Yrd. Doç.Dr. Ahmet Soylu, Yrd.Doç.Dr. İlknur Can, Yrd.Doç.Dr. Umuttan Doğan, Uz.Dr. Nazif Aygöl, Uz.Dr.Mehmet Kayrak ve rotasyona gittiğim İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen tez hocam Yrd.Doç.Dr. M. Akif Düzenli'ye çalışma arkadaşlarım Dr. M. Ülkü Aydın, Dr. Ahmet Bacaksız, Dr. Yaşar Turan ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji bilim dalından Uz. Dr Kağan Güngör'e ayrıca teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız ve desteklerini her zaman gösteren Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını benden esirgemeyen Uz. Dr. Hakan Akıllı, Uz.Dr. Mehmet Kayrak, Dr. Meryem Ülkü Aydın'a özellikle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanında olan ve yetişmemde büyük özverilerde bulunan aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr. Yıldız Doğan