TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA FARKLI ASPİRİN DOZLARININ ANTİAGREGAN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hacı Ali KÜRKLÜ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Çağdaş ÖZDÖL

ANKARA
2013

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA FARKLI ASPİRİN DOZLARININ ANTİAGREGAN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hacı Ali KÜRKLÜ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Çağdaş ÖZDÖL

Bu tez, Türk Kardiyoloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

ANKARA
2013

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Akut koroner sendrom hastalarında farklı aspirin dozlarının antiagregan etkiliğinin karşılaştırılması başlıklı, Dr. Ali Kürklü'ye ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/06/2013

Prof.Dr.Çetin Erol
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Çağdaş Özdöl
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Doç.Dr. A.Timuçin Altın
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere bütün öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen asistanlık dönemim boyunca bana hep destek olan değerli hocam Prof. Dr. Çağdaş Özdöl'e sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca zor günlerimde hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Annem, Babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Desteklerini hiç esirgemeyen Sevim anneme ve kardeşim Meral' e teşekkür ederim

Hayatı birlikte paylaştığım, zor günlerimde desteğini hep hissettiğim canım eşim Seda'ya ve biricik oğlum Çınarıma ….

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Akut Koroner Sendrom 3
2.1.1. Akut Koroner Sendrom Epidemiyolojisi 3
2.1.2.AkutKoroner Sendrom Patofizyolojisi 3
2.2. Trombositler ve Koroner Tromboz 5
2.2.1.Trombositler 5
2.2.2.Trombositlerin Yapımı 5
2.2.3.Trombosit Döngüsü 6
2.2.4.Koroner Tromboz 7
2.3.Aspirin ve farmakolojisi 10
2.3.1.KAH Tedavisinde Aspirin 14
2.3.2.Aspirinin Antitrombosit Etkisindeki Değişkenlikler 16
2.4.Trombosit Fonksiyonlarının Ölçümü 17
2.4.1.VerifyNow® CİHAZI 18
3. GEREÇ ve YÖNTEM 21
3.1. Çalışma Protokolü 21
3.1.1.Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri 21
3.1.2.Genel Değerlendirme ve Ölçümler 22
3.1.3.Laboratuvar 23
3.1.4.İstatistiksel Değerlendirmeler 23
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ 36
7. ÖZET 37
8. SUMMARY 39

8. KAYNAKLAR 41

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Araşidonik asit
ACE-İ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AKS	Akut koroner sendrom
ARB	Anjiotensin reseptör blokörleri
ARU	Aspirin Reaction Units
ASA	Asetil salisilik asit
CABG	Koroner arter by-pass greft
COX	Siklooksijenaz
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GFR	Glomerüler filtrasyon oranı
KAH	Koroner arter hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LTA	Light transmittance aggregometry
MI	Miyokard infarktüsü
Non-STEMI	non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
NSAİİ	Non-steroidal anti inflamatuar ilaçlar
PKG	Perkütan koroner girişim
PTCA	Perkütan transluminal koroner anjioplasti
RNA	Ribonükleik asit
STEMI	ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
Tx	Tromboksan
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2-1. Trombosit aktivasyon ve agregasyonu..... 9
Şekil 2-2. Aspirinin moleküler yapısı. (A) 3 boyutlu görünüm (B) moleküler yapı 10
Şekil 2-3. Aspirin farmakolojisi.....12
Şekil 2-4. COX-1 ve COX-2 enzimleri.....13
Şekil 2-5. VerifyNow® cihazı 19
Şekil 2-6. VerifyNow® cihazının çalışma prensibi.....19
Şekil 4-1. Hasta gruplarında VeriftNow ARU değerlerinin değişim eğrileri 28

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2-1. Trombosit fonksiyonlarını değerlendiren bazı laboratuvar yöntemleri 18
Tablo 4-1.Çalışma grubunda cinsiyete göre demografik veriler..... 25
Tablo 4-2.Çalışma gruplarının demografik verileri..... 26
Tablo 4-3.Çalışma gruplarında 2.ve 24.saat ARU değerleri 27
Tablo 4-4. DM, HT, Sigara, Statin ve ACE-i/ARB kullanım öyküsüne göre ARU değerleri 28
Tablo 4-5. Hastane içi olaylar..... 29

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında ölümlerin en büyük nedenidir ve ölümlerin çoğundan akut koroner sendrom (AKS) denilen klinik durum sorumludur (1,2). Akut koroner sendrom , akut miyokart iskemisine bağlı gelişen klinik semptomların tümünü kapsamaktadır ve ST segment elevasyonlu (STEMI) miyokart infarktüsü, ST segment elevasyonsuz miyokart infarktüsü (NSTEMI) ve karasız angina pektoris olmak üzere üç farklı klinik tabloya verilen ortak isimdir. Mevcut aterosklerotik plakların yırtılması veya aşınması sonucu oluşan akut tromboz ile koroner kan akımında ani ve kritik bir azalma olması en önemli patofizyolojik mekanizmadır.

Trombosit fonksiyon inhibitörü aspirin (asetil salisilik asit-ASA) kardiyovasküler hastalıkların (KVH) birincil korunmasında ve tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır (2,3). Antitrombosit etkinliği yanında analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Klinik çalışmalar aspirinin hem primer, hem de uzun dönemli ikincil kardiyovasküler korunmasında etkin olduğunu, mortaliteyi azalttığını ve AKS tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (4,5). Aspirinin antitrombotik etkinliği 50-1500 mg/gün gibi geniş doz aralığında test edilmiş ve etkinliği gösterilmiştir. AKS hastalarında 160–325 mg enterik olmayan aspirin ilk doz olarak verildikten sonra, 75–150 mg idame dozlarla devam edilmesi önerilmektedir(6).

Aspirinin etki mekanizması, trombositlerde bulunan siklooksijenaz (COX) enzimini kalıcı olarak inhibe ederek, tromboksan A2 (TxA2) oluşumunu engellenmesidir. Aspirin mide ve üst ince bağırsakta hızlı şekilde emilir ve plazma seviyesi 30 ila 40 dakika içinde tepe seviyeye ulaşır. Aspirinin plazma yarı ömrü sadece 15-20 dakikadır, ancak trombosit inhibe edici etkileri COX enziminin geri dönüşümsüz inhibisyonu nedeniyle trombosit ömrü olan yaklaşık 8 ila 10 gün boyunca sürmektedir (7,8).

Aspirin almasına rağmen hastaların bir kısmında trombosit aktivitesinin devam ettiği gösterilmiş ve bu durum “aspirin direnci” olarak tanımlanmıştır.

Çalışmalarda bu hastalarda tekrarlayan kardiyovasküler olayların daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aspirin direncinin öne sürülen nedenleri arasında ilaca uyumun olmaması, ilaç etkileşimleri (non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar gibi) veya trombosit döngüsünün artması sayılabilir (9). Normalde bir günde dolaşımdaki trombositlerin yaklaşık %10 -15 kadarı yenilenmektedir. Aspirin'in kısa yarı ömrü nedeniyle, artmış trombosit döngüsü olan hastalarda antiagregan etkinin doz intervalinin sonlarına doğru azalması beklenebilir, çünkü dolaşıma yeni katılan immatür trombositlerin RNA içeriği nedeniyle protein sentezi yapabilme özelliği vardır ve daha fazla COX-2 eksprese etme özelliği mevcuttur (10). Diyabetlilerde ve akut koroner sendrom hastalarında trombosit döngüsün arttığı bildirilmiştir (10,11). Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılmış olan bir çalışmada, trombosit döngüsü artmış olan hastalarda aspirin'in etkinliğinin azalmış olduğu gösterilmiş, benzer bulgular sağlıklı gönüllüler ve diyabetikler de bildirilmiştir (11-13). Çalışmamızın amacı, trombosit döngüsünün artmış olduğu bilinen akut koroner sendrom hastalarında, farklı aspirin dozları ve uygulama şekillerinin, Aspirin'in antiagregan etkinliği üzerine etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımında ani azalmaya bağlı, arterin beslediği miyokart bölgesinde iskemiye yol açan tüm durumları tanımlayan genel kapsamlı bir terimdir ve kararsız angina pektoris, ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve ST elevasyonlu MI (STEMI) içerir.

2.1.1. Akut Koroner Sendrom Epidemiyolojisi

Akut koroner sendrom epidemiyolojisi hakkında yapılan çalışmaların tümünde ST elevasyonsuz miyokart infarktüsü olgularının yıllık insidansının ST elevasyonu olan olgulardan daha fazla olduğu tespit edilmektedir (14). Bu çalışmalar her yıl 1000 kişiden 3'ünün ST elevasyonsuz AKS tanısı ile hastanelere başvurduğunu göstermektedir. Hastane verileri mortalite oranlarının STEMI hastalarında daha yüksek (%7 vs. %5) olduğunu, ancak 6.ayda bu oranların eşitlendiğini göstermektedir (15). Prospektif çalışmalar 4.yıl ölüm oranlarının ST elevasyonsuz AKS olgularında 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (16). Bu fark olguların demografik özelliklerinden, komorbid durumlardan, koroner ve diğer periferik arter hastalıklarının yaygınlığından ve inflamasyondan da etkilenebilmektedir (17).

2.1.2. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi

Ateroskleroz orta ve geniş çaplı arterlerde lipid birikimiyle başlayan kronik, multifokal immünoinflamatuar ve fibroproliferatif bir hastalıktır (18).KAH, biri sabit ve hemen hemen geriye dönüşümsüz bir şekilde de katlar içinde dereceli olarak daralmaya yolaçan (ateroskleroz), diğeri dinamik ve potansiyel olarak geriye dönüşümü olabilen, ani ve önceden bilinmeyen bir yolla hızlı tam yada kısmi daralmaya (tromboz, vazospazm yada ikisi) yol açan iki süreçten oluşur. Böylece, semptomatik lezyonların kronik

ateroskleroz ve akut trombozun değişik oranda karışımını içerdiği söylenebilir. Genellikle, ateroskleroz kronik stabil anginadan sorumlu olan lezyonlarda hakim iken, trombozise AKS'lardan sorumlu olan lezyonların kritik bir komponentini oluşturur (19).

AKS aterosklerozun rüptüre yada erode aterosklerotik plağının indüklediği trombüsle sonuçlanan hayatı tehdit eden, vazokonstrüksiyonla beraber olabilen, kan akımında ani ve kritik azalmayla sonuçlanan hayatı tehdit eden bir klinik durumdur. Plak rüptürünün kompleks sürecinde inflamasyonun anahtar patofizyolojik element olduğu ortaya çıkarılmıştır. Nadir olgularda AKS etyolojisinde arteritis, travma, disseksiyon, trombo-embolizm, konjenital anomaliler, kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyonun komplikasyonları rol oynayabilir (20).

AKS'lu hastalar ST elevasyonunun olup olmamasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir

1-Tipik akut göğüs ağrısı olup persistan (>20dk) STelevasyonu olan hastalar: Bu duruma ST elevasyonlu akut koroner sendrom (STE-AKS) denilir ve genellikle akut total koroneri yansıtır. Bu hastaların çoğunda STEMI gelişir. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı prime ranjioplasti yada fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur (21).

2-Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar: Bu hastalarda persistan yada geçici ST depresyonu ve/veya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken bazı hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir. Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI yada unstabil angina olarak sınıfandırılabilir.

2.2. Trombositler ve Koroner Tromboz

2.2.1. Trombositler

Trombositler, 2-5 μm çapları ve 0,5 μm kalınlıkları ile dolaşımdaki kan hücrelerinin en küçüğüdür. Normal hemostazda anahtar rolleri vardır, ancak aterotrombotik hastalık gelişimine de önemli ölçüde katkıda bulunmaktadırlar. Bunların dışında trombositlerin inflamasyonda, aterosklerozda, tümör büyümesinde, metastazda ve anjiogenezde de nispeten daha az bilinen rolleri olduğu giderek daha fazla anlaşılmaya başlamıştır (22). Trombositlerin kan konsantrasyonları normalde 150-350x10^9/L civarındadır ve bu sayılar homeostazı sağlamak için gerekli miktarın çok ötesindedir. ITP'li hastalarda yapılan bir çalışmada spontan majör kanamaların trombosit sayısı 10x10^9/L'nin altına inene kadar görülmediği bildirilmiştir (23). Kan akımı dolaşımdaki trombositleri damar duvarına doğru iter ve vasküler hasarı hızlıca tespit edip yanıt verebilmeleri için optimal pozisyon olan endotelin luminal yüzeyine yakın yerleşmelerini sağlar. Trombositlerin birçok eşsiz özelliklerinden birisi de istirahat hallerindeki diskoid formlarından aktif formlarındaki şekillerine değişebilme yetenekleridir. Trombositin plazma membranı glikokaliks denen kalın bir dış katmana sahiptir, ancak glikokaliksin üzerinde yer aldığı lipit katmanı tipik bir membrandır. Burada önemli olan yapılar membrana gömülü olarak bulunan ve depo granül membranlarında yer alan bazı glikoprotein reseptörleridir ve bunlar yüzeyde sadece aktivasyon sonrasında eksprese edilirler. Bu reseptörler trombositlerin hemostatik ve trombotik potansiyelleri için son derece önemlidirler. Trombositler çekirdeksiz oldukları için genellikle membranların ve sekretuvar proteinlerin de novo sentezleri için kısıtlı bir biyosentetik kapasiteye sahiptirler.

2.2.2. Trombositlerin Yapımı

Kararlı durumda ve 8-10 günlük trombosit yaşam süresi içinde insanlarda normal trombosit sayısının korunması için günlük en az 1x10^{11} trombosit üretilmelidir ve bu üretim ihtiyaç durumlarında daha da

artabilmektedir. Trombositler prekürsör hücreler olan megakaryositlerden üretilmektedirler. Megakaryositler de diğer kan hücreleri gibi kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerden üretilirler (24). Benzersiz endomitoz süreci ile megakaryositler hücre bölünmesi olmadan multiple deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonu sonucunda dev hücrelere dönerler. Endomitoz boyunca polipoid megakaryositler trombosit fonksiyonu için gerekli protein-granüllerin üretimi ve sitoplazmik organelleri yeni oluşan trombosit bölgelerine organize eden plazma membran invajinasyon sistemi ile karakterize ekspansiyon fazına girerler (23). Trombosit formasyonunun son evreleri tam olarak anlaşılamamakla birlikte megakaryositlerin sitoplazmik fragmentasyonunu ve protrombosit denen psödopod-benzeri uzantıların ayrılmasını içerir (24). Megakaryositler büyük stoplazmik segmentlerin periferik kana salınmasını kolaylaştıracak şekilde kemik iliğinde sinusoidal duvarlara yakın komşulukta bulunurlar. Kan dolaşımının gerim kuvvetlerine bağlı olarak bu segmentler her bir trombosite fragmente olurlar (25).

Megakaryosit gelişimi ve trombosit formasyonu, aralarında trombopoietin, stromal hücre kökenli faktör 1, interlökin 3, 6, 11 ve kit-ligand olarak da bilinen stem cell faktörün de aralarında bulunduğu birçok sitokin tarafından birçok basamakta düzenlenmektedir.

Trombopoietin trombopoezin esas düzenleyicisi olup megakaryosit gelişiminin tüm basamaklarını düzenlemektedir (24).

2.2.3.Trombosit Döngüsü

Yeni salınan trombositlerin sayı ve fraksiyonları trombopoezi ve trombosit döngüsünü yansıtır, çünkü kemik iliğinden salınan immatür, retiküler trombositlerin sayısı artmış periferik trombosit yıkımı olan trombositopenik hastalarında aralarında yer aldıkları yüksek trombosit döngüsü olan kişilerde artmıştır (26).

Kırmızı kan hücrelerinden retikülositlerin trombositlerdeki analoğu olan “retiküle” trombosit, yeni oluşan trombositlerin metilen mavisi ile

boyandıklarında ışık mikroskobunda karakteristik bir görüntü vemelerine neden olan ribonükleik asit (RNA) içerdiklerini bildiren Ingram ve Coopersmith tarafından ilk kez tanımlandılar (27). Bu araştırıcılar av köpeklerinde yaptıkları çalışmalarında akut kan kaybı sonucunda geniş hacimleri ve artmış yoğunlukları bakımından farklılık gösteren trombosit popülasyonunun periferik kanda ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bu trombosit popülasyonu tam kanın retiküle eritrositleri göstermek üzere hazırlanması prosedürü sonucunda boyanma özellikleri ile görünür hale geldikleri için "retiküle" trombosit olarak adlandırılmaktadırlar (28). Bu yeni oluşan trombositler kan kaybından sonraki 5-10 gün içinde en yüksek oranda görülürler. Literatürde "retiküle" ve "immatür" terimleri birbirleri yerine kullanılabilse de "immatür" trombosit terimi daha tanımlayıcı olduğu için tercih edilmektedir(27).

İmmatür trombositlerdeki RNA esas olarak mRNA formundadır ve az miktardaki endoplazmik retikulum ve ribozomla birlikte maturasyonun geç aşamasındaki megakaryosit uzantılarından köken almaktadır (11). Bu mRNA her ne kadar stabil olmasa ve dolaşımda yaklaşık 24 saat içinde degrade olsa da (29,30) yeni oluşan trombositlerin çekirdeklerinin bulunmamasına rağmen protein sentezleyebilmelerine olanak tanır. Buna göre, majör membran glikoproteinlerinin, enzimlerinin ve alfa-granül proteinlerinin üretilebildikleri bildirilmiştir ve bunların arasında fibrinojen, von Willebrand factor, P-selektin, GP IIb/IIIa ve siklooksijenaz (COX)-2 gibi tromboz ile ilişkili proteinler yer almaktadır (31,32). Bu trombosit proteinleri trombositlerin hemostatik potansiyellerini de değiştirebilmektedir (31,33,34).

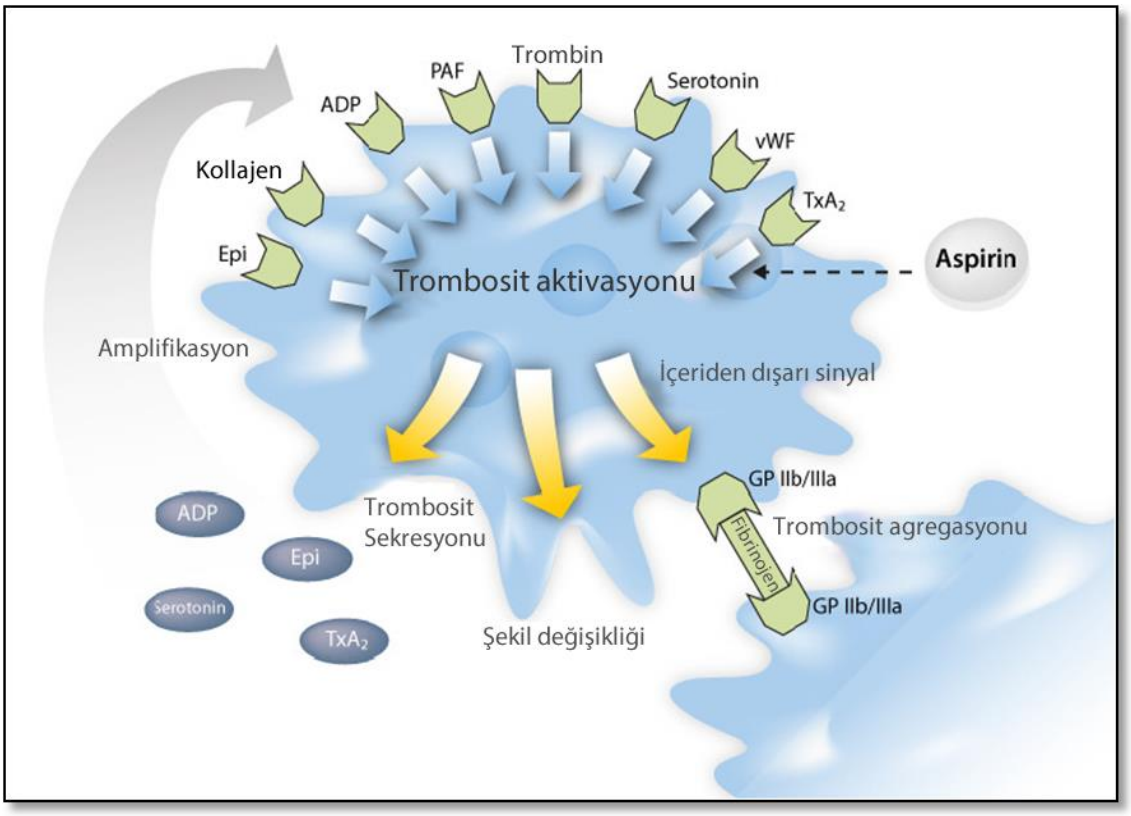
2.2.4.Koroner Tromboz

Trombositler uygunsuz şekilde aktive olduklarında stent trombozu (35) ve akut koroner sendromu da (AKS) içeren aterotrombotik bozuklukların gelişimine önemli katkılarda bulunmaktadırlar ve klinik belirtiler arasında anstabil angina, non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (non-STEMI),

STEMI ve ani kardiyak ölüm yer alır. Koroner trombozun AKS'da merkezi rolü anjiografik olarak ve optik koherans tomografi ile arteryel trombüsün olay bölgesinde gösterilmesi ile (36-38) ve otopsi çalışmaları ile (39,40) gösterilmiştir. Tromboz genellikle inflamatuar hücrelerin yüksek konsantrasyonda, düz kas hücrelerinin düşük yoğunlukta ve büyük bir lipit çekirdeğin ince bir fibröz kapsül ile çevrili olduğu hassas plak alanlarında gelişmektedir (41,42).

AKS patofizyolojisinde anahtar olaylardan biri trombositlerin birleşip aktive olmalarını sağlayan kollajen, Von Willebrand faktör ve diğer subendotelyal ajanların açığa çıkmasına neden olan plak rüptürü veya erozyonudur. Bu ve diğer trombosit aktive eden yolakların kantitatif katkıları kısmen kan akımı tarafından oluşturulan fiziksel gerim kuvvetinin miktarı ile ilişkili olduğu gibi, bu gerim kuvvetinin kendisi de trombositleri aktive edebilmektedir (43). Aktivasyon sırasında trombositler normal disk şekillerinden, adezyon ve agregasyonu kolaylaştıran uzun dendritik çıkıntıların görüldüğü kompakt küre şekline dönerler (23). Ayrıca bunlardan tromboksan (Tx)A2, epinefrin, serotonin ve ADP salınır (Şekil 2-1). Trombosit aktivasyonu sırasındaki kalsiyum translokasyonu kilit bir rol oynamaktadır ve dense granüllerden ADP salınımını artırdığı gibi P2Y1 ve P2Y12 ADP reseptörlerinin uyarılması ile oluşan otokrin ve parakrin stimülasyon trombosit aktivasyonunu artırmaktadır (44). Kalsiyum translokasyonu aynı zamanda araşidonik asit (AA) metabolizmasını tetikleyen fosfolipaz A2 aktivasyonunu da indükler ve neticede bir vasokonstriktör ve trombosit agonisti olan TXA2 üretimi gerçekleşir. Ayrıca agonistin tipinden bağımsız olarak kalsiyum sinyal iletimini de promote eder ve genellikle trombosit aggregasyonunun ortak son yolu olarak da nitelendirilen GP IIb/IIIa reseptörlerinin avidite ve affinitesinde modulator bir değişikliğe neden olur (45). Bu reseptör trombüs büyümesi için gerekli trombosit-trombosit etkileşimlerinin kurulmasını sağlamaktadır. Trombosit agonistleri tarafından indüklenen yapısal değişim GP IIb/IIIa reseptörleri için bağlanma bölgeleri bulunan ve trombositlerin damar duvarı veya birbirlerine tutunmalarını sağlayan Von Willebrand faktör ve fibrinojenin her ikisi için de reseptör afinitesini artırır (Şekil 2-1). Trombosit yüzeylerindeki

en az 50,000 GP IIb/IIIa reseptörü ile üç boyutlu ve fibrin tarafından stabilize edilmiş olan koagülasyon kaskadının son ürünü bir hemostatik tıkaça dönüşürler. Aterosklerotik plaklarda trombositten zengin trombüs gelişimi daha sonra disfonksiyonel endotel hücrelerinden prostasiklin ve nitrik oksit gibi trombosit antagonistlerinin üretilememesi nedeniyle daha da ilerler (46).

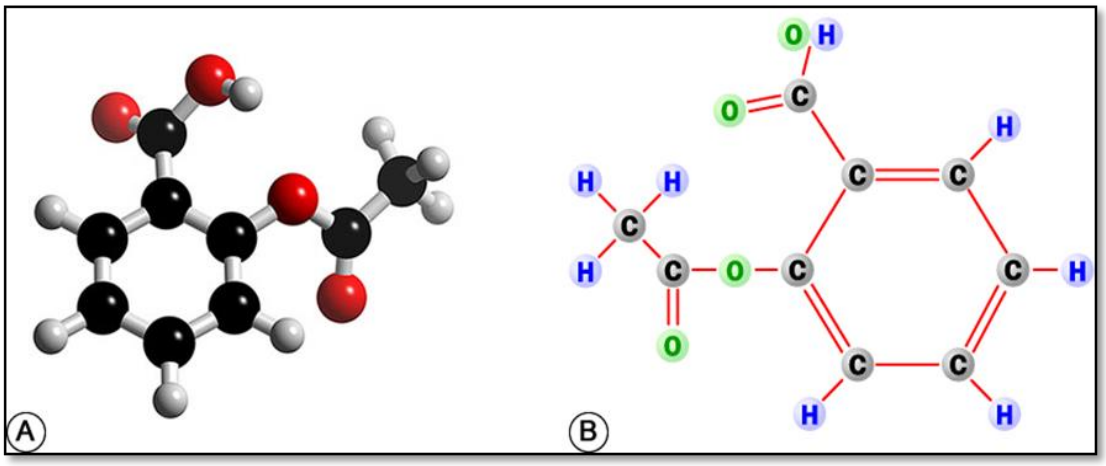


Şekil 2-1.Trombosit aktivasyon ve agregasyonu

Özetle, trombosit tıkacının oluşumu üç aşamada gerçekleşir: trombositlerin damar duvarına adezyonu, trombosit aktivasyonunun amplifikasyonu ve son olarak trombosit aggregasyonu. Trombositlerin önemli rolleri nedeniyle arteriyel trombozun tedavi edilmesi ve bundan korunma yönündeki stratejilerde aspirin gibi trombosit fonksiyon inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.3.Aspirin ve farmakolojisi

Aspirin (Şekil 2-2) ve aspirin benzeri ilaçların etkileyici öyküleri çok eski tarihlere, kaynamış söğüt kabuklarının antipiretik ve analjezik etkilerinden faydalanıldığı zamanlara kadar uzanmaktadır.

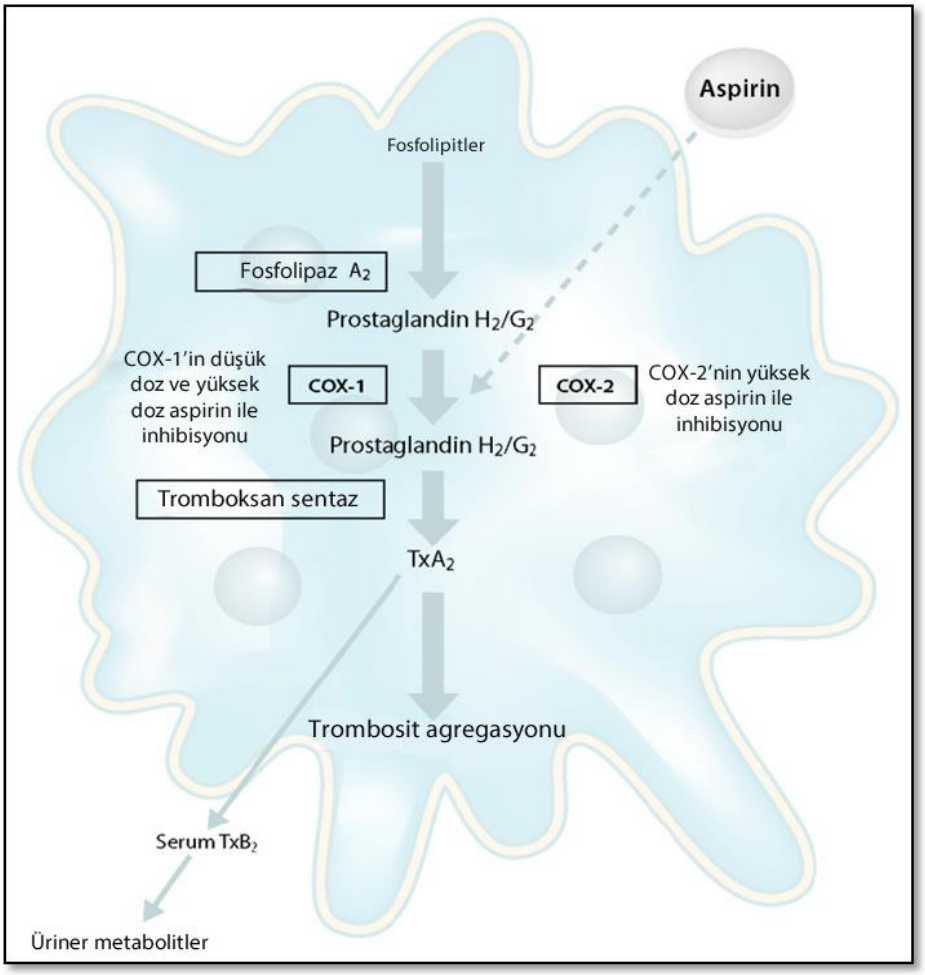


Şekil 2-2.Aspirinin moleküler yapısı.(A) 3 boyutlu görünüm (B) moleküler yapı

Aspirinin etki mekanizmaları ve bununla ilişkili kinetikleri başta sağlıklı bireylerde olmak üzere yoğun şekilde incelenmiştir. Aspirin mide ve üst ince bağırsakta hızlı şekilde absorbe edilir ve plazma seviyeleri non-enterik kaplı preparatların emiliminden sonra 30 ila 40 dakika içinde pik seviyeye ulaşır. Non-enterik kaplı aspirinin oral biyoyararlanımı geniş bir doz aralığında %40 ila %50 arasında değişirken (47), enterik kaplı tabletlerin ve uzamış salınımlı preparatların biyoyararlanımı ise belirgin şekilde düşüktür (48). Aspirinin plazma yarı ömrü sadece 15-20 dakikadır, ancak trombosit inhibe edici etkileri COX enziminin irreversible inaktivasyonu nedeniyle trombosit ömrü olan yaklaşık 8 ila 10 gün boyunca sürmektedir (7,8). Trombositler çekirdeksiz oldukları için COX rejenerasyonu mümkün değildir. Bu nedenle, aspirinin trombosit inhibe edici etkileri ancak yeni trombositlerin oluşumu ile geri döndüğü için kısa yarı ömrüne karşın günde tek doz alınma rejiminin altında yatan neden budur (49).

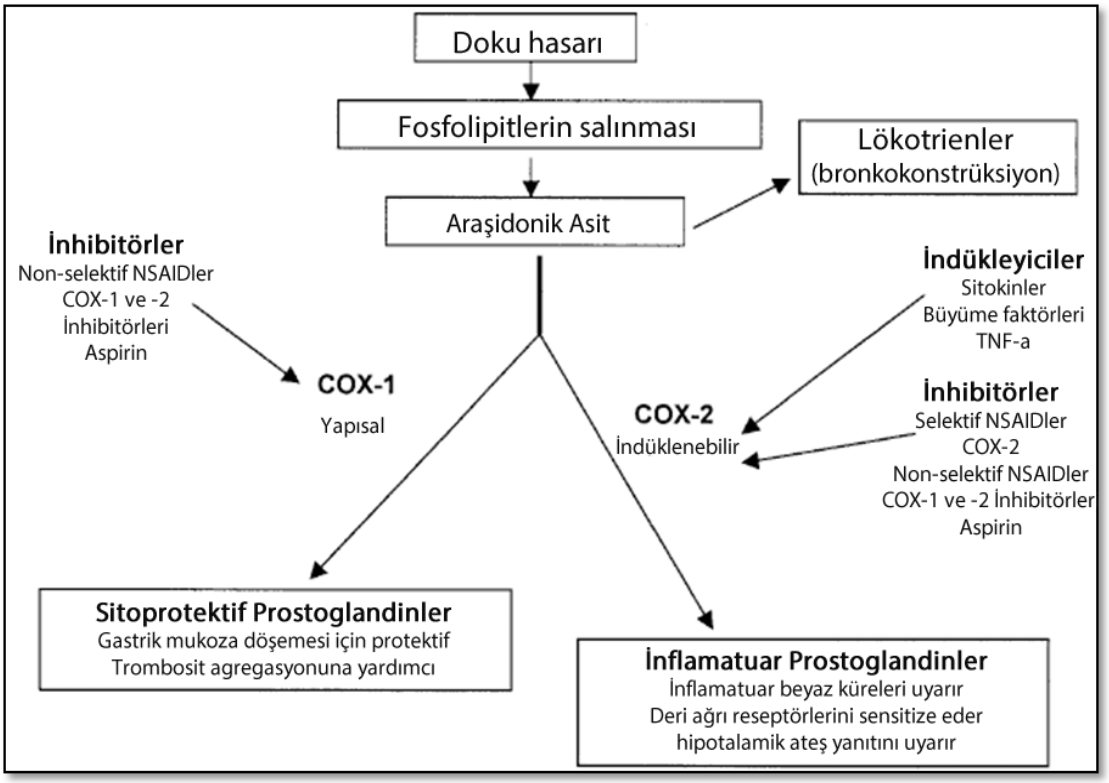
Aspirin endotel hücrelerinde prostasiklin üretimini azaltmaktadır, ancak prostasiklinlerin vazodilatör ve trombosit inhibe edici etkilerine karşın, aspirinin önde gelen etkisi trombosit inhibisyonudur. Bu durum çekirdeksiz trombositlerde kalıcı COX-inaktivasyonu ile açıklanabilirken, endotel hücrelerinin yeni COX üreterek kapasitelerinin devamını sağlayabilmeleri ile açıklanmaktadır. Dahası, aspirin trombositleri genel dolaşıma ulaşmadan önce portal vasküler sistemde asetillemektedir. İlacın yaklaşık yarısı karaciğerden geçerken metabolize edilmekte ve aktif ilacın konsantrasyonu venöz kana geçtikçe dilüe olmaktadır (50). Aspirin karaciğerde inaktive olmasının yanında kan ve gastrointestinal mukozada esterazlarla metabolize edilmektedir. Salisilatlar esas olarak böbrekler tarafından ekskrete edilmektedir ve baskın metaboliti salisilürik asittir.

Günlük düşük doz aspirin (örneğin 75-325 mg doz aralığında) tedavisi ile vazokonstriktör ve trombosit aktivatörü olan TXA2 etkin olarak azaltılmakta ve trombosit agregasyonu inhibe edilmektedir. Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda düşük doz aspirinin bile serum tromboxan B2'de %98'den fazla inhibisyonla ölçülen tromboxan üretimini neredeyse tamamen engellediği gösterilmiştir (51-53). TXB2 esas olarak iki major yolak ile metabolize edilmekte ve her ikisi de plazmada dolaşıp böbreklerden atılan 2,3-dinor-TXB2 ve 11-dehidro-TXB2 adlı metabolitlere ayrışmaktadır. TXA2 trombosit aktivasyonunu ADP salınımı ile indüklemektedir. TXA2 trombositler tarafından aralarında trombin, kollajen ve ADP'nin bulunduğu birçok uyarana karşı sentezlenip salınmaktadır ve farklı agonistlere karşı trombosit yanıtını amplifiye etmektedir (8,54). TXA2Şekil 2-3'de gösterildiği gibi trombosit hücre zarında AA'in fosfolipitlerden fosfolipaz aracılığıyla oluşumunu takiben üretilir. Tromboxan sentaz enzimi TXA2'yi prostaglandin H2'den üretirken, prostaglandin H2 aspirinin ana hedefi olan COX enzimi (bu enzime prostaglandin H sentaz da denmektedir) tarafından AA'den üretilmektedir.



Şekil 2-3.Aspirin farmakolojisi

COX-1 ve 2 olmak üzere iki COX izoformu mevcuttur. COX-1'in yapısal bir enzim olduğu düşünülmektedir ve birçok memeli hücresinde bulunmaktadır. COX-2 ise uyarılabilir bir enzimdir ve çoğu dokuda tespit edilememekte, ancak aktive makrofajlar ve uyarılmış durumdaki diğer inflamatuar hücrelerde bol miktarda tespit edilmektedir. Her ne kadar COX-1 enzimi sıklıkla trombositlerde bulunduğu düşünülen tek izoform olsa da, COX-2 enzimi de megakaryositopoez esnasında mevcut olup megakaryositler ve yeni oluşan trombositler tarafından üretilmektedir (31,55).



Şekil 2-4.COX-1 ve COX-2 enzimleri

COX enzimleri (Şekil 2-4) aspirin ve non-steroidal anti inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) tarafından inhibe edilmektedirler ve bu ilaçlar selektif olmayıp tüm COX izoformlarını inhibe etmektedirler. Tromboxan ve prostaglandin sentezinin inhibisyonu antipiretik, analjezik ve antitrombotik etkilerin yanında anti-inflamatuar etkilere de neden olmaktadır (50). Prostaglandinlerin gastrointestinal sistemde normalde koruyucu bir rolleri olduğu için, NSAİİ'ın en sık yan etkilerinin dispepsi ve gastrik mukoza iritasyonu olması prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile açıklanabilir (56). Aspirin non-selektif bir COX inhibitörü olsa da, düşük doz aspirin primer olarak COX-1'i inhibe eder (11,12,14). COX-2 inhibisyonu için ise daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur, dolayısıyla antiinflamatuar ve analjezik etkiler için daha yüksek dozlar gerekir (49,57,58). Teorik olarak trombosit döngüsü arttığında daha yüksek ya da daha sık aspirin dozları gerekli olabilir. COX-1'in aspirinle indüklenen inhibisyonu oral alımı takiben 1 saat içinde elde edilir ve serin 529'un irreversible asetilasyonu ile ortaya çıkar (59). Bu asetilasyon enzimin

aktif bölgesinde konformasyonel bir değişime neden olur ve AA bağlanmasını engeller. Buna karşın çoğu NSAİİ enzimin aktif bölgesi için AA ile yarışarak COX'ın reversible olarak inhibe olmasına neden olur.

Aspirinin aterotrombotik hastalığa karşı koruyucu ve tedavi edici faydaları sadece trombositlerin tromboxan üretiminin inhibisyonu ile oluşmayabilir, ancak şüphesiz ki bu en önemli etki mekanizmasıdır. Diğer potansiyel mekanizmaların doza bağımlı olduğu ve aralarında oksijen radikallerinin, büyüme faktörlerinin ve inflamatuar sitokinlerin azalmış salınımının (8,56), bunun dışında da fibrin pıhtı yapısı ve pıhtılaşma faktörleri üzerine olan antikoagülan özelliklerin ve etkilerin yer aldığı düşünülmektedir (60-62).

2.3.1.KAH Tedavisinde Aspirin

Aspirinin 160–325mg enterik olmayan formu kontrendikasyonu olmayan tüm NSTE-AKS hastalarında ilk doz olarak verildikten sonra 75–150mg idame dozlarla devam edilmesi önerilmektedir.Aspirin KVH'ın korunma ve tedavisinde bir köşe taşıdır (2,3). Bu ilacın güvenlik ve etkinliği kardiyovasküler olaylar için düşük riskli olan nispeten sağlıklı görünüşlü bireylerden, AKS ya da akut iskemik inme ile ortaya çıkan yüksek riskli hastalara kadar değişen birçok popülasyonda değerlendirilmiştir. Birçok klinik çalışma aspirin'in AKS ve iskemik strokun hem primer hem de uzun dönemli ikincil korunmasında etkin olduğunu, kardiyovasküler mortaliteyi azalttığını ve AKS ile iskemik inmenin akut tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (4,5).

Toplam 287 çalışmanın değerlendirildiği kapsamlı bir meta-analizde akut veya geçirilmiş vasküler hastalıklar veya diğer predispozan durumlar nedeniyle kardiyovasküler olaylar için yüksek risk altındaki kişilerde uzun dönemli antitrombosit tedavisinin, ciddi vasküler olayları (ölümcül olmayan inme, ölümcül olmayan MI, vasküler ölüm) dörtte bir, ölümcül olmayan MI'ı üçte bir, ölümcül olmayan inmeyi dörtte bir ve vasküler mortaliteyi altıda bir (5) oranlarında azalttığı bildirilmiştir. Ancak bu faydalar kanama riski ile

birlikte değerlendirilmelidir. Uzun dönem düşük doz aspirin tedavisi majör ekstrakranial kanama riskini yaklaşık olarak ikiye katlamaktadır ve bu risk düşük doz aspirin ile 1 yıl boyunca tedavi edilmiş 1000 orta yaşlı hastada görülen 1 ya da 2 majör kanama komplikasyonuna denk gelmektedir (63). Günlük düşük doz aspirin tedavisinde bir yıl içinde 10,000 hastada 1-2 hemorajik inme riski vardır (5). Bu nedenle kanamaya meyil olmayan durumlarda ciddi vasküler olaylardan korunması gereken yüksek riskli kişilerin sayısı majör kanama geçirenlerden belirgin şekilde fazla olduğundan düşük doz aspirinin ikincil korunmadaki genel fayda-risk oranı fayda yönündedir.

Ancak primer korunmada bu denge o kadar net değildir. Konuyla ilgili bir meta-analiz çalışmasında toplam 95,000 düşük riskli bireyin değerlendirildiği altı primer korunma çalışması incelenmiştir (64). Kontroller (antitrombosit ilaçlar hariç plasebo, Vitamin E, vs.) ile karşılaştırıldığında düşük doz aspirinin (farklı günlerde 100 mg'dan aynı gün 500 mg'a kadar değişen dozlarda) MI, inme veya vasküler ölümün rölatif riskini %12 oranında azalttığı (yıllık toplam risk azalması %0,07) belirlenmiştir. Bu noktada önemli bir husus bu fayda oranları ölümcül hemorajik inmenin (rölatif risk 1.73 (%99 güven aralığı 0,96-3,13), p=0,02) ve artmış majör gastrointestinal ve diğer ekstrakraniyal kanama komplikasyonlarının (rölatif risk 1,54 (1,30-1,82), p<0,0001) riskleri dışlandığında elde edilmiş olmasıdır (64). Düşük doz aspirinin vasküler, non-vasküler veya total mortalite üzerine belirgin bir etkisi görülmemiştir. Otörler bu konuda statin tedavisinin de daha az riskle birlikte eşit derecede etkin bir birincil koruma sağlayabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir (örneğin artmış kanama riski olmaması).

Sonuçta, ikincil koruma için tercih edilebilir fayda-risk oranı nedeniyle düşük doz aspirinin Avrupa ve Amerika kılavuzlarında yüksek riskli hastalarda kullanılması önerilirken, kardiyovasküler risk oranlarındaki azalma oranlarının yetersizliği nedeniyle düşük riskli bireylerde rutin kullanımı için yeterli dayanak bulunmamaktadır (65). Birincil korunma açısından belirli hasta gruplarında düşük doz aspirin kullanımı fayda sağlayabilecek olsa da,

kanama riski nedeniyle dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

2.3.2.Aspirinin Antitrombosit Etkisindeki Değişkenlikler

Aspirinin KVH'ın akut tedavisi ve ikincil korunmasındaki maliyet-etkin özelliklerine ragmen, birçok hastada günlük düşük doz aspirin kullanımına rağmen kardiyovasküler olaylar meydana gelebilmektedir. Yani aspirin kullanımı yüksek riskli hastalarda ciddi vasküler olayların meydana gelişinin önüne geçemeyebilmektedir. İki yıllık bir takip çalışmasında sekiz yüksek riskli hastanın birinde tekrarlayan bir vasküler olay meydana geldiği bildirilmiştir (5,66). Kardiyovasküler olay riskine birçok faktör katkıda bulunduğu için bu sonuç şaşırtıcı değildir. Öncelikle, ikincil korunma için önerilen aspirin ve diğer ilaçların kullanımlarının suboptimal olduğu gösterilmiştir (67). İkinci olarak, Şekil 1'de gösterildiği üzere aspirin trombosit aktive edici yolakların sadece birini bloke etmektedir. Üçüncü olarak, revaskülarizasyon prosedürleri miyokard perfüzyonunu düzeltmek ve semptomları gidermek için etkin iken, birçok kardiyovasküler olayın altında yatan mekanizma olan trombosit-bağımlı trombozu etkilememektedir. Dördüncüsü, aterotrombozun multifaktöryel doğası nedeniyle, tek bir stratejinin tekrarlayan kardiyovasküler olayları engellemesi beklenemez. Sonuç olarak ise birçok çalışmada aspirin tedavisi esnasında trombosit fonksiyonlarında hatırı sayılır bir variabilite gösterilmiştir (buna genellikle biyokimyasal düşük yanıt denir) (68) ve aspirin tedavisi esnasındaki yüksek rezidüel trombosit aktivitesi kötü klinik yanıtla korele gibi durmaktadır (69).

Trombosit fonksiyon testleri ve antitrombosit ilaç variabilitesi konularına duyulan ilgi büyüktür ve konu hakkındaki tartışmalar hala devam etmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi aspirinin antitrombosit etkisinin bireyler arası değişkenliği henüz birçoğu aydınlatılamamış olan çoklu mekanizmalarla açıklanabilir. Antitrombotik hastalıkların prevalansı değerlendirildiğinde bu mekanizmaların araştırılması kardiyovasküler hastalıkların tedavisine yönelik yeni farmakolojik yöntemlerin geliştirilebilmesi için önem taşımaktadır. Bu mekanizmalar önceden de belirtildiği gibi muhtemelen klinik, hücresel ve genetik faktörlerin birbirleriyle etkileştikleri

multifaktöryel bir zemine sahiptir (3).

Aspirin direncinin prevalansı tercih edilen trombosit fonksiyon testine ve kompliyans kontrolüne önemli oranda bağlıdır. Aspirin direnci hastaların %57'sine varan oranlarda bildirilmiştir, ancak aspirinin etkisi tam uyumlu hastalarda ve doğrudan aspirinin farmakolojik hedefinde değerlendirildiğinde prevalansın çok daha düşük olduğu görülmektedir (53,70).

2.4.Trombosit Fonksiyonlarının Ölçümü

Aspirin'nin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisinin nasıl ve hangi metotla ölçülmesi gerektiği üzerinde henüz bir fikir birliği yoktur. Günümüzde trombosit agregasyonunun değerlendirilmesinde altın standart olarak Light transmittance aggregometry (LTA) yöntemi kabul edilmektedir (71). Bunun dışındaki yöntemlerTablo 2-1'de özetlenmiştir.

Ancak LTA'nın insan fizyolojisi ile birebir uyumlu olmaması, tetkiğin yapılması için gereken zamanın oldukça fazla olması ve örnek hazırlanmasının zahmetli olması (trombositten zengin plazma hazırlanır) nedeniyle tam kanı kullanabilen yeni değerlendirme metotları geliştirilmiştir. Bu yeni metotların uygulanması kolaydır ve sonucu da oldukça hızlı bir şekilde verirler ancak bunların trombosit agregasyonunu değerlendiren diğer metotlarla birebir kıyaslaması ya da bu ölçüm metotlarının verdiği sonuçların tekrarlanabilirliği ile ilgili literatürde kısıtlı miktarda veri bulunmaktadır.

Tablo 2-1.Trombosit fonksiyonlarını değerlendiren bazı laboratuvar yöntemleri

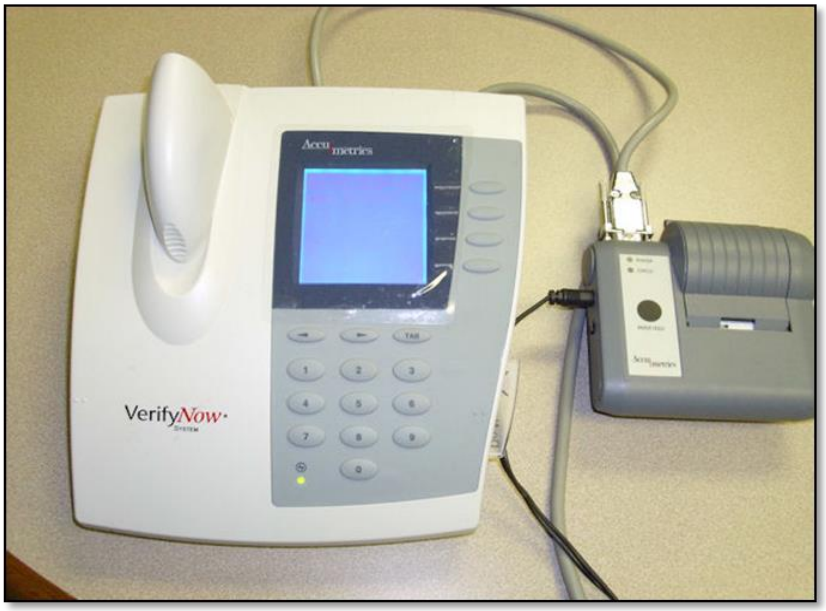
Laboratuvar Yöntemi	Avantajları	Dezavantajları
***Light transmittance aggregometry* (LTA)**	Altın standart	Zaman alır Nispeten fazla kan hacmi gerektirir Yatak başı kullanılmaz
Platelet Function Analyzer* (PFA)-*100	Yatak başı kullanılabilir Kullanımı kolay ve hızlıdır Tam kan ile çalışır	Von Willebrand faktör ve hematokrite bağımlıdır Sadece ASA'nın etkisini değerlendirebilir
VerifyNow®	Yatak başı kullanılabilir Kullanımı kolay ve hızlıdır Tam kan ile çalışır	Trombosit sayısı ve hemotokrit değeri belli sınırlar dahilinde olmalıdır
İdrarda 11-dehidrotromboksan B2	COX-1 bağımlıdır	İndirekttir Trombosit spesifik değildir Böbrek fonksiyonundan etkilenir

2.4.1.VerifyNow® CİHAZI

Önceleri, trombosit fonksiyonlarını hızlıca analiz edebilen Ultegra cihazı adıyla bilinen VerifyNow® (Accumetrics, San Diego, CA, Şekil 2-5) yatak başı kullanılabilen bir cihazdır. 2003 yılında, Aspirin'e bağlı trombosit inhibisyonunu değerlendirmek amacıyla cihazın klinik kullanımı *US Food and Drug Administration* (FDA) onayı almıştır. Cihaz, turbidimetrik tabanlı optik bir sistem kullanarak glikoprotein (GP) IIb/IIIa bağımlı trombosit agregasyonunu değerlendirir. VerifyNow® cihazı, trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan başka bir yöntem olan impedans agregometri yöntemi gibi pıhtılaşması engellenmiş (sitratla vs.) tam kanı kullanır (72). Üç ayrı kiti olan VerifyNow® sistemi ile Aspirin, klopidogrel ya da GP IIb/IIIa inhibitörlerinin trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir.

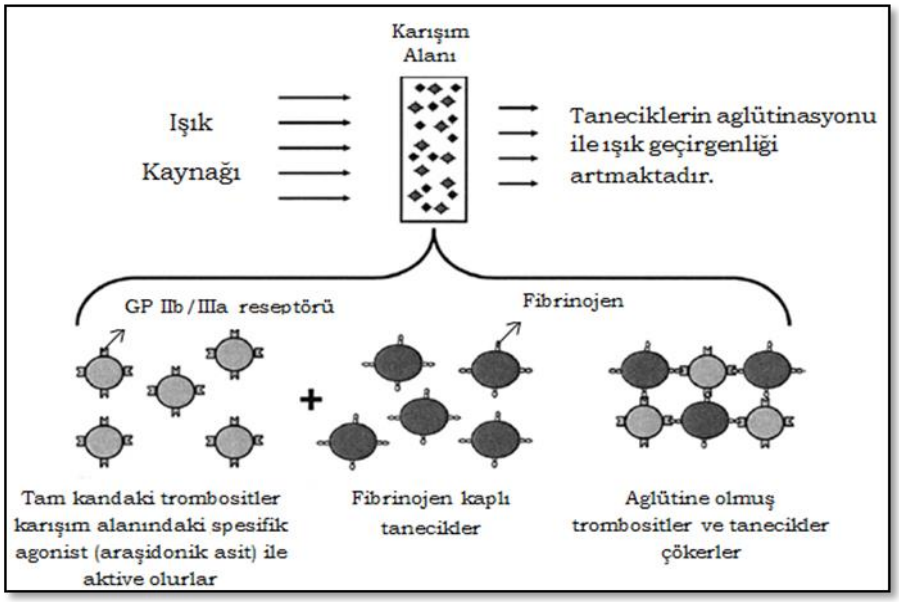
VerifyNow® test sonuçları rakamlarla ifade edilir ve sonuçları ifade etmekte kullanılan birim ise Aspirin Reaksiyon Birimleri anlamına gelen ARU (Aspirin Reaction Units)'dur. ARU, trombosit agregasyonunda rol oynayan GP IIb/IIIa reseptörlerinin TXA bağımlı aktivasyon derecesini yansıtır. Aspirin testi sırasında kullanılan agonist araşidonik asittir. Sonuç değerleri 350-700 ARU

arasında değişebilmekle birlikte Aspirin'in terapötik etkinliğini değerlendirmede kullanılan eşik (*cut-off*) değer 550'dir. ARU değerinin 550 ve üzerinde olması Aspirin' e yanıtın yetersiz olduğu anlamına gelmektedir.



Şekil 2-5.VerifyNow® cihazı

2.2.1. VerifyNow® CİHAZININ ÇALIŞMA PRENSİBİ



Şekil 2-6.VerifyNow® cihazının çalışma prensibi

Karışım alanında trombosit agonisti ile fibrinojen kaplı tanecikler bulunur. Antikoagüle haldeki tam kan karışım alanına eklenince trombositler aktive olur. Trombositlerdeki aktive olmuş GP IIb/IIIa reseptörleri tanecikler üzerindeki fibrinojen ile birleşip trombositler ile taneciklerin aglütinasyonuna sebep olur. Karışım alanından geçen ışığın geçirgenliği ölçülür ve aglütinasyon ne kadar fazla ise geçirgenliğin de o kadar fazla olması beklenir (Şekil 2-6) (72).

Aspirin verilmiş sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda Aspirin direncini teşhis etmede VerifyNow® testi ile trombosit fonksiyonlarının tespitinde altın standart olarak kabul edilen LTA arasında >%90 tutarlılık saptanmış iken vasküler hastalıklar için yüksek riskli grupta yer alan hastalarda yapılan çalışmalarda bu tutarlılık izlenmemiştir (73). 2010 yılında Grove ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı kişiler ve koroner arter hastalığı olanlarda Aspirin' e yanıtın değerlendirilmesi amacıyla tromboksan metabolitleri ile VerifyNow® ve LTA'nın da dahil edildiği trombosit fonksiyon testleri karşılaştırılmıştır (74). İdrarla atılan tromboksan metabolitleri ile hiçbir test arasında ilişki saptanmazken, serum tromboksan metabolitleri ile anlamlı olarak ilişki saptanan tek test VerifyNow® bulunmuştur. VerifyNow® çalışmada tekrarlanabilirlik özelliği en iyi olan ve LTA ile en tutarlı olan test seçilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

3.1.1. Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulunun onayı alındıktan sonra çalışmamıza 01 Mayıs 2012 ile 01 Eylül 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine başvuran, akut koroner sendrom tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırılan toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar bilgilendirilmiş olur formunu okuyup imzaladıktan sonra çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma tek merkezli, açık etiketli, prospektif kohort çalışmasıdır. Kontrol grubu ve plasebo kontrolü içermeyen bu çalışmada, çalışma grupları AKS tanısı ile hospitalize edilmiş hastalara uygulanan Aspirin dozuna göre oluşturuldu. Hastaların hangi tedavi koluna atanacağına ilişkin randomizasyon yapılmadı. AKS tanısı; miyokart belirteçlerinde yükselme ve/veya düşme olması (troponin) ve buna iskemi semptomlarına ek yeni veya muhtemelen yeni belirgin ST-T değişiklikleri veya sol dal bloğu, EKG de patolojik Q dalgalarının gelişmesi, görüntüleme yöntemleri ile yeni miyokart kaybının gösterilmesi veya yeni duvar hareket bozukluğunun varlığı durumunda konulmuştur.

Aşağıda çalışmadan dışlama kriterleri gösterilmiştir:

- <18 yaş hastalar
- Aspirin alerjisi olanlar
- Aspirin kullanımının kontrendike olduğu hastalar
- 48 saat içinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı olanlar
- Trombosit sayısı <100 bin/μL olanlar
- Hematokrit değeri >%56 ya da <%29 olanlar
- Bilinen doğuştan veya kazanılmış trombosit disfonksiyonu olanlar

- Glikoprotein 2b/3a inhibitörü kullanılan hastalar
- Kardiyojenik şok veya hemodinamik instabilitesi olan hastalar
- Aktif peptik ülseri olan veya son 3 ay içinde GIS kanama hikayesi olan hastalar
- Bilinen malign hastalığı olanlar
- Böbrek yetmezliği (GFR<60ml/dk) olanlar
- Çalışmaya katılmaya onay vermeyenler

3.1.2.Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen olguların tıbbi öyküleri, medikal tedavileri laboratuvar parametreleri ile koroner arter hastalığı risk faktörleri olan sigara, DM, hipertansiyon, aile öyküsü, hiperlipidemi varlığı çalışma formuna kayıt edildi.

Çalışmaya göğüs ağrısı başladıktan sonra ilk 24 saat içerisinde başvurmuş olan olgular dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular Aspirin dozu esas alınarak günde tek doz 100 mg günde tek doz 300 mg veya günde 3 doz 100 mg enterik kaplı aspirin kullanan olmak üzere üç gruba ayrıldı (Coraspin, Roche, Leverkusen, Gemany). Bu üç grubun demografik ve laboratuvar verileri ile AKS'un 3. Günü sabah 08.00'de aldıkları aspirinden 2 saat sonra (aspirin başlandıktan sonra 2 .gün)trombosit agregasyon düzeyleri ve ilk aspirin dozundan 24 saat sonra bakılan (bir sonraki aspirin verilmeden hemen önce) trombosit agregasyon düzeyleri karşılaştırıldı. Hastalar yattıkları süre boyunca ait olduğu grup dozunu alırken, taburculuk ve sonrasında her hastaya standart 100mg/gün tez doz şeklinde verildi. Çalışmaya katılan her hasta ayrıca klopidogrel yükleme, ardından 75mg/gün idame kullandı.

Çalışmanın primer sonlanım noktası farklı dozlarda Aspirin alan hastalardaki trombosit aggregasyon düzeyinin karşılaştırılması olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastalar hastane yattıkları süre boyunca majör kardiyovasküler olaylar (ölüm, miyokart infarktüsü, inme) ve kanama yönünden takip edildiler. Major kanama kafa, göz ve batın içi kanama, retroperitonal ve intraabdominal kanama, perikardiyal kanama, invaziv işlem gerektirecek düzeyde kanama, sistolik basıncın 90 altına düşüren veya hemoglobinde 2 birim düşüklüğü sebep olan ve 3 üniteden fazla kan ürünü transfüzyonu gerektiren gastrointestinal kanama olarak tanımlandı. Bu kriterlerin dışındaki kanama ile gelen hastalar minör kanama olarak kabul edildi.

3.1.3.Laboratuvar

Trombosit agregasyonunun değerlendirilmesi için alınan kan örnekleri VerifyNow® Aspirin testi kullanım kılavuzunda belirtilen usüllere uygun olarak tercihen vena cubitis media kullanılarak, %3,2 sodyum sitratlı 2 ml'lik Vacutainer (Vacuette, Grainer Bio-One, Monroe, NC) tüplere alınmıştır. Alınan kan örnekleri, en az 30 dakika en fazla 4 saat bekletildikten sonra VerifyNow® cihazında VerifyNow® Aspirin kitleri kullanılarak çalışılmıştır. Aspirin' in vücuttaki yanıtını değerlendirmek için eşik ARU değeri 550 olarak kabul edilmiştir. Böylece, ARU değerinin 550'nin altında olması Aspirin' in vücutta beklenen yanıtı oluşturduğu anlamına gelirken, bu değerin 550'nin üzerinde olması Aspirin' in vücutta etkin olmadığı anlamına gelmektedir. Hastaların biyokimya ve tam kan değerleri için usülüne uygun olarak alınan kan örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ibni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır.

3.1.4.İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 18 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenlerin

sunumunda sayı ve yüzde sıklıkları, sayısal verilerin sunumunda ise ortalama ± standart sapma değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda iki grup arasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup arasında ise KruskallWallis varyans analizi testi,nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, grupların kendi içindeki tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırmasında Friedman testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arası korelasyonların incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 30 hasta alındı. Hastaların 10'u kadın (%33) ve 20'si erkekti (%67). Çalışma grubunda ortalama yaş 61,2±11,5 yıl, vücut ağırlığı 77,5±12,9 kg ve beden kitle indeksi 28,1±5,5 kg/m^2 idi. Hastaların demografik verileri her iki cinsiyet arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü (tablo 4-1)

Tablo 4-1.Çalışma grubunda cinsiyete göre demografik veriler

	Tüm Grup	Kadın	Erkek	p
Yaş (yıl)	61,2±11,5	64,4±9,5	59,6±12,3	0,454
Kilo (kg)	77,5±12,9	76,9±16,0	77,8±11,5	0,741
VKİ (kg/m^2)	28,0±5,5	31,4±7,4	26,4±3,4	0,108

VKİ:Vücut Kitle İndeksi

Hastalar kullandıkları ASA dozuna göre 3 gruba ayrıldı: On hasta günde tek doz 300 mg (grup I), on hasta günde 3 defa 100mg (grup II), on hasta ise günde tek doz 100mg (grup III). Hasta gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar yönünden karşılaştırılması Tablo 4-2'de gösterilmiştir. Değerlendirilen parametreler yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemekle birlikte, grup III hastaları biraz daha yaşlı (p=0,135), hipertansiyon biraz daha sık (p=0,171), kan şekeri değerleri biraz daha yüksek (p=0,077) ve ACE-inhibitör/Anjiyotensin reseptör blokeri kullanma oranları biraz daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,077).

Tablo 4-2.Çalışma gruplarının demografik verileri

	Grup I (n=10) (ASA 1x300mg)	Grup II (n=10) (ASA 3x100mg)	Grup III (n=10) (ASA 1x100mg)	p
Yaş, yıl	57±8	60±13	65±4	0,135
Cinsiyet, erkek	8 (80)	7 (70)	5 (50)	0,350
Vücut kütle indeksi	26±3,2	31±75	28±3,8	0,091
Risk faktörleri				
Sigara	8 (80)	6 (60)	5 (50)	0,435
Hipertansiyon	5 (50)	4 (40)	8 (80)	0,171
Diabetes mellitus	3 (30)	5 (50)	6 (60)	0,392
Dislipidemi	5 (50)	8 (80)	7 (70)	0,350
Aile hikayesi	4 (40)	3 (30)	3 (30)	0,866
Özgeçmiş				
Koroner bypass	1 (10)	2 (20)	3 (30)	0,535
Serebrovasküler olay	0	0	1 (10)	0,355
Perkütan koroner girişim	2 (20)	1 (10)	3 (30)	0,535
Tedavi				
Beta-bloker	4 (40)	4 (40)	5 (50)	0,873
Statin	4 (40)	7 (70)	6 (60)	0,387
ACE-İ / ARB	5 (50)	3 (30)	8 (80)	0,079
Kalsiyum antagonisti	3 (30)	3 (30)	2 (20)	0,843
Laboratuar				
Hemoglobin (mg/dl)	14,5±1,8	13,9±2,1	12,9±2,0	0,207
Trombosit (1000/mm^3)	225±50	276±70	260±50	0,367
Kreatinin (mg/dl)	0,86±0,1	1,02±0,3	1,0±0,2	0,257
AKŞ (mg/dl)	92±13	103±22	115±28	0,077
LDL (mg/dl)	128±51	100±29	116±20	0,240
HDL (mg/dl)	38±17	37±6	43±12	0,503
Trigliserid (mg/dl)	137±54	153±62	158±69	0,740
Troponin (ng/ml)*	0,96 (0,28–6,1)	1,5 (0,55–17)	0,75 (0,35–1,3)	0,520
CK-MB (mg/dl)*	6,5 (2,5–24)	5,5 (2,6–78)	6,6 (3,3–23)	0,780

ASA: Asetil Salisilik Asit**; ACE-İ:**Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; **ARB:**Anjiotensin reseptör blokörleri

* Veriler normal dağılım göstermediği için medyan (25 ve 75.persentil) şeklinde sunulmuştur

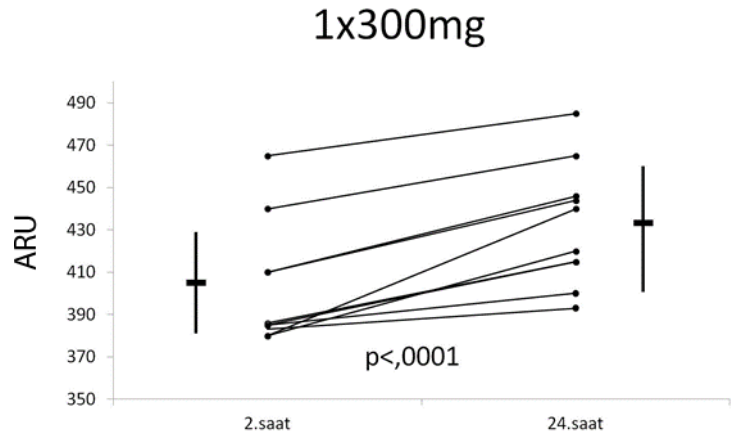
Gruplar arasında aspirin' in etkinliğini saptamak amacıyla trombosit agregasyon testi sonuçları karşılaştırıldığında, 2. saatte ölçülen değerlerin gruplar arasında anlamlı fark saptanırken (p=0,04), 24. saatte ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü (Tablo 4-3)

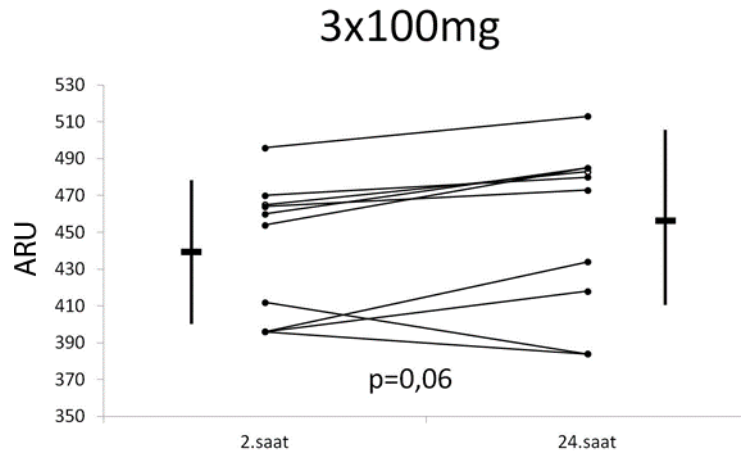
Tablo 4-3.Çalışma gruplarında 2.ve 24.saat ARU değerleri

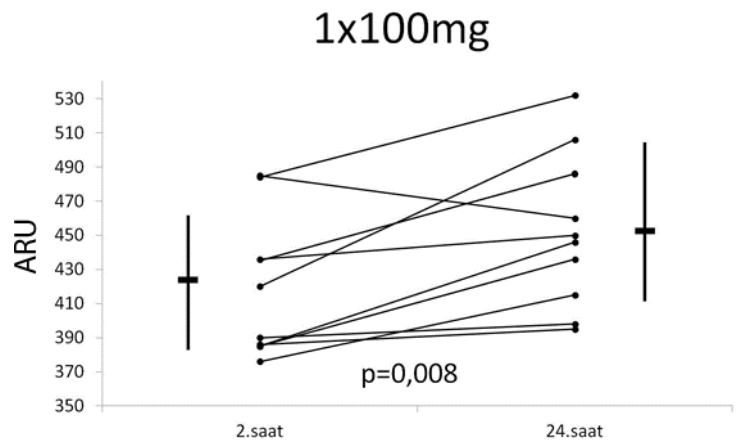
	Grup I (n=10) (ASA 1x300mg)	Grup II (n=10) (ASA 3x100mg)	Grup III (n=10) (ASA 1x100mg)	
2. Saat VerifyNow ARU	402,4±29,3	440,4±36,7	418,2±41	0,04
24. Saat VerifyNow ARU	432,3±29	453,9±45,7	452,4±45,2	0,45

ARU: Aspirin Reaction Units

Buna göre 2. saat ölçümlerinde elde edilen en düşük değerler 1x300 mg aspirin kullanan, en yüksek değerler ise 3x100 mg Aspirin kullanan grupta izlendi. Tüm gruplarda ikinci saatte izlenen değerlerin 24. saat ölçümlerinde yükseldiği tespit edilse de, bu yükselme en az grup II hastalarında olmuştur. Şekil 4-1'de her grup için ayrı ayrı, bireysel değişim grafiği gösterilmiştir.







Şekil 4-1.Hasta gruplarında VerifyNow ARU değerlerinin değişim eğrileri

(Yanlardaki barlar %95 güven aralığını, barın ortasındaki enine çizgi ise ortalama değerleri göstermektedir)

Aspirin etkinliğini etkileyebilecek faktörler yönünden incelendiğinde, hipertansiyon, sigara, ACE-İ/ARB kullanımı gibi elimizdeki verilerin hiçbirinin ARU değerlerini etkilemediği görülmüştür. Tablo 4-4'de bunlardan bazıları gösterilmiştir.

Tablo 4-4. DM, HT, Sigara, Statin ve ACE-i/ARB kullanım öyküsüne göre ARU değerleri

		2. Saat VerifyNow ARU	p	24. Saat VerifyNow ARU	P
DM	**Yok**	417,9±37,4	0,608	445,1±36,9	0.978
	Var	423,1±40,2		447,4±45,7	
HT	**Yok**	418,8±41,3	0,602	442,8±42,2	0,692
	Var	421,4±37,2		448,4±40,4	
Sigara	**Yok**	413,9±31,7		442,3±30,6	
	Aktif	411,9±34,8	0,266	433,3±39,8	0,189
	Bırakmış	440,8±47,1		469,4±48	
Statin	**Yok**	418,2±28,2	0,280	434,5±35,8	0,183
	Var	431,2±35,1		455,1±42,7	
ACE-İ / ARB	**Yok**	422,1±39,9	0,984	450,2±43,3	0,667
	Var	418,8±37,8		442,7±39	

ARU: Aspirin Reaction Units; **ACE-İ**Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; **ARB:**Anjiotensin reseptör blokörleri

Troponin değerleri ile 2. ve 24. saatlerdeki ARU değerleri arasındaki herhangi bir korelasyon saptanmadı. (Troponin ve 2. saat ARU değerleri için r=0,059, p=0,76; troponin ve 24. saat ARU değerleri için r=0,077, p=0,69).

Hastalar, hastane içi olaylar yönünden takip edildiler. Tablo 4-5'de görüldüğü gibi major kardiyovasküler olaylar ve kanama açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır

Tablo 4-5.Hastane içi olaylar

	Aspirin Dozu			P
	1x300 mg	**3x100 mg**	**1x100 mg**	
Revaskülzarizasyon	9 (90)	7 (70)	6 (60)	0,303
MACE (Ölüm, Mİ, inme)	0	0	0	-
Kanama				
Major	0	0	0	-
Minor	2 (20)	1 (10)	1 (10)	0,749

Mİ: Miyokard İnfaktüsü

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada faklı aspirin dozlarının ve uygulama şemalarının, AKS hastalarındaki anti-agregan etkinliği üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Bu açık etiketli, prospektif çalışmada günde tek doz 300mg ve 100mg uygulamanın, günde 3 defa 100mg uygulamayla kıyaslandığında ilk dozdan sonraki erken dönemde (2.saat) daha etkin olduğu ancak ertesi günkü dozdan önceki (24.saat) değerlendirmede aspirin uygulama şekilleri arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, hiçbir hastada, VerifyNow aspirin testi > 550 ARU olarak tanımlanmış olan, aspirin tedavisine yetersiz yanıt saptanmamıştır.

Aspirin' in etki mekanizması, trombositlerde bulunan siklooksijenaz (COX) enzimini kalıcı olarak inhibe ederek, tromboksan A2 (TxA2) oluşumunu engellenmesidir. Aspirin mide ve üst ince bağırsakta hızla emilir ve plazma seviyesi 30 ila 40 dakika içinde tepe seviyeye ulaşır. Aspirinin plazma yarı ömrü sadece 15-20 dakikadır, ancak trombosit inhibe edici etkileri COX enziminin geri dönüşümsüz inhibisyonu nedeniyle trombosit ömrü olan yaklaşık 8 ila 10 gün boyunca sürmektedir (7,8). Akut koroner sendrom hastalarında optimal Aspirin dozu hakkında yapılan çalışmalarda yüksek ve düşük doz (300 mg vs 100 mg) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmalardan biri olan OASIS-7 çalışmasında yaklaşık 17000 AKS hastası 300 mg ve 100 mg Aspirin ile tedavi edilmiş ve her iki doz uygulaması arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (75). Bizim sonuçlarımızda günde tek doz 100mg ile 300mg arasında fark saptanmaması, bu büyük klinik çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Aspirin KVH'a bağlı morbidite ve mortaliteyi etkin olarak azaltsa da, bazı hastalar günlük aspirin kullanımına rağmen kardiyovasküler olaylar yaşamaktadırlar. Bu durum aspirin ve diğer antiplatelet ajanlara karşı olan "direnç" üzerine dikkatleri çekmiş ve bu konuda kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. "Aspirin direnci" terimi ilk kez Helgason ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yayınladıkları çalışmada öne sürülmüştür (76). Aspirin direnci

hakkındaki tartışmalar uzun süredir devam etse de, hala netlik kazanmamıştır (3,77). İlaç kullanımında uyumsuzluk veya ilaç dozunun yetersiz olmasının aspirin direncine neden olabileceği belirtilmekle birlikte, kronik aspirin kullanımınında aspirin direncine neden olabileceği belirtilmektedir. Kronik aspirin kullanımında başlangıçta tam olan trombosit inhibisyonu, altı ay içinde kısmi inhibsyona dönüşmekte veya aspirine yanıtsızlık olarak ortaya çıkmaktadır (78). Aspirin direncinde sorumlu tutulan bir diğer neden ise trombosit fonksiyonlarını etkileyen faktörlerdir. Aspirin dirençli TXA_2 meydana gelmesinin altında trombosit dışı hücrelerden TXA_2 (monosit /makrofajlarda cox 2 aracılığı ile) (79) veya ilaç etkileşimlerinin (özellikle nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar) (80) sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.

ASA direncinin olası mekanizmalarından biri de trombosit döngüsü (turnover) yani her gün kemik iliğinden kana salınan yeni immatur trombositlerin miktarı artmasıdır. ASA'nın vücuttaki yarılanma ömrü yaklaşık 15-20 dakikadır. Yapılan çalışmalar asprinin etkin trombosit inhibisyonu yapabilmesi için trombosit tromboksan sentezini >%90 oranında inhibe etmesi gerektiğinin göstermiştir (81,82). Her gün kemik iliğinde toplam trombosit havuzunun %10-15'i kadar yeni trombositler üretilmektedir (83). Akut koroner sendrom gibi arteryel tromboz ile ilişkili sendromlarda ve koroner arter hastalığıyla beraber diyabet, sigara gibi risk faktörlerinin varlığında bu oran daha da fazla olmaktadır. Bu nedenle günde tek doz verilen ASA'nın gün sonunda etkin trombosit inhibisyonunu sağlayamaması olasıdır. Stabil koroner arter hastalığı olanlar ve sağlıklı gönüllülerin dahil edildiği iki ayrı çalışmada, trombosit döngüsünün (turnover) fazla olduğu gruplarda ASA direnci ya da ASA'ya yanıtsızlığın da anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir (84). Aspirin'in kısa yarı ömrü nedeniyle, artmış trombosit döngüsü olan hastalarda antiagregan etkinin doz intervalinin sonlarına doğru azalması beklenebilir, çünkü dolaşıma yeni katılan immatur trombositlerin RNA içeriği nedeniyle protein sentezi yapabilme özelliği vardır ve daha fazla COX-2 eksprese etme özelliği mevcuttur (10). AKS'da immatur trombositler artmaktadır (3). Aspirin döngüsü artışına bağlı olarak aspirin

tedavinine karşı yetersiz yanıt durumunda, gün içinde biren fazla dozda verilmesi teorik olarak uygun bir yaklaşım gibi durmaktadır.

Bu konu ile ilk çalışma, yaklaşık 25 yıl önce Diminno ve ark. tarafından diabetik anjiyopatili küçük bir hasta populasyonunda yapılmış ve günde tek doz kullanılan aspirin'in anti-agregan etkinliğinin gün boyu etkin olarak sürdürülemediği gösterilmiş, daha sonra bu hastalara aspirin günde 4 eşit dozda uyguladığında antiagregan etkinliğin gün içinde daha uzun süre sağlandığı gösterilmiştir.

Addad ve ark'ları diyabetin eşlik ettiği stabil koroner arter hastalığı olan 25 hastaya 10 gün boyunca günde 100mg aspirin uygulamış ve PFA-100 testi ile anti-agregan yanıtı değerlendirmiş. Bu test sonucu persistan trombosit reaktivitesi olduğu saptanan 18 hastaya bu defa günde 2 defa 100mg aspirin uygulanmış ve testler tekrarlanmış (85). Sonuçta günde 2 doz şeklinde aspirin uygulanması ile persistan trombosit reaktivitesi oranlarında anlamlı oranda azalma olduğunu göstermiş. Stabil KAH ve tip 2 DM olan 20 hastanın alındığı başka bir çalışmada, 1x81mg, 2x81mg, 1x162mg, 2x162mg ve 1x325mg şeklinde en az bir hafta olmak kullanmak üzere "crossover" şeklinde uygulanmış ve aspirin etkinliği aspirin dozundan hemen önce (24.saat) LTA, VerifyNow ve serum txB2 ile değerlendirilmiş. LTA ile değerlendirildiğinde, dozlar ve uygulama şekilleri arasında fark saptanmamış, ancak VerifyNow ile değerlendirmede, 1x81mg ile kıyaslandığında 2x81mg ile antiagregan etkinlikte artış saptanmış. Bunun dışındaki doz ve uygulama şekilleri arasında gene anlamlı bir fark saptanmamış. Benzer bir çalışma Spectre ve ark tarafından yayınlanmış (86). Burada makro veya mikro-vasküler komplikasyonu olan 25 tip 2 DM hastası, randomize-"crossover" olarak 1x75mg, 2x75mg ve 1x320mg aspirin verilmiş ve trombosit yanıtı impedans agregometri (WBA), IMPACT-R aspirin testi, LTA, idrar-deoksi tromboksan B2 ile değerlendirilmiş. LTA ile değerlendirildiğinde kullanım şekilleri arasında fark saptanmaz iken, WBA ve IMPACT-R ile değerlendirmede günde iki defa 75mg kullanımı, tek doz 75mg'a göre daha etkili bulunmuş. Bu konu ile şimdiye kadar yapılmış en büyük çalışma

Dillenger ve ark tarafıdan 2012 yılında yayınlanmıştır (87). Bu çalışmaya stabil KAH + Dm olan 92 hasta, 1x150mg ve 2x75mg “crossover” şeklinde randomize edilmiş ve antiagregan etkinlik AA ile indüklenen agregasyon ile değerlendirilmiş. Günde tek doz uygulandığında biyolojik direnç oranı %42 iken, günde 2 doz şeklinde uygulandığında bu oran %17’lerde saptanmış.

Günde 2 doz aspirin uygulaması ile ilgili şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde çoğunlukla tip 2 diyabeti olan stabil koroner arter hastalarında yapılmış olduğu ve çalışılan testler arasında farklılık olmakla beraber genelde anti-agregan etkinliğin arttığı, nerdeyse hiçbirinde klinik takip yapılmamış olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızın AKS hastalarından oluşması, günde 3 defa kullanılan aspirin dozunun diğer çalışmalarda kullanılan dozlardan hem daha fazla- hem daha sık olması diğer çalışmalardan farklı yönünü oluşturmaktadır. Diğer çalışmaların aksine bizim sonuçlarımızda günde birden fazla aspirin kullanıldığında aspirin etkinliğinde artış gözlenmemiş olması, hasta populasyonun farklı olması ve kullanılan dozun farklı olması ile ilişkili olabilir. Örneğin Capodanno ve ark’larının çalışmasında 2x81mg ile etkinlikte artış saptanırken, 2x162mg kullanımının ek bir fayda sağlamadığı görülmüştür (88). Ayrıca kullanılmış olan analiz yöntemi de sonuçları etkilemiş olabilir. Yukarda bahsedilen çalışmalarda LTA yöntemi kullanıldığında genelde doz ve uygulama şekilleri arasında fark saptanmaz iken impedans aggregometri, IMPACT-R gibi testlerde fark saptanmıştır.

Çalışmalar agregasyonu değerlendiren testler arasında zayıf korelasyon oluğunu göstermiştir. LTA dışında Platelet Function Analyzer (PFA)-100, idrarda 11-dehidrotromboksan B2 ve VerifyNow yöntemleri ile aggregasyon değerlendirilmektedir. *Light transmittance aggregometry* (LTA) trombosit agregasyonunun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabuledilmektedir (71, 89,90). Ancak LTA’nın insan fizyolojisi ile birebir uyumlu olmaması, tetkiğin yapılması için gereken zamanın oldukça fazla olması ve örnek hazırlanmasının zahmetli olması nedeniyle tam kanı kullanabilen yeni değerlendirme metotları geliştirilmiştir. Platelet Function Analyzer(PFA)-100’

ün avantajları yatak başı kullanılabilir, tam kan ile çalışır olmasıdır, dezavantajları ise Von Wilelebrand factor ve hematokrite bağımlı olmasıve sadece aspirin'in etkisini değerlendirilebilmesidir. İdrarda 11-dehidrotromboksan B2'nin avantajı cox-1 bağımlı olmasıdır, dezavantajları ise indirek olup trombosit spesifik olmaması ve böbrek fonksiyonundan etkilenmesidir. Bu yeni metotların uygulanması kolaydır ve sonucu da oldukça hızlı bir şekilde verirler ancak bunların trombosit agregasyonunu değerlendiren diğer metotlarla birebir kıyaslaması ya da bu ölçüm metotlarının verdiği sonuçların tekrarlanabilirliği ile ilgili literatürde kısıtlı miktarda veri bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda trombosit fonksiyonlarını hızlıca analiz edebilen, yatak başı kullanılabilen VerifyNow cihazı kulanılmıştır. VerifyNow testi ile trombosit fonksiyonlarının tespitinde altın standart olarak kabul edilen LTA arasında >%90 tutarlılık saptanmıştır (73).

Bizim çalışma populasyonunda, aspirin aldıktan sonra 2.saatte bakılan ARU değerlerinin gruplar arasında saptanan anlamlı farkın 24.saatte kaybolduğu görülmüştür. Özellikle günde 3 doz 100mg alan grup II hastaları ile, günde tek doz 100mg alan grup III hastaları arasındaki bu farkın gözlenmesi şaşırtıcı olmuştur ve eldeki verilerle açıklanamamaktadır. Ancak grup III hastalarında görülmüş olan demografik özellikler arasındaki anlamlı olmayan farklılıkların kısmen katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Çalışma sonuçlarına göre aspirin'in anti-agregan etkisi 24 saat boyunca etkin bir şekilde devam etmesine rağmen, 2.saat ve 24.saat değerlerine bakıldığında ARU değerlerinin yükselmesinden ertesi doz zamanına yaklaşıldığında bir azalma olduğu ve bu etkinlikte azalmanın da günde 3 defa kullanılan aspirin alan hastalarda en az olduğu görülmektedir. Aspirin'in günde tek doz yerine bölünmüş dozlarda kullanımının klinik olarak değerlendiren büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sınırlılıklar

Hasta sayısının az olması, bu çalışmanın en önemli sınırlığını oluşturmaktadır. Bunun yanında aspirinin antiagregan etkinliğini ölçmek amacıyla tek bir test kullanılması da diğer bir sınırlılığı olduğu söylenebilir. Son bir sınırlama ise, çalışma populasyonunu oluşturan AKS'lu hastalarda trombosit döngüsünün arttığı kabul edilmiştir, ancak çalışmamızda döngünün arttığının ileri tetkiklerle gösterilmemiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda aspirin'in antitrombosit etkileri VerifyNow® Asprin testi ile değerlendirilmiş ve akut koroner sendrom hastalarında üç farklı doz grubunda etkinlik karşılaştırması yapılmıştır. Hasta grubumuzu oluşturan (günde tek doz 300mg, günde 3 defa 100mg ve günde tek doz 100mg) hiçbir hastada aspirin direnci tespit edilmemiştir. Günde 3 defa 100mg aspirin kullanan hastalarda, ilacın alımından sonraki erken dönemde diğer gruplara kıyasla daha az etkin olduğu görülmüş, ancak daha geç dönemdeki (24.saat) değerlendirmede gruplar arasında etkinlik farkı saptanmamıştır. Sonuç olarak AKS hastalarında farklı doz veya uygulama şemalarının antiagregan etkinliğinin giderek azalmakla birlikte, gün boyunca sürdüğü söylenebilir. Daha önceki çalışmalarda daha etkin olabileceği öne sürülen günde birden fazla dozda aspirin uygulaması bizim çalışmamızda desteklenmemiştir ve klinik takipli büyük çalışmalarla konu netleştirilmesi gerekmektedir.

.

7. ÖZET

Akut Koroner Sendrom Hastalarında Farklı Aspirin Dozlarının Antiagregan Etkinliğinin Karşılaştırılması

Amaç. Aspirin trombosit fonksiyon inhibitörüdür ve akut koroner sendrom (AKS) tedavisinin temel taşlarından biridir. Ancak AKS hastalarında aspirin'in ideal dozu ve kulanım şekli net değildir. Bu çalışmanın amacı akut koroner sendrom hastalarında farklı aspirin dozları ve uygulama şekillerinin aspirin'in antiagregan etkinliği üzerine etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğini koroner yoğun bakım ünitesine akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan olgular kullandıkları aspirin dozu esas alınarak üç gruba ayrılmıştır (günde tek doz 300 mg, günde 3 doz 100 mg ve günde tek doz 100 mg,). AKS'un 3.günü aspirin alımından 2 saat sonra (erken) ve ilk aspirin dozundan 24 saat sonra bakılan (geç) trombosit agregasyon düzeyleri VerifyNow® Aspirin testi ile değerlendirilmiştir

Bulgular. Hastaların 10'u kadın (%33) ve 20'si erkekti (%67) ve ortalama yaş 61,2±11,5 yıl idi.Gruplar arasında demografik ve laboratuvar verileri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Aspirin antiagregan etkinliği karşılaştırıldığında, 2.saatte ölçülen değerler günde 300mg aspirin alanlarda 402,4±29,3, günde 3 defa 100mg aspirin alanlarda 440,4±36,7 ve günde tek doz 100mg aspirin alanlarda 418,2±41 aspirin raksiyon birimi (ARU) olarak bulunmuştur (p=0,04). Tüm gruplarda ikinci saatte izlenen değerlerin 24.saat ölçümlerinde yükseldiği tespit edilse de, bu yükselme en az3x100 mg alan hastalarda olmuştur ve gruplar arasında 24.saat değerleri arasında fark saptanmamıştır. Çalışmadaki hiçbir hastada aspirin direnci görülmemiştir.

Sonuç. Akut koroner sendromlu hastalarda günde 100mg ve 300mg aspirin'in antiagregan etkinliği, gün içerisinde azalmakla birlikte etkin bir şekilde sürdüğü ve dozlar arasında fark olmadığı görülmüştür. Bölünmüş dozlarda aspirin kullanılmasının teorik avantajları olmasına rağmen, çalışmamızda üstünlüğü gösterilememiştir.

Anahtar Sözcükler: Aspirin, Aspirin direnci, Akut koroner sendrom, Trombosit fonksiyonları

8.SUMMARY

Comparison of Effectiveness of Different Antiplatelet Doses of Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndrome

Aim: Aspirin is an inhibitor of platelet function and is one of the cornerstones of acute coronary syndrome (ACS) treatment. However, the ideal dose and usage of aspirin in patients with ACS is not clear. The aim of this study is to investigate the antiplatelet effects of different aspirin doses and application ways in patients with ACS.

Method: This study included 30 patients that were admitted to Cardiology Clinic of Ankara University Faculty of Medicine with a diagnosis of acute coronary syndrome. The patients included in the study were divided into three groups based on the dose of aspirin utilization (1x100 mg, 1x300 mg, and 3x100 mg). On 3rd day of acute coronary syndrome, thrombocyte aggregation levels, which were assesed by VerifyNow® aspirin test, were compared at 2 hours (early) and 24 hours (late) after initial aspirin.

Results: Ten of the patients (33%) were women and 20 were men (67%) and mean age was 61.2±11.5 years. According to demographic and laboratory characteristics, no statistical difference was determined between the groups. Antiplatelet effect of aspirin at 2nd hour were as follows respectively; 402.4 ± 29.3 ARU in aspirin 300mg per day group, 440.4± 36.7 ARU in 100mg 3 times a day group and 418.2 ± 41 ARU in aspirin 100 mg per day group (p = 0.04). All groups' ARU values were increased at 24th hour compared with first 2nd hour measurements but this increase was minimum in 3x100 mg aspirin group. There were no difference in ARU values at 24th hour measurement between groups. No aspirin resistance observed in any of the patients.

Conclusion: Antiplatelet effect of both 100 mg and 300 mg aspirin doses decreased during the day but their efficacy still continued and no difference was detected between the doses. Despite the theoretical advantages of the

use of aspirin in divided doses, our study did not support this.

Key Words: aspirin, aspirin resistance, acute coronary syndrome, platelet function

8. KAYNAKLAR

1. World Health Organization: Fact sheet No 317: *Cardiovascular diseases*.2011http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part 1). *N Engl J Med 1992; 326:242-250.*
3. Grove EL, Kristensen SD. Update on oral antiplatelet therapy: principles, problems and promises. *Future Cardiol 2009; 5:247-258.*
4. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) CollaborativeGroup. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2.ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol 1988; 12: 3-13*.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ 2002; 324:71-86.*
6. Christian W, Jean-Pierre Bassand, Stefan Agewall,Jeroen Bax,Eric Boersma, Hector Bueno. ESC Guidelines for the management of acutecoronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.*European Heart Journal 2011; 32: 2999–3054*
7. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci 1975; 72:3073-3076*.
8. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R et al. Low- dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med 2005; 353:2373-2383*.
9. Cattaneo M. The clinical relevance of response variability to antiplatelet therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:70-75*.
10. Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes.*Thromb Haemost. 2009 ;101:151-156*.

11. Lindemann S, Gawaz M. The active platelet: translation and protein synthesis in an anucleate cell. *Semin Thromb Hemost 2007; 33:144-150*.
12. Grove EL, Hvas AM, Mortensen SB, Larsen SB, Kristensen SD. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost 2011; 9: 185-191*.
13. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, DeLao T, Bergeron AL, Dong JF,KleimanNS. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost 2007; 5:490-496*
14. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart 2004;90:1004–1009*.
15. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA 1999;281: 707–713.*
16. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J 2005;26:18–26.*
17. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation 2001;103:3062–3068.*
18. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.
19. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart 2000;83:361–366.*

20. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart journal 2007;28:1598-1660*
21. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J 2003;24:28–66*.
22. James G White. Platelet Structure. *Platelets. Second ed*. Academic Press/Elsevier. 2007; Chapter 3: 45-74
23. George JN. Platelets. *Lancet 2000; 355:1531-1539*.
24. Italiano JE, Jr., Hartwig JH. Megakaryocyte Development and Platelet Formation. In: Michelson AD, ed. *Platelets. Second ed*. Academic Press/Elsevier; 2007. p. 23-44.
25. Behnke O, Forer A. From megakaryocytes to platelets: platelet morphogenesis takes place in the bloodstream. *Eur J Haematol Suppl 1998; 61:3-23.*
26. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res 1983; 32:443-460.*
27. Briggs C, Kunka S, Hart D et al. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol 2004; 126:93-99.*
28. Ingram M, Coopersmith A. Reticulated platelets following acute blood loss. *Br J Haematol 1969; 17:225-229.*
29. Dale GL, Friese P, Hynes LA et al. Demonstration that thiazole-orange-positive platelets in the dog are less than 24 hours old. *Blood 1995; 85:1822-1825.*

30. Ault KA, Knowles C. In vivo biotinylation demonstrates that reticulated platelets are the youngest platelets in circulation*. Exp Hematol 1995; 23:996-1001.*

31. Guthikonda S, Lev EI, Patel R et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost 2007;5:490-496.*

32. Kieffer N, Guichard J, Farcet JP et al. Biosynthesis of major platelet proteins in human blood platelets. *Eur J Biochem 1987; 164:189-195*.

33. Cesari F, Marcucci R, Caporale R et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost 2008; 99:930-935.*

34. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol 2008; 52:743-749*.

35. Grove EL, Kristensen DS. Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention. *E-journal of Cardiology Practice 2007; 5:1-4*.

36. DeWood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med 1980;303:897-902.*

37. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med 1992; 326:287-291.*

38. Akasaka T, Kubo T, Mizukoshi M et al. Pathophysiology of acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography. *J Cardiol 2010; 56:8-14.*

39. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation 1985; 71:699-708*.

40. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA et al. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation 1986; 73:418-427*.
41. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420:868-874.
42. Kristensen SD, Andersen HR, Falk E. What an interventional cardiologist should know about the pathophysiology of acute myocardial infarction. *Semin Interv Cardiol 1999; 4:11-16*.
43. Holme PA, Orvim U, Hamers MJ et al. Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with a severe stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:646-653.*
44. Storey RF. Biology and pharmacology of the platelet P2Y12 receptor. *Curr Pharm Des 2006; 12:1255-1259*.
45. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF et al. The platelet polymorphism PlA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med 2004; 255:637-644.*
46. Ware JA, Heistad DD. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med 1993; 328:628-635.*
47. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med 1984; 311:1206-1211.*
48. Cox D, Maree AO, Dooley M et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke 2006; 37:2153-2158.*
49. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low- dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest 1982; 69:1366-1372.*
50. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38:97-120.*
51. Patrono C, Ciabattoni G, Pinca E et al. Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B2 production in healthy subjects. *Thromb Res 1980; 17:317-327.*

52. Perneby C, Wallen NH, Rooney C et al. Dose- and time- dependent antiplatelet effects of aspirin. *Thromb Haemost 2006; 95:652-658.*
53. Hedegaard SS, Hvas AM, Grove EL et al. Optical platelet aggregation versus thromboxane metabolites in healthy individuals and patients with stable coronary artery disease after low-dose aspirin administration. *Thromb Res 2009; 124:96-100*.
54. FitzGerald GA. Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. *Am J Cardiol 1991; 68:11B-15B*.
55. Rocca B, Secchiero P, Ciabattoni G et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99:7634-7639.*
56. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation 2000; 101:1206-1218*.
57. Kuster LJ, Frolich JC. Platelet aggregation and thromboxane release induced by arachidonic acid, collagen, ADP and platelet-activating factor following low dose acetylsalicylic acid in man. *Prostaglandins 1986; 32:415-423.*
58. Patrono C, Coller B, FitzGerald GA et al. 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.*
59. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest 1975; 56:624-632*.
60. Moroz LA. Increased blood fibrinolytic activity after aspirin ingestion. *N Engl J Med 1977; 296:525-529.*
61. Ajjan R, Storey RF, Grant PJ. Aspirin resistance and diabetes mellitus. *Diabetologia 2008; 51:385-390*.
62. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood 2006* 109: 2285-2292

63. Agarwal S, Coakley M, Reddy K et al. Quantifying the effect of antiplatelet therapy: a comparison of the platelet function analyzer (PFA-100) and modified thromboelastography (mTEG) with light transmission platelet aggregometry. *Anesthesiology 2006; 105:676-683*.

64. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. Lancet 2009; 373:1849-1860.*

65. 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;25:166-181*.

66. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol 2003; 41:966-968*.

67. Fox KA, Steg PG, Eagle KA et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA 2007; 297:1892-1900.*

68. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation 2007; 115:2196-2207*.

69. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med 2007; 167:1593-1599.*

70. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol 2005; 46:1705-1709.*

71. Born GV, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J Physiol 1963; 168: 178-195.*

72. Steven R. Steinhubl The Verify Now System. *Platelets. 2nd ed.* San Diego: Elsevier/Academic Press; 2007: 509-518.

73. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation 2007; 115: 3156-3164.*

74. Grove EL, Hvas AM, Johnsen HL, Hedegaard SS, Pedersen SB. A comparison of platelet function tests and thromboxane metabolites to evaluate aspirin response in healthy individuals and patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost 2010; 103: 1245-1253*.

75. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet. 2010;376:1233-43.*

76. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke 1993;24:345-350.*

77. Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Platelet function testing in atherothrombotic disease: steps forward in managing resistance to antiplatelet therapy. *Polish Heart Journal 2008; 66*. .

78. Andersen K,Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I.Aspirin non- responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease, *Thromb Res 2002; 108: 37-42*

79. Cipollone F, Ciabattoni G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation 2000; 102: 1007-1013.*

80. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med 2001; 345: 1809-1817.*

81. Zimmermann N, Kurt M, Wenk A, Winter J, Gams E. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27: 606*
82. Perneby C, Wallén NH, Rooney C, Fitzgerald D, Hjemdahl P. Dose- and time-dependent antiplatelet effects of aspirin. *Thromb Haemost 2006; 95: 652-658.*
83. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation 1985; 72: 1177-1184.*
84. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, DeLao T, Bergeron AL, Dong JF, Kleiman NS. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. J Thromb Haemost. 2007;5:490-6.
85. Addad F, Chakroun T, Elalamy I, Abderazek F, Chouchene S, Dridi Z, Gerotziafas GT, Hatmi M, Hassine M, Gamra H. Antiplatelet effect of once- or twice-daily aspirin dosage in stable coronary artery disease patients with diabetes*. Int J Hematol. 2010; 92:296-301*.
86. Spectre G, Arnetz L, Östenson CG, Brismar K, Li N, Hjemdahl P.Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications.*Thromb Haemost.2011 ;106: 491-9*.
87. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, Logeart D, Drouet L, Henry P. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J. 2012 ;164: 600-606*
88. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, Ferreiro JL, Ueno M, Kodali M,Tomasello SD, Capranzano P, Seecheran N, Darlington A, Tello-Montoliu A, Desai B, Bass TA, Angiolillo DJ. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease.*Circ Cardiovasc Interv. 2011;4:180-187*
89. 89-Bozic-Mijovski M, Rakusa M, Stegnar M. Variation in platelet function testing has a major influence on detection of aspirin resistance in healthy subjects. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36: 84-90.

90-Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1829-1843.