

T.C.

İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ EŞLİK
ETTİĞİ İSKEMİK KALP HASTALIĞI OLAN HASTALARDA
ASPİRİN DİRENCİNİN SIKLIĞININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖNDER DEMİRÖZ

TEZ DANIŞMANI

DR. İ. POLAT CANBOLAT

İSTANBUL

KASIM 2016

Teşekkür

Uzmanlık tezimin hayat bulmasında başta rahmetli Prof. Dr. Cemi Demiroğlu olmak üzere,

Prof. Dr. Çavlan Çiftçi, Prof. Dr. Sabri Demircan, Prof. Dr. Nurcan Arat, Prof. Dr. Murat Gülbaran, Prof. Dr. Murat Başkurt, Doç. Dr. Refik Erdim, Doç. Dr. Selen Yurdakul'a, tez danışmanım olan sayın Yard. Doç. Dr. İsmail Polat Canbolat'a ve diğer değerli hocalarım ve meslektaşlarıma,

Destęini benden esirgemeyen eşim Miray Sancaktar Demiröz'e,

Beni destekleyen aileme ve arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

TEZ BEYANNAMESİ

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum ‘‘Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Eşlik Ettiği İskemik Kalp Hastalarında Aspirin Direncinin Sıklığının Belirlenmesi’’ başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Dr. İsmail Polat CANBOLAT‘ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri ve örnekleri kendim topladığımı, analizleri ilgili laboratuarlarda yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 20.11.2016

Önder DEMİRÖZ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	4
KISALTMALAR DİZİNİ	5
ÖZET	7
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ EŞLİK ETTİĞİ İSKEMİK KALP HASTALARINDA ASETİL SALİSİLAT DİRENCİNİN SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI	7
Giriş	7
Amaç	7
Metod.....	8
Sonuç:.....	8
SUMMARY	8
EVALUATION OF THE FREQUENCY OF ACETYL SALICYLIC ACID RESISTANCE IN THE PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE AND COEXISTENT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	8
Introduction	8
Purpose	9
Method.....	9
Result:.....	9
GİRİŞ	9
GENEL BİLGİLER.....	11
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ).....	11
KORONER ARTER HASTALIĞI	15
PATOİZYOLOJİ.....	15
ARAŞİDONİK ASİT METABOLİZMASI	18
PROSTASİKLİNİN ÜRETİMİ.....	19
TROMBOSİT AKTİVASYON VE AGREGASYONU	20
TROMBOSİT ADHEZYONU	20
TROMBOSİT AGREGASYONU.....	21
ASETİL SALİSİLİK ASİT	23
ASA DİRENCİ.....	24
İNFLAMASYONUN ASPİRİN DİRENCİNDEKİ ROLÜ	25
ASPİRİN DİRENCİNİN ÖLÇÜMÜ	26
ÇALIŞMANIN AMACI.....	27
GEREÇ VE YÖNTEM	27
SONUÇLAR	28

DEMOGRAFİK VERİLER	28
LABORATUVAR VERİLERİ.....	29
HASTA GRUBUNDA KOAH EVRELERİNİN DAĞILIMI.....	29
ASA DİRENCİ VE KOAH KARŞILAŞTIRMASI	30
TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR.....	36

KISALTMALAR DİZİNİ

ADP: ADENOSİN DİFOSFAT

AMI: AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ

ASA: ASETİL SALİSİLİK ASİT

COX: SİKLOOKSİJENAZ

CRP: C REAKTİF PROTEİNİ

DAG: DİAÇİL GLİSEROL

eNO: ENDOTELYAL NİTRİK OKSİT

FEV1: FORCED EXPIRATORY VOLUME IN 1 SECOND

FVC: FORCED VITAL CAPACITY

HOPE: HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION

ICAM: İNTERSELÜLER ADHEZYON MOLEKÜLÜ

IL: İNTERLÖKİN

IP3: İNOSİTOL TRİFOSFAT

IPA: IMPEDANCE PLATELET AGGREGOMETRY

İKH: İSKEMİK KALP HASTALIĞI

KAH: KORONER ARTER HASTALIĞI

KOAH: KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

LTA: LIGHT TRANSMISSION AGGREGOMETRY

LTB: LÖKOTRIEN

PFA: PLATELET FUNCTION ANALYZER

PGI2: PROSTASİKLİN

PLA2: FOSFOLİPAZ A2

PLC: FOSFOLİPAZ C

SFT: SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

TNF: TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR

TXA2: TROMBOKSAN A2

VEGF: VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

ÖZET

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ EŞLİK ETTİĞİ İSKEMİK KALP HASTALARINDA ASETİL SALİSİLAT DİRENCİNİN SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Giriş

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) her yıl dünyada 3 milyon kişinin ölümüne sebep olan bir mortalite ve ve morbidite nedenidir. Önümüzdeki 15 yıl içerisinde KOAH sebepli mortalitenin %50 artacağı tahmin edilmektedir. KOAH aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de risk faktörüdür bu hastalıkta mortalitenin %20-50'sinin kardiyovasküler nedeni olduğu gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılmış bir çok popülasyon tabanlı çalışmada sigara kullanımı, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak KOAH'ın kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu birlikteliğin altında akciğer parankiminde düşük düzeyde devamlı inflamasyona bağlı artış gösteren IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α gibi sitokinlerini sistemik dolaşıma "sızıntısı" ve sistemik inflamasyonun arteriyel yatağa verdiği zarar yatmaktadır. Her iki hastalıkta da kronik inflamasyon rol oynamaktadır ve KOAH hastalarında kullanılan sistemik kortikosteroid tedavisi ve statin tedavilerinin kardiyovasküler mortaliteye etkileri araştırılmaktadır. Bunun yanında hiperkoagülabilite, trombosit aktivasyonu, hipoksi ve oksidatif stresin artışı da vardır. İnflamatuvar süreçlerde etkin C reaktif proteini (CRP), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), sürfaktan proteini D, ekspiryumda nitrik oksit (eNO) ve nükleer faktör (NF) $\kappa\beta$ ekspresyonu gibi parametreler KOAH hastalarında bazalde ve akut ataklar sırasında yüksek bulunmuştur. Aspirin direncinin net bir tanımı olmamakla birlikte farmakolojik olarak COX-1'e bağımlı tromboksan üretiminin standart dozda (75-300 mg/gün) asetil salisilat tarafından yetersiz inhibisyonu olarak tanımlanmaktadır. Direncin altında yatan olası mekanizmalar yetersiz biyoyararlanım, ibuprofen, indometazin gibi ajanlar ile COX-1 kanalına bağlanmadaki yarışma, COX-1 sensitivitesinde azalma, bu enzimdeki gen polimorfizmi, aspirinden bağımsız mekanizmalarla trombosit aktivasyonu (ADP, shear stress) ve tromboksan üretiminin COX-1'den COX-2 bağımlı mekanizmaya geçişidir. İnflamatuvar olaylarda aspirin direncinin arttığı bilinmektedir ve bunun altında asetil salisilattan bağımsız olan COX-2 yolağının aktivasyonu yatmaktadır. Asetil salisilat direncini ölçmek için kesin ve direkt bir yöntem olmamakla birlikte trombosit agregasyonunun ölçülmesi üzerinden bakılan Born metoduna dayalı sistemler (PFA-100[®], VerifyNow[®], MultiPlate[®]) kullanılmaktadır. Diğer bir yöntem ise idrarda tromboksan metabolitlerinin (11- β dehidrotromboksan B2) bakılmasıdır (AspirinWorks[®]). Agregasyon ölçüm metodları sıcaklık ve hidrojen iyonu konsantrasyonundan fazlaca etkilendiklerinden idrar metaboliti bakılmasına göre klinik sonuçlarla teknik olarak daha zordur ve sonuçların doğruluğu her zaman söz konusu olamamaktadır. İdrarda tromboksan metabolitlerinin bakılması ise COX-1 enzim aktivitesinin direkt ölçütü olup noninvaziv bir yöntem olması açısından üstündür. İdrar metabolitlerinin ölçülmesi ayrıca trombosit agregasyon yöntemlerine göre klinik sonuçlarla daha anlamlı korelasyon göstermiştir. KOAH hastalarında devam eden inflamasyonun aynı zamanda koroner arter hastalığı olan hastalarda asetil salisilat direncini arttıracığı ve bu hastalarda artmış riskle sonuçlanacağı düşünülmektedir.

Amaç

Araştırmanın birincil amacı iskemik kalp hastalığı (İKH) bulunan KOAH hastalarında asetil salisilat direncinin sıklığının belirlenmesidir.

Metod

Araştırma için İstanbul Bilim Üniversitesi Şişli Florence Nightingale Hastanesi kardiyoloji ve göğüs hastalıkları kliniklerine ayaktan başvuran, bilinen arteriosklerozu (karotis arter hastalığı, koroner arter hastalığı, periferik arteriyel hastalık) olan ve terapötik dozda asetil salisilat (75-300 mg/gün) kullanan hastalardan KOAH'lı olan 100 kişi hasta grubu olarak ve KOAH'lı olmayan 100 hasta kontrol grubu olarak alınmıştır. KOAH tanısı solunum fonksiyon testinde FEV1/FVC'nin beklenenin %70'inin altında veya FEV1 değerinin beklenenin %80'inin altında olmasıyla konulmuştur. Hasta seçimi yaş ve cinsiyet açısından tabakalı örnekleme sonrasında basit rastgele seçim ile yapılmıştır. Daha sonra gruplara alınan hastalar demografik özellikler (kardiyak risk faktörleri, sigara kullanımı ve miktarı, ailede KOAH ve kalp hastalıkları öyküsü, ilaç kullanımı) açısından sorgulanmış, inflamasyon düzeyinin tespiti için alınan kan örneklerinde lökosit düzeylerine bakılmış, asetil salisilat direncinin tespiti için çalışma merkezinde kullanılan Multiplate® yöntemi kullanılmıştır. Hastaların asetil salisilat direncinin üzerinde KOAH ve kronik inflamasyonun etkisi SPSS 13 istatistik programı ile değerlendirilmiştir. Araştırmadan dışlanma kriterleri mevcut romatizmal veya KOAH dışı kronik inflamatuvar hastalık, aktif enfeksiyon, trombositopeni, esansiyel trombositoz varlığı, kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluklarının varlığı, indometazin, ibuprofen, metamizol kullanımı olarak belirlenmiştir.

Sonuç:

Yapılan araştırma sonucunda iskemik kalp hastalığına KOAH'ın eşlik ettiği durumlarda aspirin direncinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir ($p>0,05$).

SUMMARY

EVALUATION OF THE FREQUENCY OF ACETYL SALICYLIC ACID RESISTANCE IN THE PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE AND COEXISTENT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease is a leading cause of mortality and morbidity with 3 million deaths worldwide. It is estimated that mortality caused by COPD will rise 15% in the upcoming 15 years. COPD is also an important risk factor for ischaemic heart disease and it is observed that 20-50% of mortality in this disease is caused by cardiovascular events. In the recent years a lot of studies has shown that COPD is an independent risk factor for cardiovascular diseases even after excluding the effects of cigarette smoking, older age and sex. This coexistence is based on the common inflammatory pathways the two diseases share, such as IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α , which are elevated in this disease. Chronic inflammation plays a role in both conditions and the effects of statins in cardiovascular diseases and steroids in COPD are both popular investigation subjects in this aspect. In addition to these, hypercoagulability, platelet activation, hypoxia and elevated oxidative stress exist in this COPD. Acetyl salicylate resistance is defined as lack of antiplatelet effect despite the use of standart dose acetyl salicylate (75-300 mg/day). Possible mechanisms under this condition are inadequate bioavailability, competition for attachment to the COX-1 channel with agents such as indomethacin, ibuprofen, platelet activation with mechanisms independent of acetyl salicylate (ADP, shear stress) and the shift of thromboxane production from COX-1 to COX-2 isoenzyme. It is known that in inflammatory conditions resistance to acetyl salicylate is increased. There is no definite way

to measure acetyl salicylate resistance but systems that are based on Born method are used to assess platelet aggregation (PFA-100®, VerifyNow®, MultiPlate®). Another method to measure aggregation is looking for thromboxane metabolites(11-β dehidrotromboksan B2) in urine (AspirinWorks®). Ongoing inflammation in COPD is thought to be associated with increased acetyl salicylate resistance which causes cardiovascular events.

Purpose

The aim of this study is to evaluate the frequency of acetyl salicylate resistance in patients with ischaemic heart disease and COPD.

Method

200 patients with ischaemic heart disease, in which COPD is coexistent in 100 patients, were taken in the study. Patients were enrolled from the cardiology and pulmonary medicine polyclinics in Şişli Florence Nightingale Hospital of İstanbul Bilim University. Diagnosis of COPD was made with a FEV1 level less than 70% and FEV1/FVC level less than 80% in pulmonary function test. Patient enrollment was made with simple random recruitment. After that patients were taken into a questionnaire for demographic variables (cardiac risk factors, family history, drug usage), blood samples were taken for acetyl salicylate resistance and leucocyte levels. Multiplate® method was used for the assessment of resistance. The level of association was defined with SPSS v.13 statistics programme. Exclusion criteria were rheumatologic, inflammatory conditions other than COPD and IHD, active infection, thrombocytopenia, essential thrombocytosis, hereditary platelet function abnormalities, use of indomethacin, ibuprofen, metamizole.

Result:

The coexistence of COPD in IHD patients does not lead to a significant increase in acetyl salicylate resistance ($p>0,05$).

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) her yıl dünyada 3 milyon kişinin ölümüne sebep olan bir mortalite ve morbidite nedenidir. Önümüzdeki 15 yıl içerisinde KOAH sebepli mortalitenin %50 artacağı tahmin edilmektedir (1). KOAH'ın farklı ülkelerdeki tahmin edilen prevalansı %3-10 arasında değişmekte olup alevlenmelere bağlı hastane yatışları hastalığın direk maliyetinin %85'ine tekabül etmektedir. KOAH aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de risk faktörüdür ve bu hastalıkta mortalitenin %20-50'sinin kardiyovasküler nedeni olduğu gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılmış bir çok popülasyon tabanlı çalışmada sigara kullanımı, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak KOAH'ın kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu birlikteliğin altında akciğer parankiminde düşük düzeyde devamlı inflamasyona bağlı artış gösteren IL-6,

IL-1 β , IL-8, TNF- α gibi sitokinlerini sistemik dolaşıma “sızıntısı” ve sistemik inflamasyonun arteriyel yatağa verdiği zarar yatmaktadır. Her iki hastalıkta da kronik inflamasyon rol oynamaktadır ve KOAH hastalarında kullanılan sistemik kortikosteroid tedavisi ve statin tedavilerinin kardiyovasküler mortaliteye etkileri araştırılmaktadır. Bunun yanında hiperkoagülabilite, trombosit aktivasyonu, hipoksi ve oksidatif stresin artışı da vardır. İnflamatuvar süreçlerde etkin C reaktif proteini (CRP), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), sürfaktan proteini D, ekspiryumda nitrik oksit (eNO) ve nükleer faktör kapa beta (NF- $\kappa\beta$) ekspresyonu gibi parametreler KOAH hastalarında bazalde ve akut ataklar sırasında yüksek bulunmuştur (2). Aspirin direncinin net bir tanımı olmamakla birlikte farmakolojik olarak COX-1’e bağımlı tromboksan üretiminin standart dozda (75-300 mg/gün) asetil salisilat tarafından yetersiz inhibisyonu olarak tanımlanmaktadır (3). Direncin altında yatan olası mekanizmalar yetersiz biyoyararlanım, ibuprofen, indometazin gibi ajanlar ile COX-1 kanalına bağlanmadaki yarışma, COX-1 sensitivitesinde azalma, bu enzimdeki gen polimorfizmi, aspirinden bağımsız mekanizmalarla trombosit aktivasyonu (ADP, shear stress) ve tromboksan üretiminin COX-1’den COX-2 bağımlı mekanizmaya geçişidir. İnflamatuvar olaylarda aspirin direncinin arttığı bilinmektedir ve bunun altında asetil salisilattan bağımsız olan COX-2 yolağının aktivasyonu yatmaktadır. Asetil salisilat direncini ölçmek için kesin ve direkt bir yöntem olmamakla birlikte trombosit agregasyonunun ölçülmesi üzerinden bakılan Born metoduna dayalı sistemler (PFA-100®, VerifyNow®, MultiPlate®) kullanılmaktadır. Diğer bir yöntem ise idrarda tromboksan metabolitlerinin (11- β dehidrotromboksan B2) bakılmasıdır (AspirinWorks®) (6). Agregasyon ölçüm metodları sıcaklık ve hidrojen iyonu konsantrasyonundan fazlaca etkilendiklerinden idrar metaboliti bakılmasına göre klinik sonuçlarla teknik olarak daha zordur ve sonuçların doğruluğu her zaman söz konusu olamamaktadır. İdrarda tromboksan metabolitlerinin bakılması ise COX-1 enzim aktivitesinin direkt ölçütü olup noninvaziv bir yöntem olması açısından üstündür. İdrar metabolitlerinin ölçülmesi ayrıca trombosit agregasyon yöntemlerine göre klinik sonuçlarla daha anlamlı korelasyon göstermiştir. KOAH hastalarında devam eden inflamasyonun aynı zamanda koroner arter hastalığı olan hastalarda asetil salisilat direncini arttıracığı ve bu hastalarda artmış riskle sonuçlanacağı düşünülmektedir.

Yapılan bu araştırmada kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) eşlik ettiği iskemik kalp hastalığı (İKH) olan hastalarda asetil salisilik asit (ASA) direncinin sıklığının

belirlenmesi, bu sayede gelecekte tedavide yapılacak doz değişikliklerine ışık tutulması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

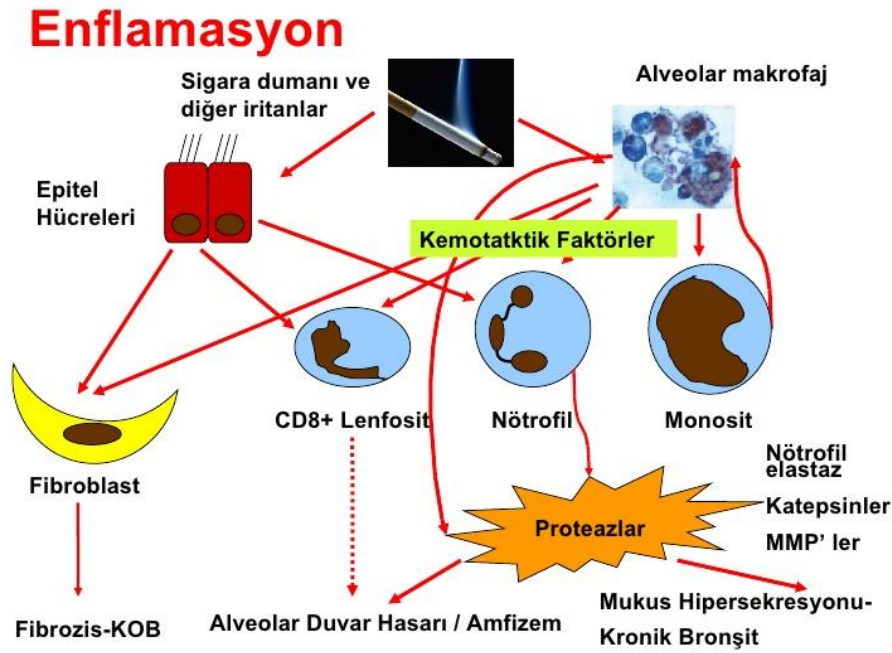
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, amfizem ve kronik bronşite bağlı olarak gelişen, ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. KOAH'ın 1990'da ölümlerin en sık 6. sebebi olduğu ve 2020'li yıllarda bu sıralamada 3. olacağı belirtilmektedir. Geniş çaplı bir araştırma olan Confronting COPD in North America and Europe çalışmasında ileri KOAH'ın yıllık maliyetinin hafif dereceli KOAH'a kıyasla 4-17 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (20). Fonksiyonel olarak hava yolu obstrüksiyonu özellikle FVC1 (zorlu ekspiryumun ilk saniyesinde verilen hava hacmi) azalması ile karakterizedir (10). Hastalığın patofizyolojisinde zararlı gaz ve partiküllere karşı akciğerlerin anormal inflamatuvar cevabı bulunmaktadır. Bu kronik inflamasyon ve doku yıkımı hastalığın kısmen geri dönüşümsüz sürecinin nedenidir ve hastalığı geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu olan astımdan ayıran temel özelliktir.

Hastalığın etiyolojisinde sigara kullanımı (%80-90'ında sorumludur), bina içi tozları, havalandırması kötü ortamlarda uzun süreler bulunmak gibi dış etkenlerin yanı sıra α 1 antitripsin eksikliği, düşük doğum ağırlığı ve genetik yatkınlık gibi hastaya bağlı faktörler de yatmaktadır (10).

Hastalığın kronik inflamatuvar mekanizmalarının (şekil 1) sonucunda hava yolları ve alveollerin yapısal yeniden modellenmesi ile sentrilobüller ya da panlobüller amfizem gelişir. Dokunun fibrozu nedeniyle gaz değişimi yapan yüzey ortadan kalkar ve hastalığın semptomları olan nefes darlığı ve efor kapasitesindeki azalma ortaya çıkar. KOAH'ta inflamasyon makrofajlar, T lenfositleri ve nötrofiller ile bunlarda salınan lökotrien B4 (LTB4), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) başta olmak üzere birçok inflamatuvar mediatör ve nükleer faktör kapa-beta (NF- $\kappa\beta$) aktivasyonu ile gelişir (2-10). Kronik sigara kullanımı, çevresel diğer etmenler veya enfeksiyonlar alveolar makrofajları aktive eder. Aktive olan bu hücrelerde kemokinler salınarak bölgeye nötrofilleri, lenfositleri ve monositleri çeker. Bu faktörlere ek olarak nötrofillerden büyüme faktörleri, elastolitik enzimler ve metalloproteazlar

alveollerde salınarak etki ederler. Proteazlar ve antiproteazların arasındaki dengenin proteazlar lehinde bozulması kronik doku hasarına neden olur. Alveolar makrofajlardan salınan IL-6 ve IL-1 β yalnızca yerel etkiler yapmayıp sistemik dolaşıma karışarak karaciğerden C reaktif proteini (CRP) ve fibrinojen sentezini arttırır. KOAH'ta prognozu etkileyen faktörler arasında FEV1'in düşük olması, akut atakları olan hastalarda daha yüksek seyreden (CRP), VEGF, IL-6 düzeylerinde ve NF- κ β ekspresyonundaki artış bulunmaktadır (2).



Şekil 1. KOAH patogenezi

Sigaranın bırakılması hastalık ilerlemesinin durdurmasına rağmen mukus hipersekresyonu, gelişen yapısal yıkım zemininde oluşan solunum yolu enfeksiyonları ve hava yolu hiperreaktivitesi ısrar etmektedir. Bu durumlar hastalığın etiyolojik faktörlerden bağımsız şekilde ilerlemesine katkı sağlar. Hava yolu ve buna sekonder gelişen sistemik enflamasyon hastalığın patogenezi ve sonuçlarını oluşturan komorbiditelerin esas sebebidir (21).

KOAH tanısında kullanılan temel yöntem spirometredir (solunum fonksiyon testi). Bu inceleme hastalığın tanısı, hava akımı obstrüksiyonunun derecesinin belirlenmesi ve hastalık gelişiminin izlenmesinde kullanılır (23). Koah tanısı için kullanılan parametre FEV1(ekspiryumun ilk saniyesindeki verilen hava hacminin FVC'ye (zorlu ekspiryumdaki

total verilen hava miktarı) oranının %70'ten az olmasıdır. Bu değer ilerleyen yaşla birlikte fizyolojik azalma göstereceğinden ileri yaşlarda KOAH tanısı koyulurken bireysel değerlendirme ön plana alınmalıdır. FEV1 değerinin yaşa ve cinsiyete göre beklenen değeri ise hastalığın şiddetinin sınıflanmasına fayda sağlar. Sınıflandırma tablo-1 'de gösterilmiştir.

Evre	Spirometre
Evre 1 (Hafif)	$\%70 \geq \text{FEV1}/\text{FVC}$ $\text{FEV1} \geq \%80$ beklenenin
Evre 2 (Orta)	$\%70 \geq \text{FEV1}/\text{FVC}$ $\%80 \geq \text{FEV1} \geq \%50$ beklenenin
Evre 3 (Ağır)	$\%70 \geq \text{FEV1}/\text{FVC}$ $\%50 \geq \text{FEV1} \geq \%30$ beklenenin
Evre 4 (Çok ağır)	$\%70 \geq \text{FEV1}/\text{FVC}$ $\%30 \geq \text{FEV1}$ beklenenin
Tablo-1: KOAH'ın spirometrik sınıflandırması	

Hastalığın komorbiditeleri arasında iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği), metabolik sendrom, diyabetes mellitus (DM), osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apnesi sendromu, depresyon ve glokom bulunmaktadır (23).

KOAH'ta gidişatı etkileyen en önemli özellik alevlenmelerdir. KOAH alevlenmesi, hastalığın doğal seyri esnasında günlük olağan değişimlerin ötesinde nefes darlığı, öksürük, ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin akut olaylar olarak tanımlanmaktadır (23). Bu alevlenmelerin %50-70'inden trakeobronşiyal enfeksiyonlar, %10'undan hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte %30'unun etiyojisi bilinmemektedir. Alevlenme inflamatuvar komponentin arttığı bir akut olaydır.

KOAH tedavisinde dört bileşenli bir tedavi yaklaşımı önerilmektedir: Hasta eğitimi, risk faktörlerinin azaltılması (işyeri ortamında maruziyetten kaçınılması, sigaranın

birakılması, iç ve dış ortam kirliliğine maruziyetin azaltılması, egzersiz, yıllık influenza aşılımaları, 65 yaş üstü ve FEV1<%40 olan hastalarda yıllık pnömokok aşılımaları), stabil KOAH tedavisi (bronkodilatörler, inhaler kortikosteroid tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, uzun süreli oksijen tedavisi, evde mekanik ventilasyon), alevlenmelerin tedavisi (antibiyoterapide değişiklik ve diğer müdahaleler).

Farmakoterapide bronkodilatasyon amacıyla antikolinergikler, β -2 agonistleri ve teofilin kullanılır.

KOAH'ın iskemik kalp hastalığı (İKH) olan hastalardaki prevalansı normal popülasyona göre artmış olup %12-34 arasındadır (2). Yapılan bir araştırmada akut miyokard enfarktüsü (AMI) ile başvuran hastalarda %11,4 KOAH sıklığı tespit edilmiştir (11). KOAH ile İKH arasındaki ilişki artmış oksidatif stres, KOAH'ı olmayan popülasyona göre artmış kan basıncı, arteriyel sertlik, artmış trombosit aktivasyon ve agregasyonu ile sempatik fazla aktivite zemininde gelişmektedir (5-12). Bu mekanizmalara ek olarak tanımlanan bir diğeri ise sürfaktan protein-D'dir. Yapılan bir çalışmada düşük düzeyli kronik inflamasyonda artan bu protein aynı zamanda vasküler endotel hücrelerden de salınmakta olup proaterojenik etkileri laboratuvar ortamında tespit edilmiştir (13). KOAH'ta sürekli düşük düzey inflamasyon mevcuttur ve bu durum kardiyovasküler risk faktörü olmasındaki başlıca etkidir. Kronik inflamasyon aterosklerotik plak oluşumu ve ruptürü üzerinde rol oynamaktadır. Endotel hücrelerinin normalde sahip olmadıkları lökosit adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmalarının plak reaksiyonunu tetikleyen mekanizma olduğu düşünülmektedir. Sin DD ve ark.'nın 2001'de yaptığı bir çalışmada 65 yaş üzeri KOAH'ı olan hastalarda BT ile ölçülen koroner arter kalsiyum skorları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca KOAH'ı olan kişilerde artmış CRP düzeyleri kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (5)

KOAH'ta artmış trombosit aktivasyon ve agregasyonu artmış İKH sıklığının önemli bir nedenidir. Bu aktivasyon ile ilişkili yapılmış bir çalışmada idrarda 11-dehidrotromboksan-B2'nin KOAH hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (14). Bu bulgu, KOAH hastalarında trombositlerde tromboksan sentezinin arttığı yönünde yorumlanmıştır. Araşidonik asit metabolizmasının tromboksan sentezine yönelmesi KOAH hastalarında artmış kardiyovasküler yükün önemli bir mekanizması olup tarafımızca yapılmakta olan tezin temel dayanağıdır.

KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arterlerde vasospazm, miyokardın oksijen talebi ile koroner sunum arasındaki dengesizlikler gibi diğer nedenlerden kaynaklanabilse de en büyük sebebi koroner arterlerde aterosklerotik plak oluşumu olup stabil koroner arter hastalığı, anstabil angina pectoris, NSTEMI veya STEMI skalasında klinik sendromlar ile presente olabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastane başvuru kayıtlarına göre hastalığın acil başvuru sebebi olan sonucu olan akut koroner sendromların yıllık insidansı 1/80-1/170 arasında değişmektedir (17)

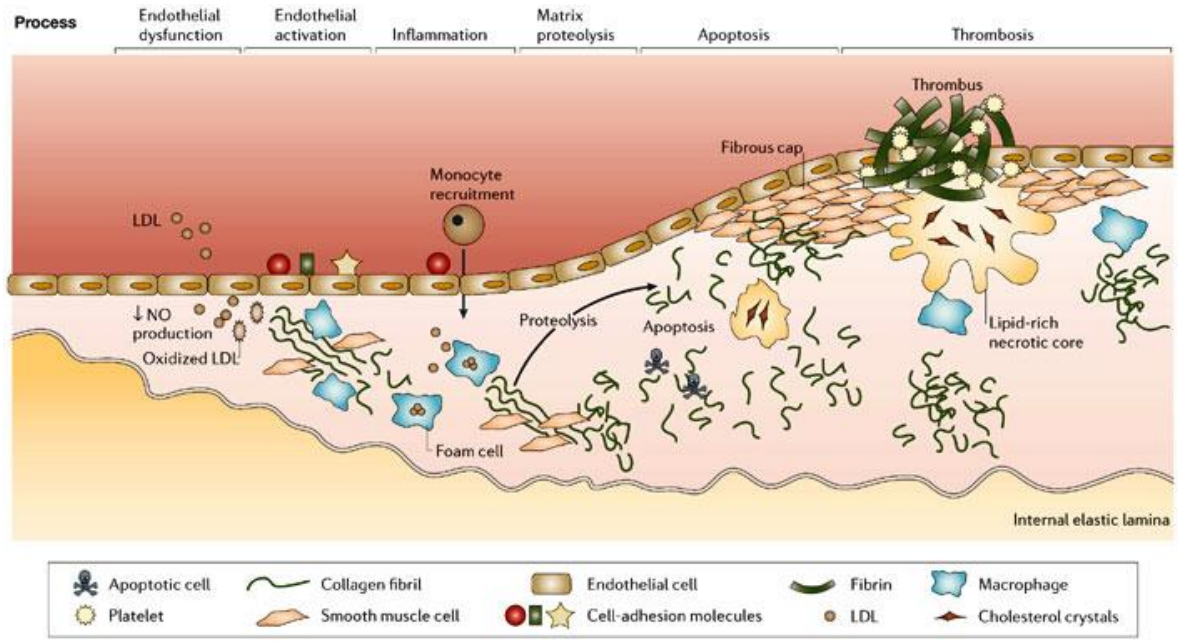
PATOFİZYOLOJİ

Koroner arter hastalığının en sık sebebi ateroskleroz olarak görülmektedir (17). Aterosklerotik, orta büyüklükteki ya da büyük arterlerin temelde lipid birikimi ile tetiklenen, kronik, immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır. Hayatı tehdit eden KAH sonuçlarından olan akut koroner sendromlar (AKS) genellikle aterosklerotik bir plağın ruptürü ya da erozyonu sonucunda üzerine yerleşen bir trombus sonucunda gerçekleşirler.

Ateroskleroz hayatın erken aşamalarında başlar ve zamanla ilerleme gösterir. Risk faktörlerinin fazlalığı (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, ailede KAH öyküsü,...) aterosklerotik plak oluşumu ve evrimini hızlandırmaktadır. Aterosklerozun gelişiminde inflamasyonun büyük bir rolü vardır. Ateroskleroz gelişimi çevresel ve genetik faktörlerin birleşimi ile olur. Sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet mellitus gibi risk faktörleri devam etmesine izin verildiklerinde süregelen bir inflamatuvar yanıt oluştururlar ve endotelial sinyal mekanizmalarını tetiklerler. PROVE IT çalışmasında aterosklerotik risk faktörü sayısı arttıkça yüksek duyarlılıklı CRP miktarının da arttığı belirtilmiştir (27).

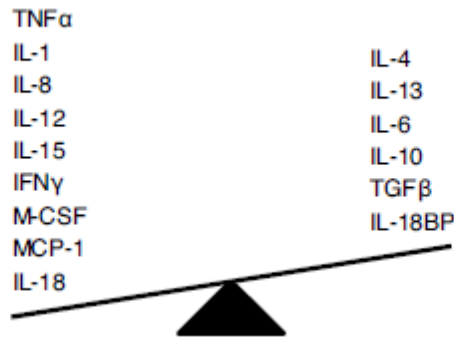
Aterosklerotik bir plağın akut koroner sendroma sebep olma potansiyeli, içerisinde mevcut bulunan inflamasyona bağlı bulunmaktadır. Aterosklerotik ve takibindeki protrombotik süreçte başlangıç endotel üzerinde olmaktadır. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotelden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (VEGF, TGFb, FGF), sitokinler (IL-1, TNF-a, M-CSF, GM-CSF) salınır (18). Risk faktörlerinin devamlılığı ile bu adhezyon molekülleri monosit ve T lenfositlerin adhezyon ve subintimal bölgeye diapedezine sebep olup aterosklerotik plağın temelini oluşturur. Bu aktivite için monosit kemoatraktan proteini-1 (MCP-1) gereklidir. Transgenik olarak bu genin

ürünü üretemeyen deney hayvanlarında aterosklerotik lipid birikiminin hiç gözlenmediği bildirilmiştir (27). Bölgeye gelen T lenfositlerinin bir fonksiyonu da bölgesel makrofajlardan sitokin, metalloproteinaz ve kollajen üretimini uyarmaktır(18-27). Ayrıca kandaki monositlerin bir fonksiyonu olan toll like receptor (TLR) aracılığıyla okside LDL'yi hücre içine alma fonksiyonu, aynı zamanda NF-kappa-B transkripsiyon faktörünün ekspresyonunun artışı yoluyla artmış diapedez ile birlikte kolesterol açısından zengin köpük hücresi oluşumunu tetiklemektedir. İnflamatuvar hücrelerin plak içerisindeki oranının artması plak destabilizasyonu ve erozyon/ruptürü ile sonuçlanabilmektedir. Plak içerisindeki mekanizmaya ek olarak trombosit agregasyonuna bağlı endotelial disfonksiyon, trombin ve endotelin-1 salınımına neden olmakta ve paradoksik vasokonstriksiyonla sonuçlanmaktadır. Son olarak, endojen nitrik oksit, prostasiklin, protein C/S, doku plasminojen aktivatörü ve plak komponentlerinden salınan protrombotik faktörler olan doku faktörü ile apoptotik mikropartiküller arasındaki dengesizlikler inflamatuvar/trombotik süreçte rol oynamaktadır (17). Bu dengenin protrombotik yönde bozulmasının altında uzun vadeli oksidatif stres yatmaktadır. Örneğin okside LDL gibi proenflamatuvar risk faktörleri IL-1 ve TNF- α üretimini arttırmaktadır. Yakın zamanda plazmadaki inflamatuvar markerların (CRP, serum amiloid A proteini, fibrinojen) koroner arter hastalığında risk derecelendirilmesi amacıyla kullanımı yönünde yoğun çalışmalar mevcuttur. Aterosklerotik süreçte yükseldiği bilinen akut faz reaktanları CRP, fibrinojen, faktör 7, PAI-1, tPA, lipoprotein a'dır (27). Koroner plak gelişimi şekil 2'de özetlenmiştir.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics

Şekil 2. Aterosklerotik Plağın Oluşumu



Şekil 3. Aterosklerozda Rol Oynayan İnflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokinler

Koroner arter hastalığına sahip bireylerin instabilite olasılıkları aterosklerotik plakların labil (ruptür/erozyona açık-inflamatuvar aktivitesi yüksek) oluşuna bağlıdır. Hayat boyu var olan koroner plakların yalnızca küçük bir kısmı AKS ile komplike olarak hayatı tehdit etmektedir (17).

Aterosklerotik bir plak, içerisinde fibroblastlar ve makrofajlar bulunan fibröz bir kapsülün altında yer alan lipid açısından zengin bir merkezden meydana gelir. Labil plağın özelliği fibröz kapsülün ince ve inflamatuvar hücre sayısının yüksek olması olarak özetlenebilir.

Tokgözoğlu'nun 2009 tarihli makalesinde aterosklerozun antienflamatuvar tedavisinden bahsedilmektedir. Buna göre tedavi süreci inflamasyon risk faktörlerinin tedavisi ve inflamasyonun doğrudan tedavisi olarak ikiye ayrılır. Risk faktörlerine yönelik tedavi egzersiz, doymuş yağdan fakir bir beslenme biçimi, sigaranın bırakılmasını kapsar. Obez kişilerde IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (27). Statin kullanımının lipid düşürücü etkinliğinin yanı sıra pleiotrofik (antienflamatuvar) etkinliğinin olduğu bilinmektedir. Bu şekilde endotel fonksiyonunu iyileştirir ve oksidatif stresi azaltır. İmmünolojik aktivasyonu azalttığı için plak stabilizasyonu üzerinde rol oynar ve ek olarak platelet agregasyonunu azaltır. PROVE IT ve CARE çalışmalarının alt grup analizlerinde CRP düzeyi yüksek hasta gruplarının statin tedavisinden en yüksek faydayı gördüğü saptanmıştır. JUPITER çalışmasında LDL düzeyi normal ancak CRP düzeyi yüksek hastalarda statin tedavisinin akut koroner sendrom olaylarını azaltıyor olması koroner arter hastalığında kardiyak olayların engellenmesinde inflamasyon kontrolünün ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Koroner arter hastalığında asetil salisilik asit kullanımının antiplatelet etkinliğinin yanı sıra antienflamatuvar etkinliğinin de akut koroner sendromların engellenmesi üzerinde rol oynadığı belirtilmiştir. Physicians Health Study çalışmasında en yüksek CRP düzeyine sahip olan hasta kolunda aspirin ile en yüksek fayda sağlanmıştır. Steroidlerin ise bir yararı gösterilememiştir (27).

ARAŞIDONİK ASİT METABOLİZMASI

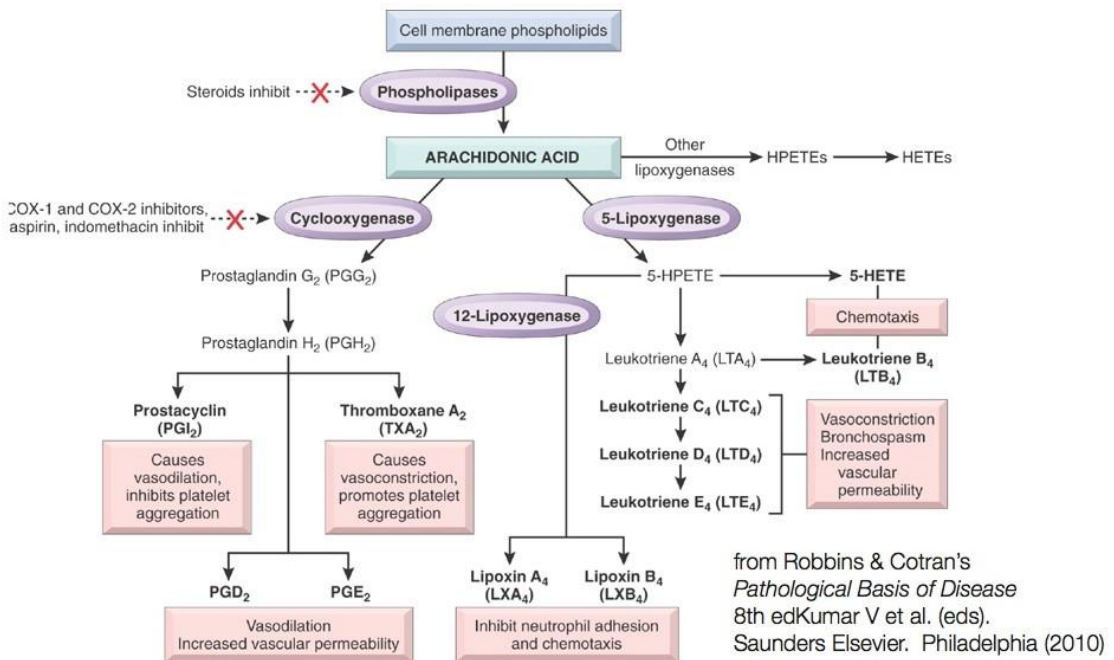
İnflamasyonun mekanizmalarından biri olan araşidonik asit metabolizması, hücre zarında bulunan fosfolipidlerin fosfolipaz A2 (PLA2) ile araşidonik asite çevrilmesiyle başlayan bir sentez zinciridir. Bu reaksiyonun son ürünleri karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikosanoidler olan prostaglandinlerdir. Prostaglandinler siklopentan halkasının durumuna göre E,F,D,A,B,C gi gruplara ayrılırlar. Araşidonik asit metabolizması kardiyovasküler sistem açısından önemli olan iki son ürün ortaya çıkarır: Prostaglandin (PGI2) ve tromboksan A2 (TXA2) (Şekil 4). Prostaglandinin diğer prostaglandinlerden farkı, alifatik zincirin içerisindeki standart siklopentan halkasına ek olarak C6-C9 arasında ikinci bir halka içermesidir. Bu prostaglandini monosiklik yapıdan ayırır.

Prostasiklinin başka bir farkı diğer prostaglandinlerden farklı olarak endotelde daha fazla bulunmasıdır.

PROSTASİKLİNİN ÜRETİMİ

Prostaglandin metabolizması fosfolipaz A2 tarafından membran fosfolipidlerinden araşidonik asit üretilmesi ile başlar. Bu hız kısıtlayıcı basamaktır. Sonrasında siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) üretilen serbest yağ asitlerini siklik endoperoksitlere oksitlerler. COX-1'in COX-2'den farkı yapısal olması sebebiyle üretildiği hücrelerde sürekli olarak var olmasıdır. Vücutta bulunan temel COX formu COX-1'dir. Bu basamaktan sonra siklik endoperoksitlerin prostanoid ürünlerine dönüşümü gerçekleşir. Prostasiklin sentaz enzimi prostaglandin H₂'yi PGI₂'ye (prostasiklin) dönüştürür. Stabil olmayan PGI₂ enzimatik olmayan bir hidrolizle hızlıca 6-keto-PGF₂α'ya dönüştürülür. Bu metabolit prostasikline kıyasla daha stabil olmasına rağmen onun etkilerini ya çok zayıf gösteren ya da hiç göstermeyen bir formdur.

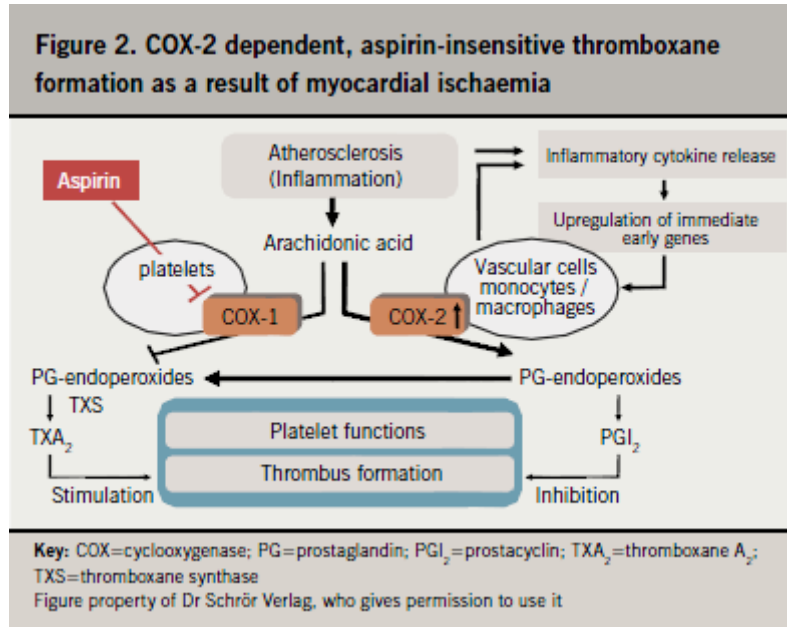
Arachidonic acid metabolites and inflammation



Şekil 4. Araşidonik asit metabolizması

Araşidonik asit metabolizmasının ürünlerinden olan prostasiklin, vasodilatasyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve ağrı duyusunu uyarırken tromboksan A2

vasokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu artırma fonksiyonlarını yürütür. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) siklooksijenaz enzimlerini (COX-1 ve COX-2) inhibe ederek fonksiyonlarını gösterirler. İlaçların etkileri hangi COX izoenziminin inhibe edildiğine bağlı olarak farklılık göstermektedir (3). (Şekil 5).



Şekil 5. Asetil salisilatın prostaglandin metabolizmasındaki yeri

Asetil salisilik asit (ASA) spesifik olarak COX-1 izoenzimini inhibe ederek tromboksan A₂ üretimini engellemektedir.

TROMBOSİT AKTİVASYON VE AGREGASYONU

TROMBOSİT ADHEZYONU

Fizyolojik şartlar altında trombositler dolaşımında vasküler duvarlara yakın seyahat ederler ancak endotel ile interaksyonları yoktur. Endotel devamlılığı bir hasar sonucunda ortadan kalktığında ve altta yatan subendotelyal matriks açığa çıktığında defekti kapatmak için koordinasyonlu bir takım olaylar başlar.

Trombosit adhezyonunu başlatan olay von Willebrand faktörü (vWF) ile trombosit üzerindeki glikoprotein Ib-IX-V (gp Ib-IX-V) kompleksinin interaksyonudur. vWF endotel hasarı sonucunda endotel hücrelerinin içerisindeki Weibel-Palade cisimciklerinin içinden salınır. Bu interaksiyon özellikle düşük shear rate durumunda (duvar hasarına bağlı

vasokonstriksiyon ve kan akımında azalma) predominant hale gelir. Bu aktivite platelet adhezyonunda esastır.

Endotel hasarında ortaya çıkan subendotelial kollajen platelet üzerindeki kollajen reseptörü (gpVI ve $\alpha 2\beta 1$) ile kenetlenir, bu reaksiyon daha önce bahsedilen gpIb-vWF interaksiyonu ile sağlanır. vWF kenetlenmesi $\alpha 2\beta 1$ reseptörünün α alt ünitesinde konformasyon değişikliğine sebep olur ve kollajen afinitesini artırır. Trombositin subendotelial kollajene tutunmasını sağlayan diğer subendotelial komponentler plateletlerde bulunan integrinler ($\alpha IIb\beta 3$) ve subendotelde bulunan laminin, trombospondin, fibronektin ve vitronektindir. Adhezyon mekanizmasını bloke eden endojen maddeler nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI₂), ekto-adenozin difosfataz (ADPaz) ve endotelial yüzey tabakasıdır.

Endotel hasarı olmadığı takdirde subendotel açığa çıkmaz ancak platelet-endotel interaksiyonuna sebep olan mekanizmalarda mevcuttur. Subendotel açığa çıkmadan inflamatuvar durumlarda bu interaksiyon gerçekleşebilir. Bu durumlar endojen intravasküler adhezyon engelleme mekanizmalarının yetersiz kalması ya da endotelden adhezyon moleküllerinin salınması ile gerçekleşir. İnflamatuvar süreçlerde lökosit adhezyonu, lökosit-platelet adhezyonu olarak gerçekleşir. Bu süreçler, iskemi/reperfüzyon hasarı, endotoksin maruziyeti, orak hücreli anemi, hiperkolesterolemi durumlarında ortaya çıkar. İnflamatuvar durumlarda endotel hücrelerindeki Weibel-Palade cisimlerinden P-selektin salınımı olur. Endotel yüzeyine yerleşen P-selektin gpIb kompleksine tutunur. Orak hücreli anemi ve endotoksemide temel adhezyon mekanizması budur. Bazı inflamatuvar mekanizmalarda platelet adhezyonu büyük oranda lökosit adhezyonuna bağımlıdır (iskemi-reperfüzyon hasarı, hiperkolesterolemi, korneal hasar). Endotelial vWF de yine Weibel Palade cisimlerinde bulunur ve P-selektin salınımına benzer uyarılarla salınır. Plazmadaki vWF'e göre daha büyük ve adheziv olan bu yeni molekül (ultralarge-ULvWF) P-selektin ile yüzeye tutunur ve platelet üzerindeki gpIb kompleksinin tutunmasını sağlar.

GpIb kompleksinin aktivitesi dışında gpIIb/IIIa-fibrinojen interaksiyonu ve fibrinojenin endotele interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile tutunması da etkin rol oynar.

TROMBOSİT AGREGASYONU

Trombosit agregasyonu trombositlerin birbirlerine yapışması ile gerçekleşir. Trombositler adhezyonu takiben hasarın olduğu lokalizasyonda adenozin difosfat (ADP) ve

kollajen gibi bir takım agonistler tarafından aktive edilirler. Bunlar gibi dış uyarıcıların trombositler üzerindeki reseptörlere bağlanmaları sonucunda trombositlerde intrasitoplazmik kalsiyum iyonu konsantrasyonunda artış olur. Bu kalsiyum artışı intraselüler depolardan salınım ve plazma membranı yoluyla dışarıdan giriş sonucunda gerçekleşir. Trombosit agregasyonunun uyarılmasını yapan endojen maddelerden bazıları şunlardır:

G Proteini ile Etki Göstererek Fosfolipaz C β Aktivasyonu Yapanlar:

ADP, tromboksan A2 (TXA2), trombin.

Non Reseptör Tirozin Kinaz ile Etki Göstererek Fosfolipaz C γ Aktivasyonu Yapanlar:

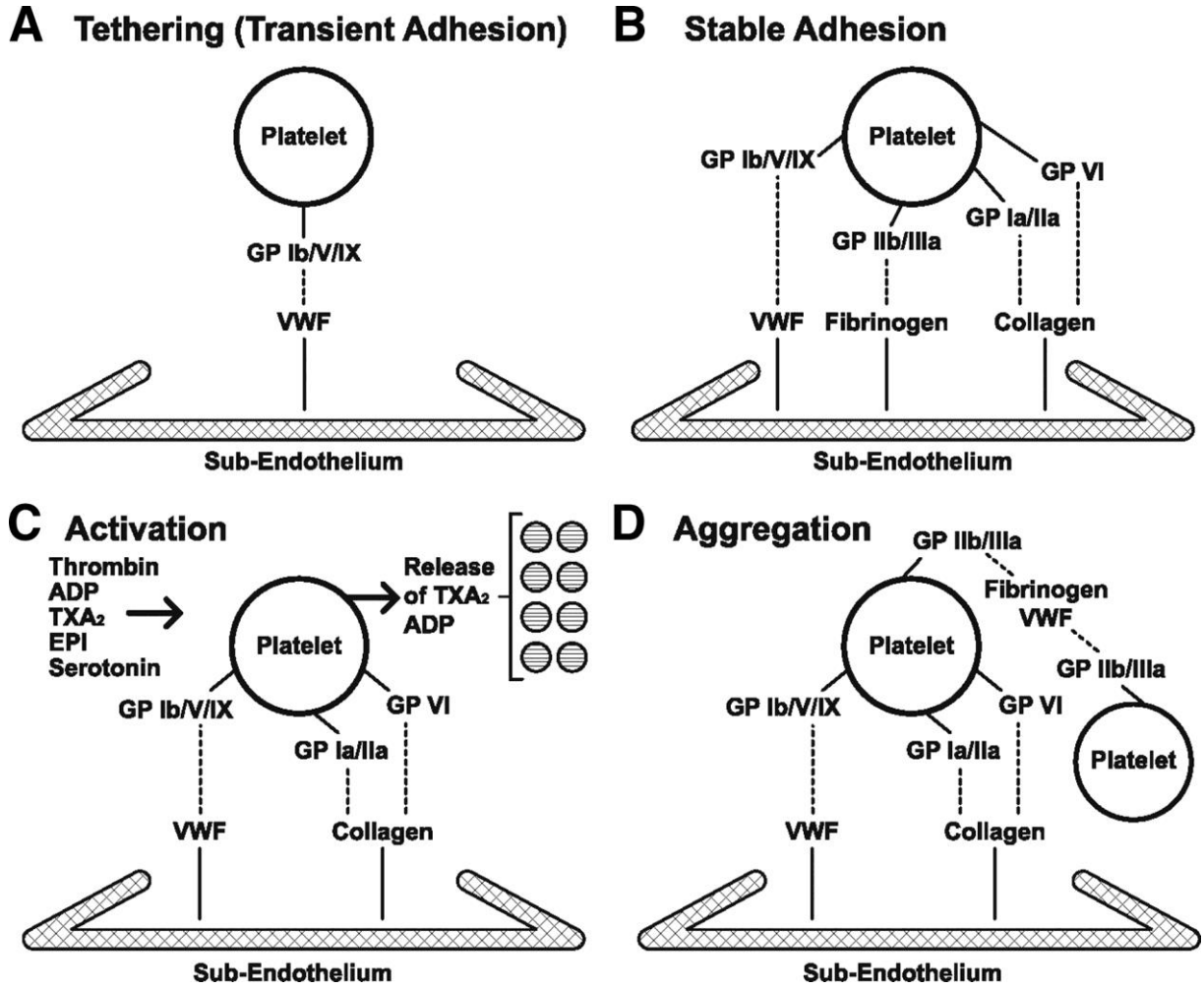
Kollajen.

Her iki yolak da sonuçta diaçilgliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP3) üretimi ile sonuçlanır. Bu ikincil mesajıcılardan DAG kalsiyumun plazma membranından geçişini sağlarken IP3 intrasitoplazmik depolardan sitoplazmaya salınımını sağlar.

Bu kalsiyum artışı plateletin yapısal ve fonksiyonel olarak değişimine sebep olur. Platelet disk şeklinden küçük bir küre şekline geçiş yapar. Granüller merkeze toplanır ve içeriklerini kanaliküler sisteme boşaltırlar. Bu da içeriğin sonuçta hücre içine boşaltılması ile sonuçlanır. Sitoplazmada kalsiyum artışı fosfolipaz A2 uyarımına sebep olur ve araşidonik asit metabolizması sonucunda tromboksan A2 üretimi gerçekleşir. TXA2 plateletlerin potent bir aktivatörü olup şekil değişikliğinin mikrotübül ve aktin filamentlerinin rekonfigurasyonu ile sabitlenmesini sağlar. Sonuçta trombositler morfolojik olarak agregat oluşturabilecek yapıyı kazanırlar.

Platelet agregasyonundaki temel adhezyon molekülü gpIIb/IIIa'dır. Bu integrin hem α granüllerinde hem de plazma membranında yüksek miktarda bulunur. Her türlü platelet aktivasyonu bu proteinde konformasyonel değişikliklere sebep olur ve fibrinojene afiniteyi artırır. Bu aktivite henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Fibrinojen iki platelet ve iki gpIIb/IIIa arasında bağ oluşturur ve agregasyonu sağlar. Aktive plateletler diğer plateletleri aktive ederek hemostaz tıkaçının büyümesini sağlar. Bunu α granüllerinde depoladıkları serotonin ve ADP ile ve de novo üretimle elde ettikleri TXA2 ile sağlarlar.

Trombosit adhezyon ve agregasyonu şekil-6'da özetlenmiştir.



Şekil-6: Trombosit Adhezyon ve Aktivasyonu İçin Reseptör ve Ligandlar

ASETİL SALİSİLİK ASİT

Aspirin (asetil salisilik asit), 50 yılı aşkın bir süredir kullanılmakta olan ucuz ve etkili bir antiplatelet ajandır. Yakın zamana kadar piyasada bulunan tek antiplatelet ajan olup yakın zamanda yanına daha yeni ve etkili ajanlar eklenmiştir. Yine de belirli klinik durumlar (geçirilmiş MI, stent implantasyonu) dışında monoterapide ilk tercih edilen ilaç olmaya devam etmektedir (15).

Aspirin mide ve duodenumdan absorbe edilir ve serbest asetil gruplarını salmak üzere hidrolize edilir. Bu asetil grupları COX enzimlerini 529 numaralı serin bölgelerinden asetilasyona uğratar ve bu sayede geri dönüşümsüz COX enzim inhibisyonuna neden olur. Sonuç olarak araşidonik asitten prostaglandin G₂'ye, dolayısıyla TXA₂'ye dönüşüm bloke edilir. Nükleusu olmayan trombositler yeni COX enzimi sentezleyemeyecekleri için trombosit fonksiyonu 7-10 gün (yaşam süreleri boyunca) bloke edilmiş olur. Aspirinin yarı ömrü 20

dk'dır. Oral 81 mg'lık uygulama ile 15-30 dk içinde etkinlik sağlanır. 100 mg'lık oral ASA uygulaması ile hem kardiyovasküler hastalığı olan popülasyonda hem de normal hastaliksız popülasyonda etkili trombosit agregasyon inhibisyonu sağlanır. En az 4-7 günlük trombosit fonksiyon inhibisyonuna rağmen kemik iliğinin fonksiyonel trombosit üretme aktivitesi sebebiyle 24-48 saat sonra kanama zamanı normale döner (15).

Trombositler üzerindeki bu etkilerine rağmen aspirin vasküler endoteldeki COX inhibisyonu prostasiklin üretimini de engellediği için vasodilasyon ve trombositin inhibe edici etkileri kısmen bloke etmektedir. Trombosit selektif ajan üretim denemeleri henüz klinik uygulamaya geçecek olgunluğa ulaşmamıştır.

Klinik uygulamada hekimin karşısına çıkan bir sorun aspirin direncidir.

ASA DİRENCİ

ASA direncinin evrensel olarak kabul görmüş kesin bir tanımı olmamakla birlikte, standart dozlarda (75-300 mg/gün) uygulandığında COX-1 kontrollü tromboksan üretiminin yeterince engellenmemesi ve trombosit agregasyonunun bloke edilememesi olarak tanımlanabilir (3). Aspirin direncinin toplumdaki insidansı çeşitlilik göstermektedir. Gum PA ve ark.'nın 2001'de yaptığı prevalans çalışmasında çalışmaya alınan 325 hastanın %9,5'unda aspirin rezistansı gözlemlendiği belirtilmektedir. Direnç üzerinde ırk, DM varlığı, trombosit sayısı, renal veya hepatik hastalığın etkisinin olmadığı, kadınlarda ise direncin daha fazla olduğu belirtilmektedir (22). Bu çalışmada ayrıca 65,7 ve 61,3 yaş ortalamaları karşılaştırıldığında aspirin rezistansının yaşlı olan grupta daha fazla olduğu görülmüştür. Fatih U. Ve ark.'nın 2015'te yayınlanan bir çalışmasında ise PTCA uygulanan 207 hastada aspirin direnci bakılmış, %18,8 oranında aspirin direnci bulunmuştur. Çok değişkenli analizde aspirin direnci üzerinde ARB kullanımı ve trombosit sayısı aspirin direnci üzerinde etkili bulunmamıştır (21). Aspirin direncine etki eden faktörlerin araştırıldığı bir diğer çalışmada statin kullanımının aspirin direncinin bağımsız bir risk faktörü olduğu, ACE inhibitörü kullanan hastalarda ise aspirin direncinin daha az görüldüğü söylenmiştir (26). Laboratuvar direnci, aspirinin trombosit fonksiyonunu laboratuvar testlerinde inhibe etmekteki "in vitro" yetersizliği, klinik direnç ise terapötik dozda aspirin kullanan bir kişinin trombotik kardiyovasküler olay rekürrensini olması olarak tanımlanmaktadır.

İLAÇLA İLİŞKİLİ
<i>Farmakokinetik</i>
-Yetersiz biyoyararlanım -COX-1 kanalına NSAID'ler sebebiyle aspirinin bağlanması engellenmesi (ibuprofen, indometazin, piroller) (yarışmalı inhibisyon)
<i>Farmakodinamik</i>
-COX-1'in aspirin duyarlılığının düşük olması (CABG) -COX-1 gen polimorfizmi (A842G/C50T)
HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ
-Trombosit hiperreaktivitesi -Aspirine duyarlı olmayan mekanizmalar ile trombosit uyarımı (ADP, shear stres,...) -COX-2 bağımlı olarak trombosit uyarımı sonucunda tromboksan üretimi -Isoprostanlar ile trombositlerin sensitize edilmesi
Tablo-2: Aspirin direncinin etiyojisi

Aspirin direncinin nedenleri çeşitlilik göstermekte olup kabaca ilaçla ilişkili veya hastalıkla ilişkili sebepler olarak ikiye ayrılabilir. Direnç etiyojisinin sınıflanması tablo-2'de gösterilmektedir.

İNFLAMASYONUN ASPİRİN DİRENCİNDEKİ ROLÜ

Ateroskleroz yıllardır inflamatuvar bir patoloji olarak görülmektedir ve bu durumda COX-2 ve prostaglandinler de dahil olmak üzere bazı inflamatuvar gen ürünlerinin ekspresyon artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3).

Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışmasında üriner tromboksan metaboliti olan 11-dehidrotromboksan B2'nin inflamatuvar durumlar olan kronik romatizmal hastalıklar, kalp ve böbrek yetmezliği durumlarında arttığı ve total platelet COX-1'inden bağımsız olan tromboksan üretimini yansıtabileceği görülmüştür. Bu klinik durumlarda COX-2 ekspresyonunun artışına bağlı olarak prostaglandin endoperoksit üretiminin aspirinin etki edemeyeceği bir yoldan devam edebileceği düşünülmüştür (3-16). Bu durumda, örneğin KOAH gibi düşük düzeyli kronik inflamatuvar hastalıklarda aspirin direncinin daha sık

olabileceği ve bunun da özellikle KOAH'a sık eşlik eden bir hastalık olan İKH'da aspirin tedavisinin etkinliğini bozabileceği düşünülmektedir.

ASPIRİN DİRENCİNİN ÖLÇÜMÜ

Trombositten zengin plazmada aspirin ya da klopidogrel uygulandıktan sonra araşidonik asit ya da ADP'ye trombosit reaktivitesini ölçen light transmission aggregometry (LTA) standart yaklaşımdır. Son yıllarda tam kandan çalışmayı olanaklı kılan daha pratik yöntemler olan Platelet Function Analyzer (PFA-100, Dade-Behring, Marburg, Almanya), VerifyNow system (Accumetrics, San Diego, CA) ve diğer bazı sistemler piyasaya sunulmuştur. En son sunulan yöntemlerden biri de, yeni bir cihaz kullanarak tam kanda impedans platelet aggregometry (IPA) yöntemini kullanarak trombosit agregasyonunu ölçen Multiplate sistemidir (Dynabyte, Munich, Germany).

Multiplate yönteminde kanın önceden hazırlanması gerekmemekte, bu sayede daha fizyolojik ortamda ölçüm yapılabilmekte ve kullanıma hazır tek kullanımlık test hücrelerine ek olarak önceden hazırlanmış 2 sensörü ile hızlı sonuç elde edilebilmektedir.

2009 yılında yapılan bir çalışmada Multiplate sisteminin PCI uygulanmış ve koroner yoğun bakıma yatırılmış 297 hastada PFA-100 ve referans metod olarak kabul edilmiş olan LTA ile karşılaştırılmasında Multiplate her iki test ile anlamlı düzeyde konkordans göstermiştir (6).

P2Y12 inhibitörlerine (klopidogrel, prasugrel) direncin olduğu popülasyonda (ADP'ye tedavi altında yüksek trombosit reaktivitesi-HPR) PCI sonrası iskemik olay sıklığı 4 büyük randomize prospektif çalışmada anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (16). ADAPT-DES çalışmasında stabil angina sebebiyle PCI yapılmış olan hastalarda yüksek reaktivite işlem sonrası ST olaylarının %60'ını açıklamaktadır. Ancak yeni ilaç salınlı stentler yüksek reaktivitenin pozitif prediktif değerini azaltmakta ve HPR'nin hastalar üzerindeki riskini azaltmaktadır.

Aspirin direnci ise bu durumun daha az açık olduğu bir durumdur. Bazı çalışmalarda aspirin rezistansı gösteren fenotip iskemik olaylarla ilişkili bulunmuştur ancak bu çalışmaların hepsi monoterapi altında yapılmıştır. ADAPT-DES çalışması stent trombozu olan ve olmayan popülasyonlar arasında aspirin duyarlılığı arasında bir fark bulamamıştır. Yine diğer bir büyük çalışmada araşidonik asite yüksek trombosit reaktivitesi klinik olaylarla ilişkili bulunmamıştır (16). Ancak ESC kılavuzunda bu konuda inflamatuvar mekanizmalar konusunda yorum yapılmamıştır.

ÇALIŞMANIN AMACI

Kardiyoloji hekiminin en sık kullandığı ilaçların başında gelen aspirine karşı oluşacak bir direnç, iskemik kalp hastalığında hastanın prognozunu kötü yönde etkileyecek bir klinik tablo oluşturacaktır. Özellikle hem KOAH hem de İKH için bağımsız bir risk faktörü olan sigara kullanımının toplumumuzdaki sıklığı göz önüne alınırsa olası bir direncin en azından teorik olarak tespit edilebilir ölçüde yaygın olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada KOAH hastalığının eşlik ettiği İKH olan kişilerdeki aspirin direncinin sıklığının belirlenmesi ve KOAH'ı olmayan İKH popülasyonu ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın, eğer anlamlı düzeyde artmış bir aspirin direnci tespit edilirse tedavide gelecekte yapılabilecek değişikliklere ışık tutabileceği düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın yapılması amacıyla Kasım 2015-Ocak 2016 arasında İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Şişli Florence Nightingale Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran ve bilinen İKH'sı olan popülasyon içinden 80 adet KOAH'ı olan kişi hasta ve 85 adet KOAH'ı olmayan kişi kontrol grubu olarak seçildi. Araştırma şekli kesitsel olarak tasarlandı.

Dahil Edilme Kriterleri
18 yaşından büyük, 80 yaşından genç olmak, Tanı almış iskemik kalp hastalığının olması (koroner anjiyografi veya koroner BT anjiyografide tanı almış koroner plak mevcudiyeti), Terapötik dozda aspirin kullanımının olması (75-300 mg/gün ASA).
Dışlanma Kriterleri
Eşlik eden inflamatuvar/romatizmal hastalık bulunması, Protrombotik durum oluşturacak kronik enfeksiyon, KBY, malignite, herediter trombofili, esansiyel trombositoz bulunması, NSAI ilaçların düzenli kullanımı (Ibuprofen, indometazin, metamizol,...) Antibiyotik kullanımı
Tablo-3: Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri tablo-3'te verilmiştir.

Hasta seçimi yaş ve cinsiyet açısından tabakalı örnekleme sonrasında basit rastgele seçim ile yapıldı. KOAH hastası olan ve olmayan grupların belirlenmesi amacıyla dahil edilme ve dışlanma kriterleri uygulandıktan sonra uygun olan hastaların KOAH hastası olup olmadıkları sorgulandı ve mevcut solunum fonksiyon testlerinin (SFT) olup olmadığı soruldu. SFT'si olmayan hastaların grup tayininin yapılabilmesi amacıyla görüşme sonrasında çalışma merkezinde SFT yapılması planlandı. Daha sonra gruplara alınan hastalar demografik özellikler (kardiyak risk faktörleri, sigara kullanımı ve miktarı, ailede KOAH ve kalp hastalıkları öyküsü, ilaç kullanımı) açısından sorgulandı. Görüşme sonrasında SFT'si olan ya da tarafımızca yaptırılan hastalarda KOAH tanısı test sonucunda FEV1/FVC'nin beklenenin %70'inin altında veya FEV1 değerinin beklenenin %80'inin altında olmasıyla konuldu. İnflamasyon düzeyinin tespiti için alınan kan örneklerinde lökosit, CRP düzeylerine bakıldı, asetil salisilat direncinin tespiti için çalışma merkezinde kullanılan Multiplate® yöntemi kullanıldı. Hastaların asetil salisilat direncinin üzerinde KOAH ve kronik inflamasyonun etkisi SPSS 13 istatistik programı ile değerlendirildi. Gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı ve diyabetli hastaların oranları arasında far olup olmadığı Pearson Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sayısal verilerin dağılımının düzenli olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Düzenli dağılan verilerin gruplar arasındaki farklılığının analizinde student t test, düzensiz dağılan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçların istatistiksel anlamlılığının beirlenmesinde $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

SONUÇLAR

DEMOGRAFİK VERİLER

KOAH'ı olan grupta bulunan 80 kişinin 15'i (%18,8), kontrol grubunda bulunan 85 kişinin 21'i (%24,7) kadındı. Hastalık grubunda yaş ortalaması $65,55 \pm 7,04$, kontrol grubunda yaş ortalaması $63,56 \pm 8,91$ bulundu. Hastalık grubunda DM olan kişi sayısı 24 (%17,5), kontrol grubunda 30 (%32,9) olarak bulundu. Hasta grubunda ACE inhibitörü kullananlar 18 (%29), ARB kullananlar 12 (%15) ve statin kullananlar 32 (%40) kişi iken kontrol grubunda bu ilaçları kullananlar sırasıyla 25 (%29,4), 21 (%24,7) ve 43 (%50,6) olarak bulundu. Yapılan Kolmogorov Smirnov analizinde yaş değişkeninin düzensiz dağıldığı gözlemlendi ($p=0,200$). Demografik verilerin dağılımı açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Verilerin dağılımı ve p değerleri tablo 4'te gösterilmiştir.

	KOAH var	KOAH yok	p değeri
Yaş	65,55±7,04	63,56±8,91	0,115
Kadın cinsiyet	15(%18,8)	21(%24,7)	0,355
DM varlığı	24(%17,5)	28(%32,9)	0,684
ACE inhibitörü kullanımı	18(%29)	25(%29,4)	0,312
ARB kullanımı	12(%15)	21(%24,7)	0,119
Statin kullanımı	32(%40)	43(%50,6)	0,172
Tablo-4: Gruplarda demografik verilerin dağılımı			

LABORATUVAR VERİLERİ

Hasta grubunda ve kontrol grubunda alınan laboratuvar verilerinin medyan değerleri şöyle bulundu: HGB:13,55±1,56 vs. 13,23±1,75, WBC:7695±1822 vs. 7275±2049, RDW:14,50±1,879 vs. 13,6±1,97, MCV:86,5±5,769 vs. 85,85±8,96, PLT:227000±70040 vs. 219500±75081 olarak bulundu. Bu parametrelerden RDW dışında gruplar arasında fark bulunamadı. Laboratuvar parametrelerinin dağılımı tablo 5’te gösterilmiştir.

	KOAH var	KOAH yok	p değeri
HGB	13,55±1,56	13,3±1,75	0,336
WBC	7695±1822	7275±2049	0,324
RDW	14,50±1,79	13,6±1,97	0,000
MCV	86,4±5,69	85,85±8,96	0,958
PLT	227000±70040	219500±75081	0,085
Tablo-5: Gruplarda laboratuvar parametrelerinin dağılımı			

HASTA GRUBUNDA KOAH EVRELERİNİN DAĞILIMI

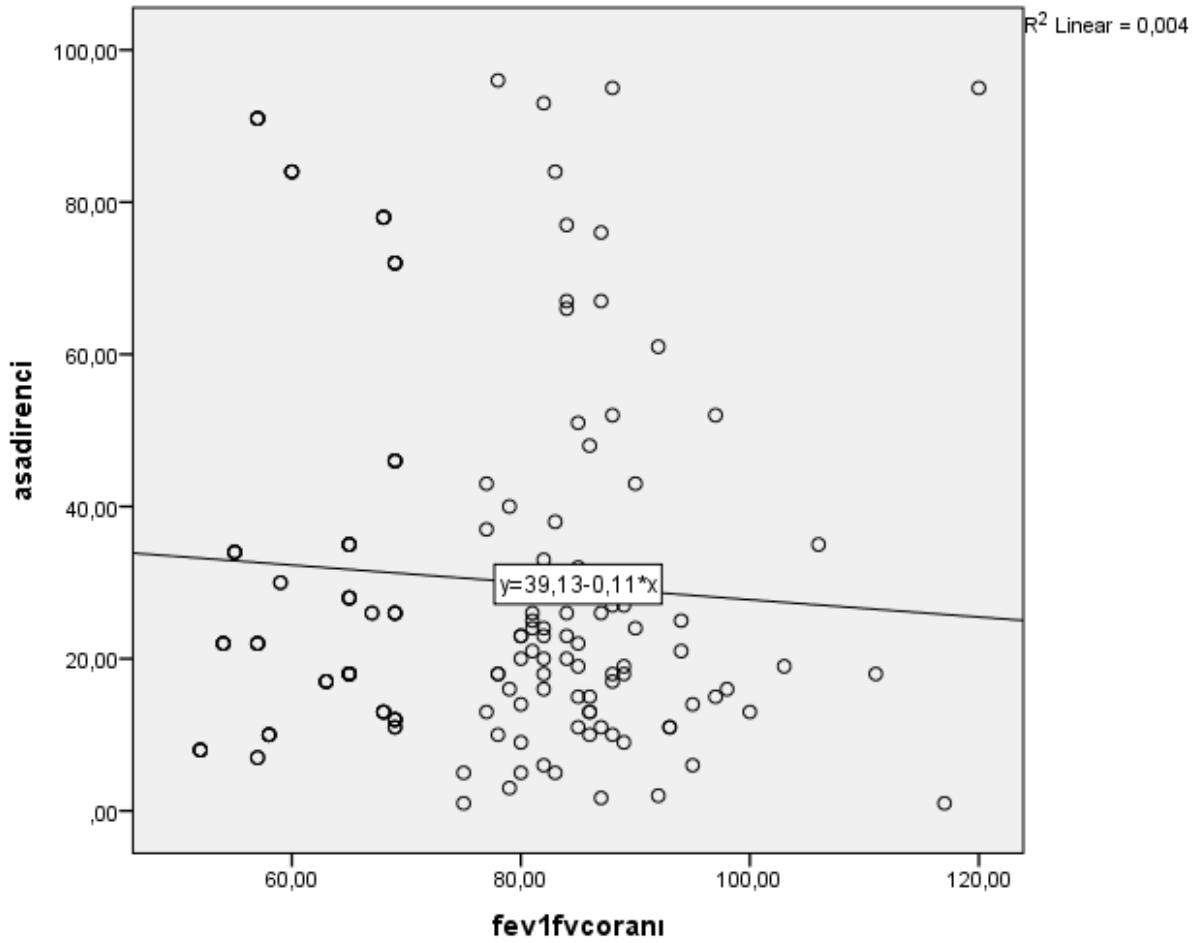
Hasta grubundaki KOAH evre dağılımı tablo 6’da verilmiştir. Evre 1 hastaların oranındaki düşüklük göze çarpmaktadır.

KOAH Evresi	Hasta Sayısı
1	1 (%1,3)
2	63 (%78,8)
3	14 (%17,5)
4	2 (%2,5)

Tablo-6: Hasta grubunda KOAH evrelerinin dağılımı

ASA DİRENCİ VE KOAH KARŞILAŞTIRMASI

Hasta grubunda ASA direnci 20 (%25), kontrol grubunda 18 (%21,2) kişide bulundu ($p=0,560$). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. İki parametrenin sayısal sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,413$, Pearson korelasyonu=-0,64). İki parametrenin dağılımı Grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik-1: ASA direnci ve FEV1/FVC değerlerinin dağılımı

Cinsiyetin ASA direncine etkisi açısından bakıldığında KOAH'ı olan ve olmayan gruplarda kadınlar ve erkekler arasında ASA duyarlılık değerlerinin kıkare testi ile karşılaştırılmasında p değerleri sırasıyla 0,620 ve 0,116 olarak bulundu.

Diyabetes mellitusun ASA duyarlılığı açısından etkisi açısından yapılan benzer bir değerlendirmede p değeri KOAH grubunda 0,091, kontrol grubunda 0,242 olarak bulundu. Cinsiyet ve DM'un ASA direnci ile karşılaştırılması tablo 7'de verilmiştir.

		ASA direnci var	ASA direnci yok	p değeri
KOAH var	Erkek	17	48	
	Kadın	3	12	0,620
	DM+	3	21	
	DM-	17	39	0,091
KOAH yok	Erkek	11	53	
	Kadın	7	14	0,116
	DM+	8	20	
	DM-	10	47	0,242
Tablo-7: Cinsiyet ve DM-ASA direnci karşılaştırması				

KOAH'ın evrelerine ayrılarak ASA direnci ile karşılaştırılması amacıyla yapılan one way ANOVA analizinde evrelere göre ASA duyarlılık seviyesinde anlamlı farklılık saptanamadı (p=0,892).

Son olarak küçük hava yolu hastalığını temsil eden MEF 25-75 değeri ile ASA direnç varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık bulunamadı (p=0,522).

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığında olduğu gibi KOAH'ta da artmış CRP düzeyleri kardiyovasküler mortalite riskinde artışla ilişkilidir. Sin ve ark.'nın 2007'de yayınlanan makalesinde ulaşılan sonuca göre KOAH'ın en önemli komorbiditesi olan kardiyovasküler olay sıklığı artan CRP ile yükselmektedir (5). Artan inflamasyonun etkisinin koroner arter hastalığında endotel stabilitesini bozmaya ek olarak trombosit aktivasyon ve agregasyonunu arttırmak üzerinden işlediği bilinmektedir. Trombosit aktivitesindeki artışla birlikte KOAH ve

koroner arter hastalığı gibi inflamatuvar temelleri olan hastalıklarda trombozun artış göstereceği aşıkardır ancak bu durumlarda kullanılan antiagregan olan salisilatın çalışma mekanizmasının da bu hastalıklarda kısmen veya tamamen baskılanıyor olması ilacı KOAH varlığında tümünden olmasa da etkisiz hale getirebilir. Aspirin direncinin özellikle biyoyararlanım, farmakokinetik aşamalarında olmak üzere doğuştan veya kazanılmış bir çok mekanizması olmakla birlikte kendisi tarafından tedavi edilen hastalıklarda bu ilacın çalışma mekanizmasının baskılanıyor olması tehlike arz etmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunda KOAH'ta inflamatuvar belirteç olarak CRP kullanılmış olup ikisi arasındaki bağlantı ortaya konmuştur (5) ancak KOAH ve aspirin direncini direkt olarak karşılaştıran çalışmaya rastlanmamaktadır. Tezimizde CRP yerine direkt olarak KOAH'ın bir bulgusu olan düşük FEV1/FVC'nin kullanılmasının nedeni budur. Aterosklerozun kendisi de inflamatuvar bir patoloji olmasına rağmen çalışmamızda stabil olan, son 3 ay içerisinde akut koroner sendrom geçirmemiş olan hastaları dahil etmemizin sebebi aspirinin başlangıçta etkin olduğu hasta grubunun gözlenmesidir. Tezimizde KOAH alevlenmesi de dahil olmak üzere olabilecek diğer tüm inflamatuvar patolojilere ek olarak aspirin direncinin diğer tüm formlarının tanısını almış olan hastalar dışlanmıştır. Yine de hastalarımızın büyük bir kısmını oluşturan diyabetes mellitus, hasta popülasyonunda olası ciddi daralmadan dolayı dışlanamamış olup bu sorun hasta ve kontrol gruplarının eşleştirilmesi ve DM farkının ortadan karşılaştırılması ile aşılmıştır. Tezin sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında aspirin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun olası sebepleri arasında en önemlisi tez için seçilen dahil edilme ve dışlama kriterlerinin hem hasta hem de kontrol gruplarını belirgin şekilde daraltması ve hasta sayısının az olmasıdır.

Fatih U. ve ark.'nın yaptığı çalışmada kullanılan ARB'nin aspirin direnci üzerinde etkisiz olduğu, Gum PA ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise DM, renal, hepatik hastalığın dirence etki etmediği belirtilse de (21-22) bizim araştırmamızda inflamasyona sebep olabilecek diğer patolojiler tezin sonucunun doğruluğunu etkileyebileceğinden bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu rasyonel hipotezin doğrulanması amacıyla yapılan ikinci bir çalışmada daha büyük bir hasta ve kontrol grubu karşılaştırması ile anlamlı sonuçlara ulaşılabilir. Diğer bir olasılık şudur: KOAH'ı olan hastaların tamamının inhale steroid kullandığı gözlenmiştir. Tezimizde sistemik etkisinin sonucu etkilememesi amacıyla sistemik kortikosteroid kullanımı dışlama kriterleri arasına konulmuştur. Genel bir bilgi olarak inhale steroidlerin sistemik etkilerinin varsa da minimal düzeyde olduğu varsayılır ancak Calverley

ve ark.'nın yayınladığı bir metaanalizde inhale kortikosteroidlerin KOAH'ta tüm mortaliteyi %25 oranında azalttığı, MI'ı %32 oranında azalttığı görülmüştür (20). Burada altı çizilmesi gereken, ICS kullanımının KOAH semptomlarını veya hipoksiyi azaltarak mı yoksa sistemik etki ile inflamasyonu azaltarak mı etki ettiğinin ayırt edilmesinin gerekliliğidir. Bu bilginin gelecek çalışmalarla doğrulanması durumunda inhale kortikosteroidlerin sistemik olarak da etkili oldukları savı güçlenebilir. Bu da bizim tezimizde KOAH'ı olan hastalarda ASA direncinin aynı oranda görülmesi durumunu açıklayabilir.

Çalışmamızda dışlama amacıyla kullanılan hemogram parametrelerinden WBC daha sonra KOAH varlığıyla karşılaştırılmış olup hastalık ve lökosit sayısı arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Bu durumda aslında hasta ve kontrol grubumuz arasında kaba bir tanı olarak sadece SFT sonuçlarına göre bir ayırım yapılmasına karşın KOAH'ın esas mekanizması olan inflamasyonun iki grup arasında aslında farklı olmayabileceği düşünülebilir. Solunum fonksiyon testi kişiye bağlı, sadece akciğer kapasitesiyle değil aynı zamanda testin yapıldığı anda kişinin bilişsel durumuyla, test uygulayıcısının komutlarına olan uyumla sonuçları değişebilen bir testtir ve sonuçları her zaman gerçekten KOAH'ı yansıtmamaktadır. Çalışmaya yakın zamanda alevlenme yaşayan hastalar alınmamıştır. Doğru bir karşılaştırma için öncelikli olarak "sorunsuz" seyreden KOAH tanılı hastaların çalışmaya dahil edilmesi istenmiştir. Ancak KOAH tanılı hastaların büyük çoğunluğu sık alevlenme ile karakterize haldedir. Çalışma dizaynımız ASA direncini gösterebilecek olan aktif KOAH'lı grubu dışarı atarak ilişki bulunamamış olmasına neden olmuş olabilir.

KOAH ile ASA direnci arasında evresel bir farklılık olup olmadığına ilişkin yapılan analizde yine anlamlı bir bulgu elde edilememiştir ancak bu durum gruplara ayrıldığında hasta grubunun fazlaca küçük gruplara ayrılması ile ilişkilendirilebilir. Burada diğer göze çarpan detay hasta grubunun çok büyük kısmının klinik olarak birbirine yakın olan 2 ve 3. evre hastalardan oluşmasıdır.

KOAH varlığında inflamatuvar mekanizmaların hepsi hastalığın ilerlemesi ve şiddeti ile ilişkilidir (2-21). Yine de hastalığa sahip olan her hastada tüm inflamatuvar mekanizmaların aynı şiddette olmayabileceği düşünülürse çalışmaya alınan hasta popülasyonunda ASA direncine sebep olacak inflamatuvar mekanizmalar (COX-1'den COX-2'ye aktivite geçişi, prostasiklinde azalma,...) etki edecek kadar aktif olmayabilir. Yine bir olasılık da şudur ki, KOAH'ın inflamatuvar paterni trombosit agregasyonunu tespit edilebilir

seviyenin altında arttırıyor ise tezimizde kullanılan MULTIPLATE sisteminde anlamlı bir sonuç çıkmayabilir.

ASA direnci testi yalnızca laboratuvar direnci sonucunu verir (3). Klinik sonuçlar hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Çalışmamıza alınan koroner arter hastalarının koroner plak yükü, hastalık derecesi trombositlerin in vitro ortamdaki aktivitesinden çok daha belirgin biçimde KAH'ın sonuçlarını etkiler. Klinik direnç ASA tedavisi altında kardiyovasküler olayların gerçekleşmesi durumuna verilen addır. Laboratuvar direnci olan bir hasta klinik olarak sorunsuz izlenirken direncinin olmadığı tespit edilen bir hasta da takibinde KV olaylarla karşılaşabilir. Bu yüzden ESC antiagregan ilaçlarla tedavi kılavuzunda (15) laboratuvar direncinin hastaların takibinde klinik bir anlamının olmadığı belirtilmektedir. Yine de genel popülasyona ait olan verilerden yola çıkılarak ulaşılan bu sonucun KOAH alt grubunda farklı bulunması mümkündür ve eğer tespit edilebilirse toplumda oldukça sık görülen bu hastalığın önemli bir komorbiditesine ait yeni bir mekanizma aydınlatılabilecektir. Laboratuvar direncinin pratikte anlamlı olmasa da numerik olarak KV olaylarda artışla ilişkili olduğu basit bir yaklaşımla iddia edilebilir ancak aradaki ilişki ortaya konulabilse bile özellikle PTCA uygulanmış olan hastalarda dual tedavide ASA'ya alternatif olabilecek bir ilaç henüz yoktur (15). Bu da yapılan çalışmaların hastalara yaklaşıma etkisini en azından şimdilik kısıtlamaktadır.

Fatih U. ve ark.'nın çalışmasında statin kullanımı aspirin direncinin artışına sebep olabilecek bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu durum çalışmamızın temel savı olan inflamasyon-tromboza eğilim ilişkisi açısından tezat oluşturmaktadır. Tezimizde statinlerin pleiotrofik etkisinin aspirin direncini azaltabileceği düşünülerek tam tersi bir sonuç beklenmiş ancak bu yönde bir sonuç alınamamıştır. Bu sonuca yine vaka sayısındaki yetersizlik neden olmuş olabilir. ASA direnci açısından Gum PA ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadın cinsiyet bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu yönde bir sonuç bulunamamıştır. Yaptığımız çalışmada bu çalışmadan farklı olarak KOAH tanılı hastalar değerlendirmeye alınmış ve kontrol grubu da bu popülasyona cinsiyet dağılımı açısından benzer seçilmiştir. Sonuç olarak kadınlar her iki grupta da erkeklere göre daha az bulunmuştur. Bu yüzden aspirin direnci açısından kadın cinsiyetin bir etkisi bulunamamıştır. Ek olarak literatürde kadınlara aspirin direncinin daha sık gözüktüğüne dair genel bir bilgi yoktur.

Çalışmamızda vurgulanması gereken diğer bir durum ise çalışmamızın dizaynının kesitsel olmasıdır. KOAH ve ASA direnci arasındaki ilişkinin anlık bir karşılaştırmasını yapmış olsak da bu konuda daha güvenilir olan bilginin hastalarda KOAH gelişimi ve etiyolojik faktörlerinin (sigara,...) devamının uzun bir sürece yayılan takibine eşlik eden aralıklı aspirin direnci ölçümleriyle daha doğru ortaya konulabileceğini düşünmekteyiz. Bu şekildeki bir kohortun yine aynı dışlama kriterleri kullanılarak tasarlanması uygun olur. Bu tasarımda risk faktörlerine sahip olan genel bir popülasyonun yıllar içinde takibi, KOAH gelişiminin erken tanısı ve gelişiminin izlenmesi ile ASA direnci testindeki sayısal değişikliğin yıllar içinde takibi sonucunda KOAH'ın ASA direnci üzerindeki net etkisi hataya yer bırakmayacak şekilde ortaya konulabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Gürgün A, Gürgün C., Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular system Tuberk Toraks. 2008;56(4):464-71.
2. Kuldeepa Ghoorah, MBBS, Anthony De Soyza, PhD, MRCP, and Vijay Kunadian, MBBS, MD, FRCP, FACC, Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Potential Mechanisms Linking the Two Conditions: A Review
3. Karsten Shrör, What is Aspirin Resistance?, Br J Cardiol 2009;17(Suppl 1):S5-S7
4. Martin CP, Talbert RL, Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods. Pharmacotherapy 2005 Jul;25(7):942-53.
5. Sin DD, Man SF, Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease, Can J Physiol Pharmacol 2005 Jan;83(1):8-13.
6. Rita Paniccia, MS, Emilia Antonucci, MD, Niccolò Maggini, BSc, Eloisa Romano, MS, Anna Maria Gori, MS, Rossella Marcucci, MD, Domenico Prisco, MD, and Rosanna Abbate, MD, Assessment of Platelet Function on Whole Blood by Multiple Electrode Aggregometry in High-Risk Patients With Coronary Artery Disease Receiving Antiplatelet Therapy, *Am J Clin Pathol* 2009;131:834-842
7. Luis R Lopez, Kirk E Guyer, Ignacio Garcia De La Torre, Kelly R Pitts, Eiji Matsuura, Paul RJ Ames, Platelet Thromboxane (11-dehydro-Thromboxane B2) and Aspirin Response In Patients with Diabetes and Coronary Artery Disease, *World J Diabetes* 2014 April 15; 5(2): 115-127
8. Atilla Uysal, KOAH'ın Tanı, Sınıflama ve İzleminde Solunum Fonksiyon Testlerinin Yeri, *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013; 1 (1): 20-23
9. Agnieszka Kaplon-Cieslicka, Marek Postula, Marek Rosiak, Michal Peller, Agnieszka Kondracka, Agnieszka Serafin, Ewa Trzepla, Grzegorz Opolski and Krzysztof J Filipiak, Younger age, higher body mass index and lower adiponectin concentration predict higher serum thromboxane B2 level in aspirin-treated patients with type 2 diabetes: an observational study, *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:112

10. www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-and-staging
11. Mortality in COPD: Causes, Risk Factors, and Prevention, Cristine E. Berry, Robert E. Wise, *COPD* 2010 Sep; 7(5):375-382
12. Regulation of Hemostasis by the Sympathetic Nervous System: Any Contribution to Coronary Artery Disease?, Daniel Preckel, Roland von Kanel, *Heartdrug* 2004; 4(3):123-130
13. Surfactant Protein D is Proatherogenic in Mice, Sorensen GL, Madsen J, Kejling K, Tornøe I, Nielsen O, Townsend P, Poulain T, Nielsen CH, Reid KB, Hawgood S, Falk S, Holmskov U, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Jun; 290(6): 86-94
14. An Imbalance Between the Excretion of Thromboxane and Prostacyclin Metabolites in Pulmonary Hypertension, Brian W. Christmas et al., *New England Journal of Medicine*, 1992 July; 70-75
15. Antiplatelet Agents (Expert Consensus Document on the Use of), ESC Practice Guidelines (2004)
16. Functional and Biochemical Evaluation of Platelet Aspirin Resistance After Coronary Artery Bypass Surgery, Zimmermann N, Wonk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schrör K, Hohlfeld T, *Circulation*, 2003 Aug; 108(5):542-7
17. The Incidence and Outcomes of Acute Coronary Syndromes in a Central European Country: Results of the CZECH-2 Registry, Tousek P, Tousek F, Horak D, Cervinka P, Rokyta R, Pesl L, Jarkovsky J, Widimsky P, *Int j Cardiology*, 2014 May; 173(2): 204-8
18. Inflammatory Cytokines in Vascular Dysfunction and Vascular Disease, Alexander H. Sprague, Raouf A. Khalil, *Biochem Pharmacol.* 2009 Sep; 78(6): 539-552
19. Is Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), a Risk Factor for Cardiovascular Events?, Calverley PM, Scott S, *COPD* 2006 Dec; 3(4): 233-42
20. Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Impact of Inflammation, Comorbidities and Therapeutic Intervention, Robert A. Stockley, *Current Medical Research and Opinion*, 2009; V.125, No:5, 1235-1245

21. Antiplatelet Resistance and Role of Associated Variables in Stable Patients Treated with Stenting, Fatih Uzun, İsmail Bıyık, İbrahim Faruk Aktürk, Mehmet Ertürk, Ahmet Arif Yalçın, Özgür Surgit, Ender Öner, Hamdi Pusuroğlu, Ali Birand, Postepy Kardiol Interwencyjne 2015; 11(1): 19-25
22. Profile and Prevalence of Aspirin Resistance in Patients with Cardiovascular Disease, Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ, Am J Cardiol. 2001 Aug 1; 88(3): 230-5
23. Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları, Orhan Arseven, Toraks Kitapları, Ekim 2011, Sayı:13: 135-145
24. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis. Rumbaut RE, Thiagarajan P. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
25. Inhibitors of Platelet Adhesion, Todd L. Kiefer, Richard C. Becker, Circulation. 2009;120:2488-2495
26. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables, Feher G, Koltai K, Papp E, Alkonyi B, Solyom A, Kenyeres P, Kesmarky G, Czopf L, Toth K.
27. Ateroskleroz ve Enflamasyonun Rolü, Lale Tokgözoğlu, Türk Kardiyol Dern Arş. 2009; 37(4): 1-6
28. Robbins&Cotran's Pathological Basis of Diseases 8th Edition, Kumar V et al., Saunders Elsevier, 2010