



T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA ASPİRİN DİRENCİ İLE
KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI VE TEKRARLAYAN
PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. SERKAN KAHRAMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ÇAVLAN ÇİFTÇİ

İSTANBUL – 2013

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri eski yönetim kurulu başkanı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi'nin kurucusu merhum Sayın **Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU**'na, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri Yönetim Kurulu Başkanımız ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Cemşid DEMİROĞLU**'na, Türk Kardiyoloji Vakfı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti başkan yardımcısı çok değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU**'na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi kurucu Rektörü Sayın **Prof. Dr. Canan Efendilil KARATAY** Hocam'a

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Rektörü, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, tüm uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübesi ile beni yönlendiren değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ**'ye, kardiyoloji eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi değerli hocam Sayın **Doç. Dr Nurcan ARAT**'a, **Yrd. Doç. Dr. Selen YURDAKUL**'a, **Yrd. Doç. Dr. Şükrü Taylan ŞAHİNE**'e, **Yrd. Doç. Dr. Edibe Nuray SAATÇİ**'ye, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesi ve bilgisinden yararlandığım değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Saide AYTEKİN**'e, invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Vedat AYTEKİN**'e, **Prof. Dr. Murat GÜLBARAN**'a, **Doç. Dr. Refik ERDİM**'e, **Doç. Dr. Sabri DEMİRCAN**'a, **Doç. Dr. Alp Burak ÇATAKOĞLU**'na, **Yrd. Doç. Dr. Kanber Öcal KARABAY**'a, **Yrd. Doç. Dr. Ömer YILDIZ**'a, **Dr. Ersin ÖZEN**'e,

Tezin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen **Yrd. Doç. Dr. Palmet GÜN ATAK**'a ve tüm kateter laboratuvarı çalışanlarına,

Doktor eşi olmanın tüm zorluklarına rağmen yedi yıldır benden hiçbir koşulda desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olduğunu hissettiğim eşim **Fatma ÇAM KAHRAMAN**'a,

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan aileme, dostlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR

2. ÖZET

3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

3.1 Trombositlerin Rolü

3.2 Aspirinin Tarihçesi

3.3 Aspirin Etki Mekanizması

3.4 Aspirinin Klinik Kullanımı

3.4.1 Stabil Angina Pectoriste Aspirin Kullanımı

3.4.2 USAP/NonSTEMI'da Aspirin Kullanımı

3.4.3 STEMI'da Aspirin Kullanımı

3.5 Aspirin Direnci

3.6 Aspirin Direnç Mekanizmaları

3.6.1 Uyum

3.6.2 Kardiyovasküler Hastalık Şiddeti

3.6.3 Genetik

3.6.4 İnflamasyon

3.6.5 Diabetes Mellitus

3.6.6 Sigara

3.6.7 Hiperlipidemi

3.6.8 Trombosit Dışı TXA₂ Üretimi

3.6.9 Aspirin Dozu

3.6.10 Cinsiyet

3.6.11 İlaç Etkileşimi

3.6.12 Taşiflaksi

3.7 Aspirin Direncinin Klinik Önemi

3.8 Aspirin Direnci Tespitinde Kullanılan Laboratuvar Yöntemler

3.8.1 Kanama Zamanı

3.8.2 Tromboksan ve Aspirin Metabolitleri

3.8.3 Optik Agregometri (Turbidimetrik Trombosit Agregasyonu)

3.8.4 VerifyNow

3.8.5 Plateletworks

3.8.6 Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100)

3.8.7 Tam Kanda İmpedans Agregometri (WBA)

3.9 Aspirin Direncine Yaklaşım

4. AMAÇ

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1 Dahil Edilme Kriterleri

5.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

5.3 Veri Toplama Yöntemleri

6. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

6.1 Biyokimyasal Değerlendirme

6.2 Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığının Değerlendirilmesi

7. İSTATİKSEL ANALİZ VE BULGULAR

8. TARTIŞMA

9. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

10. SONUÇ

11. KAYNAKLAR

1. KISALTMALAR

COX: Siklooksijenaz

Tx: Tromboksan

ME: Miyokart Enfarktüsü

vWF: von Willebrand's faktör

Gp: Glikoprotein

ADP: Adenozin Difosfat

PG: Prostaglandin

NSAİİ: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

ESC: European Society Of Cardiology

USAP: Unstabil Angina Pektoris

NONSTEMI: ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokart Enfarktüsü

STEMI: ST Segment Elevasyonu Olan Miyokart Enfarktüsü

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

Tn: Troponin

CPK: Kreatinin Fosfokinaz

CD40L: CD40 Ligand

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

WBA: İmpedans Trombosit Agregometri

PFA: Trombosit Fonksiyon Analizörü

ARU: Aspirin Reaksiyon Ünitesi

GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri

PPI: Proton Pomba İnhibitörü

Vs: -e karşı

2. ÖZET

Giris: Vasküler yataklardaki akut iskemik sendromların primer nedeni olan aterotromboz tüm dünyadaki ölümlerin %35'inden fazlasını oluşturmakta olup trombotik komplikasyonlarla ilişkili aterotrombotik lezyon rüptürü ile karakterizedir. Aspirin aterotrombotik hastalıklardan ve komplikasyonlarından primer ve sekonder korunmada kullanılan etkili bir antitrombositer ilaçtır. Aspirin trombositlerdeki siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini serin rezidülerini asetilleyerek geridonüşümsüz olarak inhibe eder ve bu yolla araşidonik asitten sentezlenen Tromboksan-A2 (TXA₂) ve diğer eikosanoidlerin üretimini engeller. Aterosklerotik hastalıklar ve akut koroner sendromlarda aspirinin tek başına veya klopidogrel ile birlikte kullanımını güncel kılavuzlara göre standart tedavi yöntemidir.

Aspirinin bilinen olumlu etkilerine rağmen, aspirin kullanan aterosklerotik kalp hastalarının uzun dönem takiplerinde tekrarlayan vasküler olaylar olduğu bilinmektedir. Aspirin almakta olan kişilerde yeni kardiyovasküler olay gelişmesi aspirine karşı 'klinik direnç' olarak tanımlanmakta olup; in vitro trombosit aktivitesinin tam olarak bloke edilememesi 'laboratuvar direnci' olarak tanımlanmaktadır. Laboratuvar testleriyle aspirine karşı direnç gösterilen hastalarda miyokart enfarktüsü (ME), inme ve kardiyovasküler ölüm insidansında artış olduğu ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda re-oklüzyon oranında artma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir

Amaç: Aspirin direnci ile koroner arter hastalığı yaygınlığı, risk faktörleri ve stent trombozu ile tekrarlayan perkütan koroner girişimler arasındaki ilişkiyi araştırmak

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza merkezimizde koroner arter hastalığı tanısı ile takip edilmekte olup terapötik dozda aspirin tedavisi altında olan ,trombosit inhibisyon düzeyi Verify Now © sistemi ile ölçülüp, aspirin direnci tanımlanan 30 hasta ile aspirin direnci olmayan 70 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda trombosit inhibisyon düzeyi, Verify Now © sistemi ile ölçülmüş olup ARU > 550 olan hastalar dirençli kabul edilmiş, ARU < 550 olanlar ise aspirin yanıtının olduğu şeklinde değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, vücut kitle indeksleri, aspirin ile etkileşebilecek ilaç kullanımları, biyokimyasal parametreleri, koroner anjiyografik özellikleri aspirin direnci olan ve olmayan grupta karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda koroner arter hastalığı yaygınlığı ile aspirin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aspirin direnci olan grupta Gensini skorlaması kullanılarak hesaplanan koroner arter hastalığı yaygınlığı 85,96±29,70 iken aspirin direnci

olmayan grupta $55,28 \pm 45,50$ saptanmıştır ($p=0,041$). Benzer şekilde aspirin direnci ile stent trombozu ve tekrarlayan perkütan koroner girişimler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (%84,6 vs %38.5; $p=0,001$).

Sonuç: Aspirin direnci olanlarda koroner arter hastalığı yaygınlığı daha fazla ve tekrarlayan perkütan koroner girişimler daha sık görülmektedir.

SUMMARY

Introduction: Atherothrombosis, which is the primary cause of acute ischaemic syndromes in vascular bed, comprises more than 35% of all the mortality in the world and is characterized by rupture of atherothrombotic lesion which is associated with thrombotic complications. Aspirin is an antithrombotic drug that is used in the primary and secondary protection against atherothrombotic diseases and their complications. Aspirin inhibits cyclooxygenase-1 (COX-1) enzyme by acetylating the serine residues and thus, prevents the synthesis of thromboxane-A₂ and other eicosanoids from arachidonic acid. According to contemporary guidelines, the usage of aspirin alone or combined with clopidogrel in atherosclerotic diseases and acute coronary syndromes is the standard treatment modality.

Despite all the positive effects of aspirin, it is known that aspirin using atherosclerosis patients experience recurrent vascular events in their long term follow ups. The occurrence of new cardiovascular events in the patients who are using aspirin is defined as “clinical resistance” and incomplete blockage of thrombocyte activity in vitro is defined as “laboratory resistance” against aspirin. Studies show that, in patients with documented laboratory resistance to aspirin, there are increases in the incidence of myocardial infarction, stroke, cardiovascular mortality and reocclusion rate in patients with percutaneous coronary intervention.

Purpose: To investigate the relation of aspirin resistance with coronary artery disease severity, risk factors and stent thrombosis related repetitive percutaneous coronary interventions.

Method: Our study included 100 patients who are followed with CAD diagnosis and under therapeutic dose aspirin treatment, among the patients, 70 are aspirin non resistant and 30 are aspirin resistant, which is determined by Verify Now© system. In the study, the thrombocyte inhibition level of aspirin is measured with Verify Now© system, the patients with ARU>550 are defined as aspirin resistant and with ARU<550 are defined as aspirin non-resistant. Demographic variables, cardiovascular risk factors, body mass indexes, usage of drugs with the possible interaction with aspirin, biochemical parameters, coronary angiographic features are compared between the groups that are aspirin resistant and aspirin non-resistant.

Results: In our study, the relation of coronary artery disease severity with aspirin resistance is found to be significant. The disease severity which is calculated with Gensini score is found 85,96±29,70 in aspirin resistant group and 55,28±29,70 in aspirin non-resistant group (p=0,041). Furthermore, in aspirin resistant group, the increase of stent thrombosis and

repetitive percutaneous coronary interventions is also found to be significant (84,6% vs. 38,5%; $p=0,001$).

Conclusion: There is increased level of coronary artery disease severity and increased frequency of repetitive percutaneous coronary interventions in the patients with aspirin resistance.

3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Vasküler yataklardaki akut iskemik sendromların primer nedeni olan aterotromboz tüm dünyadaki ölümlerin %35'inden fazlasını oluşturmakta olup trombotik komplikasyonlarla ilişkili aterotrombotik lezyon rüptürü ile karakterizedir¹. Aspirin aterotrombotik hastalıkların ve komplikasyonlarının primer ve sekonder korunmasında kullanılan etkili bir antitrombositer ilaçtır^{2,3}. Aspirin trombositlerdeki siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini serin rezidülerini asetilleyerek geridonüşümsüz olarak inhibe eder ve bu yolla araşidonik asitten sentezlenen Tromboksan-A₂ (TXA₂) ve diğer eikosanoidlerin üretimini engeller⁴. Aspirin bu geridonüşümümüz ve hızlı COX-1 inhibisyonunu düşük dozlarda bile oluşturmaktadır⁴.

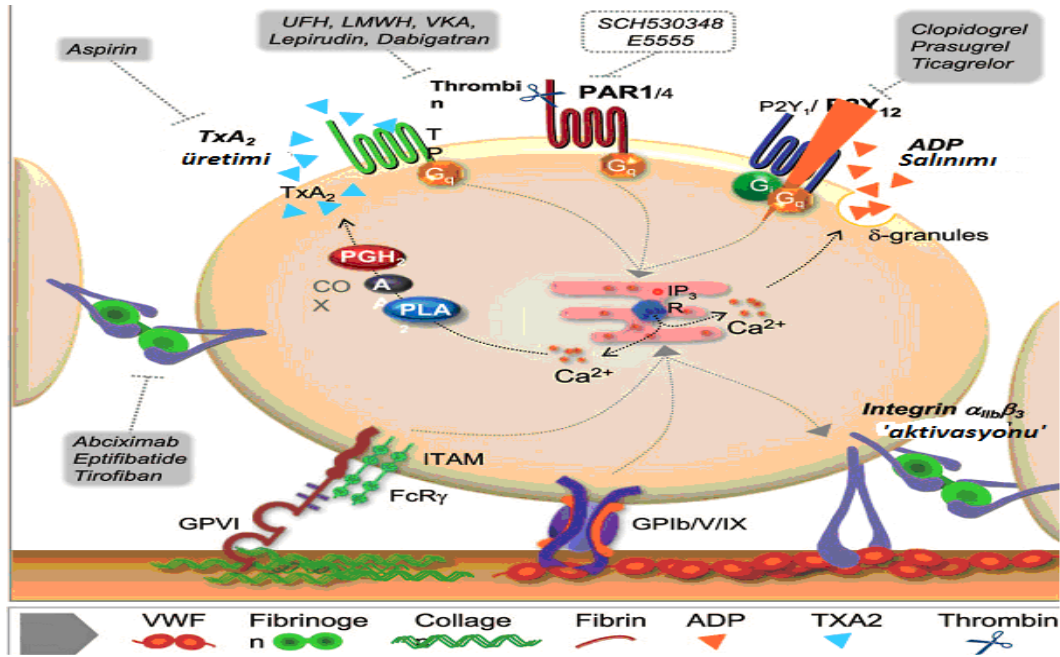
Aspirinin bilinen olumlu etkilerine rağmen aspirin kullanan aterosklerotik kalp hastalarının uzun dönem takiplerinde tekrarlayan vasküler olaylar olduğu bilinmektedir^{5,6}. Aspirin almakta olan kişilerde yeni kardiyovasküler olay gelişmesi aspirine karşı 'klinik direnç' olarak tanımlanmakta olup in vitro trombosit aktivitesinin tam olarak bloke edilememesi 'laboratuvar direnci' olarak tanımlanmaktadır⁶. Laboratuvar testleriyle aspirine karşı direnç gösterilen hastalarda miyokart enfarktüsü (ME), inme ve kardiyovasküler ölüm insidansında artış olduğu ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda re-oklüzyon oranında artma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir^{7,8,9,10}.

3.1 TROMBOSİTLERİN ROLÜ

Trombositler, fizyolojik şartlarda normal damar duvarı ile etkileşime girmeden dolaşımda bulunan megakaryosit kökenli, nükleusu olmayan hücreler olup 7-10 gün yaşam süresine sahiptir. Zedelenmiş damar duvarından aşırı kan kaybını önlemek için pıhtı şekillenmesi yoluyla hemostaz sürecinde önemli rol oynarlar. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu endotelial disfonksiyon zemininde akut koroner sendrom ve takip eden koroner girişim sürecinde plak rüptürü ve tıkaçıcı trombüs gelişiminde önemli role sahiptir. Artmış duvar gerilimi ve rüptüre olmuş plak bölgesinden salınan agonistler trombositlerin aktive olmasına yol açar. Rüptüre olmuş plak bölgesindeki erozyona uğramış endotelden kollajen ,von Willebrand's faktör (vWF) ve az miktarda trombin açığa çıkar ve bu primer trombosit aktive edici faktörler trombosit üzerindeki reseptörlerine bağlanırlar^{11,12}. Kollajenin Glikoprotein Ia/IIa ve vWF'ün Glikoprotein Ib/V/IX reseptörlerine bağlanması ile kalsiyum salınımı meydana gelir¹³. Kalsiyum trombosit yüzeyindeki Glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptörlerinde konformasyonel değişikliğe yol açarak fibrinojenin bu reseptörlere

bağlanmasına neden olur. Kalsiyum aynı zamanda α -granüller ve yoğun granüllerin içeriğinin salınımına da yol açar. α -granüllerden sentezlenen bir protein olan P selektin aktive olmuş trombositler ile monosit ve nötrofillerin adezyonuna aracılık eder¹⁴. Yoğun granüllerden salınan adenosin difosfat (ADP) trombosit üzerindeki G-protein bağımlı purinerjik reseptörüne (P2Y₁₂ ve P2Y₁) bağlanarak trombosit aktivasyonuna neden olmakla birlikte membran fosfolipidlerinden araşidonik asit sentezlenmesini sağlayan fosfolipaz A₂ enzim aktivitesini de tetikler¹⁴. Araşidonik asitten trombosit içerisinde COX-1 ve tromboksan sentaz enzim yoluyla TXA₂ üretilir¹⁵. TXA₂ trombosit yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak trombositlerin aktivasyonuna yol açar. Aynı zamanda trombosit yüzeyindeki fibrinojen reseptör (Glikoprotein IIb/IIIa) ekspresyonunu da indükler¹⁴. Aynı zamanda hemostazda vazokonstrüksiyon sağlayarakta önemli bir görev almaktadır (Şekil 1).

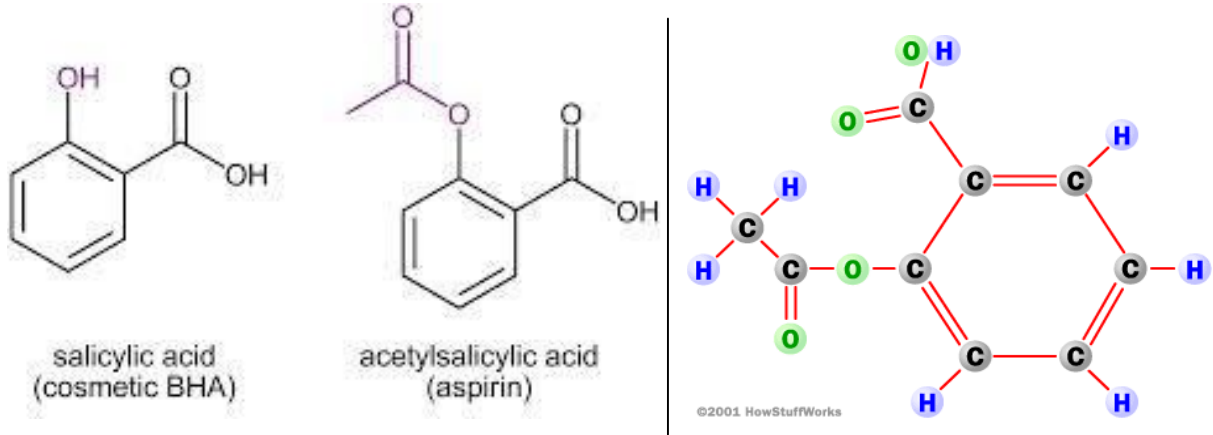
Ayrıca membran fosfolipidlerinden COX-1 yoluyla üretilen TXA₂ ve trombositlerdeki granüllerden sekrete edilen ADP gibi sekonder agonistler parakrin ve otokrin mekanizmalar ile devamlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna neden olurlar^{11,12}.



Şekil 1 Trombosit adezyon ve agregasyon süreci. (Kaplan ve ark. Role of platelets in atherothrombosis ‘den modifiye edilmiştir)

3.2 ASPIRİNİN TARİHÇESİ

Milattan önce 6000 yıllarında Mezopotamya’da yaşayan kültürlerin bitkilerden ilaç elde etme düşüncesiyle başlattığı hareket Sümerler ve Eski Mısırlılar döneminde söğüt ağacı kabuğunun kaynatılarak veya toz haline getirilerek ağrı kesici bir ilaç gibi kullanılmasına öncülük etmiştir. Söğüt ağacındaki hastalıklara iyi gelen maddenin Salisilik olduğu gösterilmiştir. Yazılı kayıtlarda M.Ö. 2’nci yüzyılda romatizmal ağrılar ve sırt ağrısı için kurutulmuş söğüt ağacının bir türü olan mersin ağacı yapraklarından enfüzyon yapılması öneriliyordu. Yaklaşık bin yıl sonra ise Hipokrat ateş ve ağrı için reçetesine söğüt ağacı kabuğundan ekstre edilen suyu yazdı. 1828 yılında Münih’de profesör Johann Andreas Buchner akça söğüt kabuğu ekstrelerinden salisin maddesini saflaştırarak elde etmeyi başarmıştır. Bir yıl sonra Fransa’dan Leroux salisin’i kristal formunda geliştirmiş, ardından bir İtalyan kimyageri olan Raffaele Piria (1814-1865) salisinden aktif madde olan salisilik asiti elde etmiştir (Şekil 2). 1853’de Strazburg’dan Charles Frederic Gerhardt ilk kez asetil salisilik asiti pürifiye etmeyi başarmış sentetik olarak elde etmiş ve Herman Kolbe (1818-1884) ise bu molekülü içeren stabil preparatı 6 yıl sonra yapmıştır.



Şekil 2 Asetilsalisilik asit molekül yapısı

Salisilik asit 1874 yılında Frederic von Heyden tarafından piyasaya çıkarılmıştır. İki yıl sonra Berlin’de Charité Hastanesi’nde akut eklem romatizmasında sodyum salisilik asit ekstresi kullanılmış ve başarılı bulunmuştur. İlacın ilk kullanılmaya başlandığı dönemlerde yeterince saflaştırılmamasından dolayı mide üzerine yan etkileri fazlaydı. Bayer laboratuvarında 1897 yılında Felix Hoffman salisilik asidi sentetik olarak saf ve stabil formda elde etmeyi başararak mide üzerine olan yan etkiler azalmasını sağlamıştır. 1950’de Dr. Lawrence Craven kendi deneyimlerinden yola çıkarak aspirinin koroner tromboza karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüştür. 1960’ların sonlarında Dr. Harvey J. Weiss aspirinin

antitrombotik etkisinin trombositler üzerinden, geri dönüşümsüz olarak trombosit agregasyonunu inhibe ederek ortaya çıktığını ve bu etkinin trombositlerin yaşam süresi boyunca sürdüğünü ifade etmiştir. 1971 yılında aspirinin bu antitrombotik etkinliği Sir John Vane tarafından desteklenmiştir¹⁶. Koroner arter hastalığında aspirin kullanımına başlanması ile vasküler mortalite ve tekrarlayan enfarktüs oranlarının azaldığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir¹⁷.

3.3 ASPIRİN ETKİ MEKANİZMASI

Aspirinin üst gastrointestinal sistemden kolayca absorbe olmasına karşın enterik kaplı aspirinin absorpsiyonu için uzun zaman gereklidir. Aspirinin pik plazma seviyesi alınımını takiben 40 dakika içerisinde görülmekle birlikte trombosit inhibisyonu ve kanama zamanının uzaması alımı takiben 1 saat içerisinde oluşur. Aspirinin sistemik biyoyararlanımı yaklaşık olarak %50 civarındadır¹⁸. Aspirinin temel metabolizma yeri karaciğer olup intestinal human karboksieraz-2 enzimi ile de asetil ve salisilat moleküllerine ayrılır¹⁹. Aspirin molekülünün yarılanma ömrü 15-20 dakika olmakla birlikte salisilatın yarılanma ömrü 3-6 saattir.

Trombosit aktivasyonunu stimule eden kollajen, trombin, epinefrin, ADP gibi agonistlere yanıt olarak fosfolipaz A₂ enzim aktivasyonu olur. Fosfolipaz A₂ enzimi membran fosfolipidleri kaynaklı araşidonik asit üretimine aracılık eder. Araşidonik asitten prostaglandin H-sentaz enzimi ile prostaglandin (PG) H₂ üretilir. Bu enzim araşidonik asitten PGG₂ oluşumunu sağlayan COX ve PGG₂'den PGH₂ oluşumunu sağlayan peroksidaz aktivitelerine sahiptir. PGH₂ ise doku spesifik sentaz enzimleri ile PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂ (endotelial hücrelerde üretilip vazodilatör ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etkinliği vardır) 'ye dönüşür (Şekil 3). TXA₂ (trombositlerde üretilip vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu arttırıcı etkinliğe sahiptir) oluşumunu sağlayan tromboksan sentaz enziminin ise trombositlere spesifik bir enzim olması sebebiyle trombositler major TXA₂ kaynağı olmaktadır.

PGH sentaz enziminin bilinen iki farklı izoformu olan COX-1 ve COX-2 farklı dokularda eksprese olmaktadır. Birçok hücrenin endoplazmik retikulumunda eksprese edilen COX-1 yoluyla üretilen prostaglandinler vasküler hemostaz, gastrik mukozal korunma ve renal kan akımı düzenlenmesi gibi normal hücre fonksiyonları üzerinde rol oynarlar. COX-2 ise inflamasyona yanıt olarak veya endotelial hücrelerde, makrofajlarda, monositlerde ve sinoviositlerde büyüme faktörü indüklemesi ile eksprese olurlar, ayrıca kronik inflamatuvar

hastalıklar gibi patolojik süreçlerde rol oynarlar. COX-2 ayrıca genç trombositlerde mevcut olup TX sentezine katkıda bulunabilmektedir. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) her iki izoenzimide reversibl inhibe etmekte olup aspirin her iki enzimi de irreversibl olarak inhibe etmektedir¹⁸.

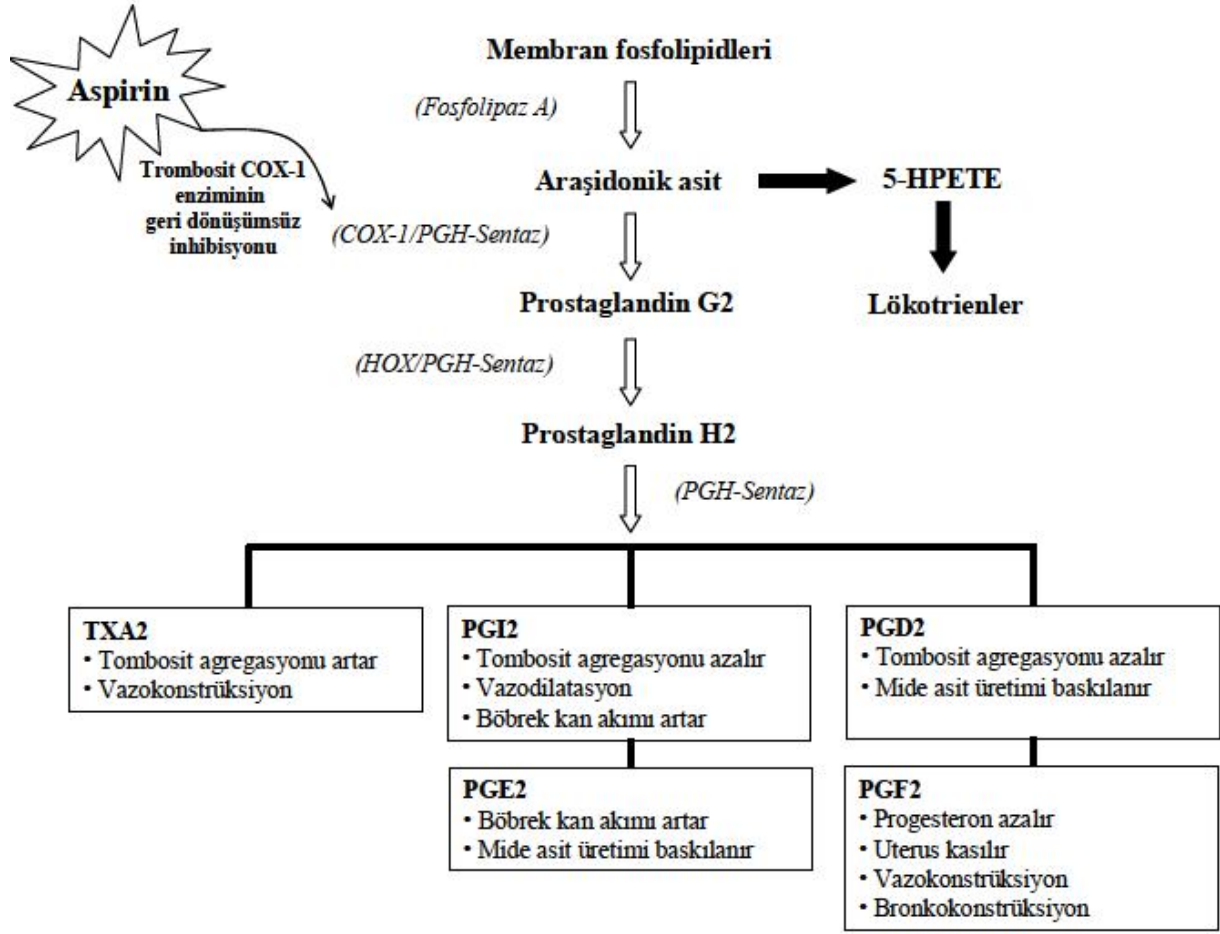
Aspirinin antitrombositler etkinliği primer olarak trombositlerdeki COX-1 enziminin serin rezidülerini (Ser529) irreversibl olarak asetillemesine bağlı oluşur. Bu asetilasyon sonrası araşidonik asitin enzim katalitik bölgesine (Tyr 385) bağlanması engellenir ve PGH₂ sentezi inhibe olur. Sonraki TXA₂ oluşumu ve TXA₂ tarafından indüklenen trombosit agregasyonu trombositin ömrü boyunca inhibe olur. TXA₂ oldukça unstabil bir molekül olup hızlıca stabil fakat fizyolojik olarak inaktif metaboliti olan TXB₂ 'ye hidrolize edilir. Ayrıca aspirin COX-2 enzim aktivitesini de Ser516'ya bağlanarak inhibe eder. COX-2'nin asetillenmesi ile araşidonik asit 12R-HETE'ye ve 15-epoksi-lipoksin-A₄'e dönüşebilir²⁰. 15-epoksi-lipoksin-A₄ ise nitrik oksid salınımına neden olarak lökosit-endotel etkileşimini inhibe eder ve inflamasyonu azaltır^{21,22}. İlâveten yüksek doz aspirin çeşitli protein ve nükleik asitlerin de asetilasyonuna neden olur²³.

Aspirinin COX-1 enzim asetilasyonuna olan afinitesi COX-2 ye oranla yaklaşık 150-200 kat daha efektif ve hızlıdır. Ayrıca aspirinin salisilat parçası ikinci bir bölge olarak Arg 120 'ye zayıf bir şekilde bağlanarak antitrombositler etkinliğe katkıda bulunur²⁴. Aspirin TXA₂ oluşumunu COX enzim inhibisyonu yoluyla sağlamakta olup TX sentaz enzimi üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Trombosit agregasyonu ve normal hemostazı sağlamak için %20' ye kadar TXA₂ sentezinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Aspirin klinik yararlarının görülmesi için TX sentezinin %95 inhibisyonu gerekmektedir. Hatta aspirin varlığında trombositlerdeki düşük seviyedeki COX-2 enzim ekspresyonu bile trombosit agregasyonunu indükleyebilir¹⁸. Endotelyal hücreler ve monosit/makrofajlar ise COX-2 enzim restentezi yoluyla aspirinin etkilerini 2-4 saat içerisinde hızlıca geriye döndürebilmekte ve TX sentaz enzimi ile PGH₂'den trombositlerde TXA₂ oluşumunu sağlamaktadır (transselüler TXA₂ sentezi)²⁵. Bu fenomen plak rüptüründe monosit/makrofaj ve trombosit kümeleşmesi ile tromboz gelişimi ve aspirinin etkilerinin engellenmesinde önemli olabilir. Dahası yüksek riskli hastalarda aspirin tedavisine rağmen monosit ve vasküler hücreler gibi inflamatuvar hücreler trombosit dışı TXA₂ ve üriner TXB₂ oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Normal şartlarda trombositlerde COX-2 ekspresyonu %10'dan daha düşük olmakla birlikte koroner arter bypass cerrahisi sonrasında olduğu gibi yüksek trombosit döngüsünün olduğu durumlarda COX-2 ekspresyonu

%60'lara varmaktadır. Bu döngü düşük doz aspirin tedavisi ile COX-1 inhibisyonuna rağmen yüksek TXA₂ seviyelerine katkıda bulunmaktadır^{26,27}.

Aspirin yaşam süresi 10 gün olan trombositlerin COX-1 enzimini irreversibl olarak inhibe eder. Bu nedenle aspirin tedavisinin kesilmesini takiben dolaşımdaki trombositlerde agregasyonun tedavi öncesi seviyelerine gelmesi için 8-10 gün geçmesi gerekmektedir. TXA₂ sentezinin yalnızca trombositlerdeki COX-1 enzimi aracılığıyla olmaması nedeniyle trombositlerdeki COX-1 enzim inhibisyonu ile in vivo TXA₂ biosentezi inhibisyonu arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır ve bu nedenle uzun süreli aspirin tedavisinin kesilmesini takiben TXA₂ sentezinin eski seviyesine dönmesi trombosit turnover hızından daha önce gerçekleşir¹⁸. COX-2 bağımlı patofizyolojik sürecin (hiperaljezi ve inflamasyon) inhibisyonu için daha yüksek dozda ve daha sık doz aralığında aspirin tedavisi gerekmektedir (çünkü çekirdek hücrelerinde hızlıca enzim resentezi gerçekleşmektedir). Aspirin bu COX-2 enzim inhibisyonu ile antiinflamatuvar etkinliğe yol açmaktadır.

Aspirin ayrıca mikrovasküler zedelenmelerde trombin üretimini ve böylece FaktörXIII aktivasyonunu azaltırlar²⁸. Aspirinin bu etkileri total kolesterol seviyesi 240 mg/dl 'in ve düşük dansiteli kolesterol (LDL-kolesterol) seviyesi 155 mg/dl 'in altında iken daha belirgin gözlemlenmektedir. Bazı çalışmalarda total kolesterol seviyesinin 240 mg/dl 'in üzerinde olduğu durumlarda aspirinin kanama zamanının uzaması üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir²⁹. Aspirin aynı zamanda fibrin pıhtısının geçirgenliğini arttırır ve fibrindeki lizin rezidülerinin asetilasyonu yoluyla pıhtının erimesine katkıda bulunur³⁰. Aspirin trombositler ile nötrofil ve eritrositler arasındaki etkileşim üzerine de etki ederek endotel fonksiyonlarını arttırıcı etki gösterir¹⁸.



Şekil 3 Araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezlenmesi
PG: Prostaglandin, COX-1: siklooksijenaz izoenzim 1, HOX: hidroperoksidaz, 5-HPETE: 5hidroperoksieikosatetraenoik asit

Aspirin bu etkilerin yanı sıra K vitamini antogonizmasını, trombin üretiminin baskılanmasını ve pıhtılaşma faktörlerinin asetillenmesini de sağlayarak kardiyovasküler hastalıklarda olumlu etkilere sahip olup, antioksidan etkinliğini LDL-kolesterol oksidasyonunu engelleyerek gösterir. Böylece aterosklerotik plak üzerinde antiinflamatuvar etkinliğe katkıda bulunur³¹.

3.4 ASPİRİNİN KLİNİK KULLANIMI

3.4.1 Stabil angina pektoriste aspirin kullanımı

Aspirin, arteriyel trombozdan korunmanın medikal tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Aspirin COX-1'i ve bu yolla tromboksan üretimini geri dönüşümsüz inhiye ederek etkisini göstermekte olup; bu inhibisyon etkisi, aspirinin ≥ 75 mg/gün dozunda kullanımıyla

oluşmaktadır³². Aspirinin 75mg/gün dozunun altında ve 150 mg/gün dozunun üstünde kullanımıyla sağladığı risk azalması göreceli olarak azaldığından, aspirinin optimum antitrombositer dozunun 75-150 mg/gün olduğu izlenimi edinilmiştir³³.

Aspirinin antitrombositer etkisinde görüldüğünün tersine gastrointestinal yan etkileri aspirin dozu yükseldikçe artmaktadır³². Kafaîçi kanamaya ilişkin görece risk %30 artmakla birlikte³⁴, antitrombositer ilaç tedavisine atfedilebilen bu tür komplikasyonlar için mutlak risk, günde ≥ 75 mg aspirin dozunda 1000 hasta yılında 1 hastadan daha azdır^{32,35}. Kafaîçi kanama riskinin doza bağımlı olduğunu, terapötik olarak etkili doz aralığındaki aspirin tedavisinde gösteren kanıtlar bulunmamaktadır. Aterosklerotik damar hastalığı bulunan hastalarda iskemik nedenli inmeye aspirin tedavisinin sağladığı yarar net bir şekilde ortaya konmaktadır^{32,35}. Aspirin tedavisi almakta olan hastalarda terapötik dozlarda aspirin alımı ile sağlanan yarar ve gastrointestinal yan etkiler arasındaki dengeyi en uygun düzeye getirebilmek için, aspirin dozu etkili olduğu düşünülen en düşük doz aralığında olmalıdır.

2013 ESC (European Society Of Cardiology) kılavuzuna göre kararlı angina pektorisinde aspirin kullanımına ilişkin öneriler:

- ❖ Özgül bir kontrendikasyon (aktif gastrointestinal kanama, aspirin alerjisi veya daha önce aspirin intoleransı) bulunmayan bütün hastalarda günde 75 mg aspirin verilmelidir (Sınıf I - Kanıt düzeyi A).

3.4.2 USAP/NONSTEMI da aspirin kullanımı

Yaklaşık otuz yıl önce yapılmış çalışmalara göre aspirin kullanımı kararsız anjina pektorisinde olan hastalarda ölüm veya tekrarlayan ME görülme sıklığını azaltmaktadır [görelî oran (OR) 0.47; % 95 GA 0,37–0,61; P,< 0.001]^{36–38}. Aspirinin yükleme dozu olarak 150-300 mg çiğneme tableti formu önerilmektedir³⁹. İntravenöz yolla aspirin tedavisi ise oral alıma bir alternatif oluşturmakla birlikte yapılan çalışmalarda tercih edilen tedavi yöntemi olmaması nedeniyle günlük uygulamada her yerde kullanılmamaktadır. Günlük 75-100 mg'lık idame dozunda kullanılan aspirinin daha yüksek dozlarda kullanımı kadar etkin olduğu gösterilmiş olup bu doz aralığında hastaların % 1'e varan bir bölümünde ilacın bırakılmasını gerektirebilen gastrointestinal intolerans riski mevcuttur⁴⁰. Aspirine karşı görülen anafilaktik şok, deri döküntüsü ve astmatik reaksiyonlar gibi alerjik yan etkiler nadiren (< % 0.05)

gözlenmektedir. Bazı seçilmiş hasta guruplarında aspirine karşı duyarsızlaştırma seçeneği kullanılabilir.

Aspirin COX-1'i güvenilirlikle inhibe ettiğinden, ilaca uyumsuzluğun tedavi planlamasına yardımcı olabileceği durumlar dışında etkilerinin izlenmesi gerekmemektedir. İbuprofen gibi NSAİİ'ler aspirinin tersine COX-1'i geridönüşlü olarak bloke edebilir ve aspirinin geridönüşsüz etkilerinin inhibe edebilir. Ayrıca COX-2 inhibisyonu yoluyla potansiyel protrombotik etkilere yol açar. Sonuçta iskemik olayların riskini artırabildiklerinden NSAİİ'lerden kaçınılması gerekir⁴¹.

2011 ESC kılavuzuna göre USAP/NONSTEMI hastalarında aspirin kullanımına ilişkin öneriler:

- ❖ Başlangıç yükleme dozu 150-300 mg ve uzun dönemde idame dozu 75-100 mg olmak üzere, tedavi stratejisinden bağımsız olarak kontrendikasyonu olmayan hastaların tümüne aspirin verilmelidir (Sınıf I - Kanıt düzeyi A).

3.4.3 STEMI'da aspirin kullanımı

Aspirin, sekonder korumadaki kanıtlanmış yararlarından dolayı STEMI hastalarının tümünde kullanılmalıdır³⁹. Aspirinin bu hastalardaki kullanım dozu ise tartışmalıdır. Aspirin ve klopidogrel'in tekrarlayan olayları azaltmadaki optimal dozlarını araştıran CURRENT/OASIS7 (Organization to Assess Strategies in İschaemic Syndromes) çalışması düşük doz (75-100 mg/gün) ve rölatif olarak yüksek doz (300-325 mg/gün) aspirin kullanımının klinik sonuçlar açısından farkını göstermede başarısız olmuştur⁴⁰. Ancak düşük doz aspirin kullanımı ile daha az gastrointestinal kanama gözlenmiştir. Uzun dönemde ise genellikle düşük doz (75-100 mg/gün) aspirin kullanımı tercih edilmiştir. Trombosit agregasyon sonuçlarına göre diyabetik hastalarda hızlı trombosit döngüsünden dolayı trombosit inhibisyonunun sağlanması için daha yüksek dozlarda veya daha sık dozlam aralığında aspirin tedavisi gerekmele birlikte^{42,43}, klinik fayda açısından fark gözlenmemiştir. Aspirine karşı hipersensitivite öyküsü olan hastalarda ise aspirine karşı desensitizasyon uygulanarak tedavi ömür boyu devam etmelidir⁴⁴⁻⁴⁶. Aspirine karşı gerçekten intoleransı olan hastalarda ise sekonder korunmada uzun süreli tedavide aspirin yerine klopidogrel (75 mg/gün) ile tedaviye devam edilebilir⁴⁷.

2012 ESC kılavuzuna göre STEMI hastalarında aspirin kullanımına ilişkin öneriler:

- ❖ STEMI sonrası düşük doz aspirin (75-100 mg) tedavisi süresiz olarak endikedir (Sınıf I - Kanıt düzeyi A).
- ❖ Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda aspirin ve prasugrel veya aspirin ve tikagrelor ile ikili antitrombositer tedavi (aspirin ve klopidogrel tedavisinden öncelikli olarak) önerilmektedir (Sınıf I - Kanıt düzeyi A).
- ❖ Aspirin ve ADP reseptör antagonistleri ile ikili antitrombositer tedavi STEMI sonrası 12 aya kadar devam edilmelidir. En azından kesin olarak;
 - Çıplak metal stent takılan hastalarda en az 1 ay kullanılmalıdır (Sınıf I - Kanıt düzeyi C).
 - İlaç salınlı stent takılan hastaarda en az 6 ay kullanılmalıdır (Sınıf IIb - Kanıt düzeyi B).
- ❖ Stent uygulanmayan STEMI hastalarında ikili antitrombositer tedavinin 1 yıla kadar kullanılması önerilmektedir (Sınıf IIa - Kanıt düzeyi C).

3.5 ASPIRİN DİRENCİ

Aspirin aterotrombotik hastalıkların ve komplikasyonlarının primer ve sekonder korunmasında kullanılan etkili bir antitrombositer ilaçtır^{2,3}. Aterosklerotik hastalıklar ve akut koroner sendromlarda aspirinin tek başına veya klopidogrel ile birlikte kullanımını güncel kılavuzlara göre standart tedavi yöntemi olup^{48,49}, kardiyovasküler hastalıklar ve inmede aspirin ve/veya klopidogrel direnci birçok çalışmada ortaya konmuştur^{15,50-55}.

Aspirin direnci; klinik direnç ve laboratuvar direnci olmak üzere iki şekilde tanımlanmaktadır. Laboratuvar olarak aspirin direnci terapötik dozlarda aspirin tedavisi almakta olan hastalarda TXA₂ bağımlı trombosit aktivasyonunun yeterli düzeyde inhibe edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak direnç ise terapötik dozlarda aspirin tedavisi alan hastalarda yeni aterotrombotik iskemik olay gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır⁵⁶. Kardiyovasküler hastalık nedeniyle takipte olan kişilerde aspirine karşı klinik direnç %5-9 arasında görülmekte olup, aspirine karşı kısmi direnç %23'ün üzerindedir. Laboratuvar olarak ölçülen aspirin direnci farklı klinik çalışmalarda %5-45 oranında tespit edilmiş olup⁵⁷⁻⁵⁹ direnç tespit edilen hastalarda yeni kardiyovasküler olay gelişme insidansı %40 oranında saptanmıştır (bu oran aspirine yanıtı olmayan hastalarda %4.4'dür)⁹.

3.6 ASİRİN DİRENÇ MEKANİZMALARI

Aspirin direnci ile ilgili öne sürülen bir çok mekanizma bulunmakla birlikte inflamasyon ve kardiyovasküler hastalığın yaygınlığı gibi faktörlerin etkilemesiyle bu direncin diyabetik ve ME sonrası hastalarda daha sık olduğu gözlemlenmiştir ve genetik faktörlerinde bu direnç gelişiminde önemli bir rolü olduğu görülmüştür^{27,60,61}. Aynı zamanda zayıf hasta uyumu ve birlikte alınan ilaçların etkinliğiyle de direnç görülebilmektedir. Aspirin direnci ile ilgili öne sürülen mekanizmalar (Tablo 1) şu şekilde ele alınabilir;

Hasta faktörleri	Uyum	Zayıf hasta uyumu
	Kardiyovasküler hastalık şiddeti	Aspirin direnci ME, AKS ve inmede daha sık görülmekte
	Genetik	COX, glikoproteinler ve FXIII polimorfizmi
İlaç faktörleri	İnflamasyon ve platelet dışı tromboksan üretimi	İnflamatuar mediatör seviyeleri ile aspirin direnci korelasyon gösterebilmekte
	Cinsiyet	Diabet, sigara ve hiperlipidemi proinflamatuvar süreç ve aspirin direnci ile ilişkili
İlaç faktörleri	Doz	Kadın cinsiyet aspirinden daha az fayda görmekte
	İlaç etkileşimleri	Yetersiz dozda aspirin alınımı
	Taşiflaksi	İbuprofen veya diğer NSAİİ'ler alınımı
		Uzamış tedavi sürelerinde faydanın azalması

Tablo 1: Aspirin direncinden sorumlu olası mekanizmalar

3.6.1 Uyum:

Hasta uyumu tedavi etkinliği açısından önden gelen nedenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda ME sonrası aspirin tedavisinin kesilmesinin sık olduğu gösterilmiştir⁶². 1521 hastayı içeren bir çalışmada ME sonrası aspirin, statin ve beta-bloker tedavi kombinasyonu uygulanan hastaların 184'ünün her üç tedaviyi kestiğini, 56'sının iki ilacı ve 272'sinin de ilaçlardan birini kestiği görülmüştür⁶². Cotter ve arkadaşlarının ME geçiren 73 hasta üzerinde yaptığı bir araştırmada aspirine karşı direnç gösterilen 21 hastanın 12'sinin aslında aspirin tedavisini kestiği gösterilmiştir⁶³. Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 191 post-ME hastanın %3'ünde aspirin tedavisi almasına rağmen direnç görülmüş olup, hastaların %9'unda ise aspirin tedavisinin hasta tarafından kesildiği gözlemlenmiştir⁶⁴.

Hasta uyumsuzluğunun aspirin direncinde major bir neden olduğu ve kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerinde arttırıcı etkisi olduğu ortaya konmuştur. Yine de hasta uyumsuzluğu aspirin direncinin bütün nedenlerini açıklamamakla birlikte diğer nedenlerin yanında aspirin direncine katkıda bulunan önemli bir etmendir.

3.6.2 Kardiyovasküler hastalık şiddeti:

Aspirin direncinin, yapılan bazı çalışmalarda ciddi kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde daha sık olduğu gösterilmiştir. Öyle ki akut koroner sendromu ciddiyetini belirleyen TIMI risk skorlamasında önceden aspirin kullanımı bir risk faktörü olarak ele alınmaktadır.

Akut ME sırasında rezidü trombosit aktivitesinin myokardiyal hasar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir^{65,66}. Valles ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada STEMI hastalarında TXA₂ sentezinin kısmi inhibisyonunun troponin T (TnT) ve kreatinin fosfokinaz-MB (CK-MB) düzeylerinde anlamlı düzeyde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁶⁶. Ancak bu geçici bir süreç olup post-ME 48 saat sonra hastalarda aspirin tedavisi ile optimal TXA₂ inhibisyonu sağlanmaktadır. Akut ME seyrindeki bu dirence inflamasyon ve protrombotik koşulların neden olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçlar yapılan birçok çalışmada akut ME seyrinde aspirin direncinin miyonekroz seviyesi ile korele olduğunun gösterilmesiyle desteklenmektedir^{65,67,68,69}.

3.6.3 Genetik:

Aspirin tedavisine olan yanıt kişinin kalıtsal özelliklerine bağlıdır. Faraday ve arkadaşlarının 500 beyaz Amerikalı üzerinde yaptığı bir çalışmada aspirin direncinin genetiksel özellikler tarafından düzenlendiği gösterilmiştir⁷⁰. Aspirinin hedef enzimi olan COX-1 oldukça polimorfik özellik göstermekte olup bu enzimdeki C50T polimorfizmi özellikle aspirin direnci ile ilişkilendirilmiştir, fakat ölüm ve yeni gelişen kardiyovasküler olaylar gibi klinik sonuçları ile ilişki kurulamamıştır^{71,72}. Aynı zamanda P2Y₁₂ ve P2Y₁ trombosit reseptör genleri ve GpVI/GpIIIa genlerindeki polimorfizm ile aspirin direnci ilişkisi yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir⁷²⁻⁷⁹. Yapılan bu çalışmalarda genetik polimorfizm ile aspirin direnci arasındaki ilişki aspirin direncini saptamaya yönelik kullanılan yöntem ile de ilişkili bulunmuştur⁷⁶. Hem yapılan çalışmaların küçük hasta popülasyonları üzerinde yapılması hem de aspirin direnç yöntemleri arasındaki bu farklı sonuçlardan dolayı

genetik ile aspirin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

3.6.4 İnflamasyon:

Aspirin direnci aterotrombotik lezyon rüptürü esnasında ve sonrasındaki inflamasyon ve protrombotik ortam nedeniyle akut koroner sendrom seyrinde daha sık görülmektedir. Ateroskleroz gelişiminde lökosit, trombosit ve hücre sinyal molekülleri aracılı inflamasyon anahtar rol oynamaktadır⁸⁰. Akut koroner sendrom seyrinde salgılanan inflamasyon markırı olan C-reaktif proteinin (CRP) yüksek TnT ve CPK-MB düzeyleri ile korelasyon gösterdiği görülmektedir^{81,91}. CD40 ligand (CD40L) gibi inflamasyon mediyatörlerinin de trombosit aktivasyonu ve aterosklerotik plak rüptüründe önemli bir rol oynadığı bilinmektedir⁸⁰.

Trombosit aktivasyonu ile CD40L eriyebilir formuna (sCD40L) dönüşür. Akut koroner sendrom, perkütan koroner girişim ve koroner arter bypass greftleme esnasında sCD40L konsantrasyonları artmakta olup^{82,83,84,87,89,90}, yüksek sCD40L düzeyi ile aspirin direnci arasında korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir⁸⁶. Aynı zamanda inflmasyonda düzeyleri artan markırlar olan von Willebrand Factor (vWF) , ve fibrinojeninde yüksek düzeylerinin aspirin direnci ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{28,85,88}. Yine de yapılan çalışmalardaki bu ilişkinin genellikle akut koroner sendrom seyri sırasında ve özellikle DM hastalarında gözlemlenmesi nedeniyle aspirin direnci ile inflamasyon seyrinde yükselen mediyatörler/markırlar arasında direkt ilişki net değildir.

3.6.5 Diabetes mellitus:

Diabetes mellitus iskemik kalp hastalığı için majör risk faktörü olup, yapılan çalışmalarda diabetes mellituslu hastalarda aspirinin kardiyovasküler hastalıklardan primer korunmadaki faydasının en az düzeyde olduğu gösterilmiştir⁹³. Ek olarak aspirin direnci saptanan hastaların genellikle diabetes mellituslu olduğu gözlenmektedir^{65,92,95}. Diabetik hastalardaki kötü glisemik kontrolün yüksek aspirin direnci prevalansı ile korelasyon gösterdiği izlenmekte olup⁹⁴, diabetiklerdeki protein glikasyonunun artması aspirinin COX-1 protein asetilasyonunu azaltmaktadır⁹⁶. Aynı zamanda diabetik hastalardaki inflamatuvar düzey artışının da aspirin direnç gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

3.6.6 Sigara:

Sigara içenlerdeki yüksek düzeyde makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) trombosit-monosit adezyonunu ve trombositlerden TXA₂ salınımını kolaylaştırmaktadır⁹⁷⁻⁹⁹. Sigara içen stabil koroner arter hastalarında aspirin tromboksan üretimini daha az düzeylerde baskılamaktadır.

3.6.7 Hiperlipidemi:

Hiperlipidemi genellikle diabetik ve sigara içenlerde inflamasyon ve protrombotik düzey ile ilişkilidir¹⁰⁰. Hiperlipidemi ve okside LDL; CD40L ve sCD40L seviyelerinde artışa yol açar^{100,103,105} ve bu artış trombosit aktivasyonu artışı ile korelasyon göstermektedir¹⁰⁰. Aspirin direncinin hiperlipidemi ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup^{101,102,104,125} bu etkinin LDL seviyesinde artışa bağlı olup olmadığı net değildir.

3.6.8 Trombosit dışı TXA₂ üretimi:

Ateroskleroz gibi inflamatuvar hastalıklar vasküler hücrelerdeki COX-2 ekspresyonunu arttırmalar^{109,110}. Aspirine bağlı COX-2 inhibisyon düzeyi COX-1'e oranla oldukça düşük seviyelerdedir, bu nedenle aspirin ile başarılı COX-1 inhibisyonu sağlanmasına rağmen COX-2 enzim yoluyla üretilen tromboksan sentezinin aspirin direnci nedenlerinden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak yeni üretilen trombositlerde COX-2 enzim aktivitesi halen devam etmektedir^{106,107}; aynı zamanda bu durum sistemik inflamatuvar reaksiyon ve trombosit tüketiminin çok olduğu koroner arter bypass greftleme operasyonu sonrasında aspirin direncinin neden daha çok görüldüğünü açıklamaktadır^{61,108}. Ayrıca eritrositler de, trombositlerdeki tromboksan üretimini arttırıcı etki göstermekte olup düşük veya orta doz aspirin tedavisi ile yeterli düzeyde inhibisyona uğramazlar^{111,126}.

3.6.9 Aspirin dozu:

Aspirin dozu ile aspirin rezistansı arasında oldukça kuvvetli bir ters ilişki vardır¹¹³. Yapılan büyük çaplı çalışmalarda 100 mg veya daha düşük dozdan aspirin alan hastalarda aspirin rezistansı %35.6 iken bu oran 300 mg veya daha yüksek dozdan aspirin alanlarda %18.6'ya gerilemektedir¹¹³. Benzer şekilde kardiyovasküler olay gelişme insidansı 75-100 mg aspirin

alanlarda 100-325 mg aspirin alanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksektir¹¹⁴. ASPECT çalışmasında doz bağımlı etkilerin diabetik hastalarda ön plana çıktığı gözlenmektedir¹¹², bu da bu hasta grubunda trombosit dışı tromboksan üretiminin (COX-2 gibi) artmış olduğunu ve yüksek doz aspirin ile inhibisyona uğradığını düşündürmektedir.

3.6.10 Cinsiyet:

Women's Health Study (WHS) çalışmasında bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan 39,876 kadın hasta üzerinde yapılan incelemede aspirin tedavisi inme riskini %24 azaltmakta olup myokard enfarktüsü veya total kardiyovasküler olay insidansında azalma gözlenmemiştir¹¹⁵. Benzer şekilde Hypertension Optimal Treatment (HOT) çalışmasında aspirin tedavisi ile erkeklerde ME riski %42 azalmakta olup kadınlarda anlamlı risk azalması gözlenmemiştir¹¹⁶. İlginç olarak bu çalışmalarda hem erkek hem de kadınlarda araziidonik asit ile indüklenen trombosit agregasyonunda komple inhibisyon görülmektedir. Bu da COX-1 bağımlı olmayan yolların bu sonuç üzerinde sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

3.6.11 İlaç etkileşimi:

Bazı ilaçlar trombosit fonksiyonlarını değiştirebilir veya aspirinin COX-1 asetilasyonunu bloke edebilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar %70-90 oranında reversibl olarak COX-inhibisyonu sağlarlar¹¹⁷. Aspirin ile ibuprofenin karşılaştırıldığı bir çalışmada aspirin alınımından 2 saat önce verilen ibuprofen ile aspirin alınımını takiben 2 saat sonra verilen ibuprofen karşılaştırıldığında TXB₂ inhibisyonunda anlamlı düzeyde azalma görülmektedir¹¹⁸. Tek başına aspirin alımı ile aspirin ve ibuprofenin beraber alınımı karşılaştırıldığında kombine ilaç alınımı ile kardiyovasküler olay gelişimi ve ölüm belirgin düzeyde yüksek saptanmıştır^{119,120}. Anjiotensin-2 resptör blokleri olan valsartan; tromboksan ve ADP aracılı trombosit agregasyonunu doz ve zamandan bağımsız olarak inhibe etmektedir¹²¹. Bu etki aynı grup diğer ilaçlarda da görülmektedir¹²². Fakat bu bulgulara rağmen klinik olarak fayda çok az düzeyde görülmektedir.

3.6.12 Taşiflaksi:

Uzun süre aspirin kullanımı ilacın antitrombositler etkinliğini azaltabilmektedir^{123,124}. Bunun altta yatan nedeni tam olarak bilinmemekle beraber daha önceden vurgulanıldığı gibi önceden

aspirin tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler olay insidansı artmaktadır. Bunun aspirin rezistansının bir nedeni olduğu düşünülmektedir.

3.7 ASİRİN DİRENCİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Yapılan çok merkezli, büyük çaplı, randomize klinik çalışmalar kanıtlanmış aterosklerotik hastalığı olan kişilerde aspirin tedavisinin kardiyak morbidite ve mortaliteyi azalttığını ortaya koymakta olup¹²⁷, total sonlanım noktalarında %25 azalma sağlandığını göstermektedir³. Düşük doz aspirin tedavisi ile fatal ME %37, iskemik stroke %25, vasküler veya diğer nedenlere bağlı ölüm %16 oranında azalmaktadır.

HOPE çalışmasında aspirin tedavisi almakta olan 976 hastanın 5 yıllık takipleri sonucunda yüksek idrar 11-dehidro-TxB₂ seviyelerinin artmış myokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁷ (Tablo 2).

Sonlanım noktaları	11-Dehidro Tromboksan B2 konsantrasyonu, ng/mmol kreatinin		P
	Vaka	Kontrol	
ME, inme veya KV ölüm (n=488)			
Geometrik ortalama	24,5	21,5	0,01
Medyan	22,7	21,0	0,01
ME (n=378)			
Geometrik ortalama	24,5	20,9	0,003
Medyan	22,8	20,3	0,001
İnme (n=40)			
Geometrik ortalama	25,0	27,4	0,47
Medyan	21,3	25,9	0,40
KV ölüm (n=244)			
Geometrik ortalama	25,6	20,4	<0,001
Medyan	24,0	19,9	<0,001

Tablo 2: Üriner 11-dehidro-TxB₂ seviyelerinin artmış myokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm ile ilişkili (HOPE çalışması)

3.8 ASPIRİN DİRENCİNİN TESPİTİNDE KULLANILAN LABORUTUAR YÖNTEMLER

Hastanın aspirine yanıtı değişik yöntemler ile tespit edilebilir. Bu yöntemler arasında Optik Agregometri (Turbidimetrik Trombosit agregasyonu – *Light transmittance Aggregometry-LTA*) trombosit fonksiyon testleri arasında altın standart olarak kabul edilir. Fakat zaman alıcı olması, teknik bilgi gerektirmesi nedeniyle özelleşmiş laboratuvarlar ile sınırlanmıştır¹²⁸.

Trombosit fonksiyon ölçüm yöntemleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

1- Kanama zamanı ölçümü

2- TXA₂ üretiminin ölçülmesi

- Serum TXB₂
- İdrar 11-dehidro-TXB₂

3- ADP ile stimülasyon yöntemleri

- Optik Agregometri- Turbidimetrik trombosit agregometri-LTA
- VerifyNow P2Y12
- İmpedans platelet agregometri (WBA)
- Plateletwoks
- Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100)

3.8.1 Kanama zamanı

Trombosit tıkaçı oluşumuna bağlı olarak in vivo kan akımının kesilmesi esasına dayanır. Duyarlılığının düşük olması ve ölçümün yapan kişiye bağımlı olması dezavantajlarıdır.

3.8.2 Tromboksan ve aspirin metabolitleri

Tromboksan A₂'nin stabil metabolitleri olan serum TXB₂ ve idrar 11-dehidro-TXB₂ aspirin direnci ölçümü için kullanılabilir^{129,130}. Aspirin kullanan hastalarda idrarda araziidonik asit yıkım ürünü olan 11-dehidro-TXB₂ ve serumda TXB₂ azalması esasına dayanır. Bu testlerin direkt olarak trombosit aktivitesini ölçen ve trombosit spesifik yöntemler olmaması dezavantajlarıdır.

3.8.3 Optik Agregometri (Turbidimetrik Trombosit Agregasyonu)

Light Transmittance Agregometry-LTA olarak bilinen bu yöntem 1960'larda bulunmuş, trombosit fonksiyon testleri arasında altın standart kabul edilmiştir. Test, ortamda bulunan ekzojen trombosit agonistine yanıt olarak meydana gelen trombosit agregasyonu sonucunda ışık geçirgenliğindeki artışın ölçülmesi esasına dayanır. Test sonucu lipemi ve hemolizden etkilenmekle birlikte yaygın kullanılan bu yöntemin sonuçları laboratuvarlar arasında ciddi farklılıklar gösterir. Diğer dezavantajları arasında trombositten zengin plazma ve yüksek örnek hacmi gerektirmesi bulunmakla birlikte optik agregometri zaman tüketici bir yöntemdir^{131,132}(Şekil 4).



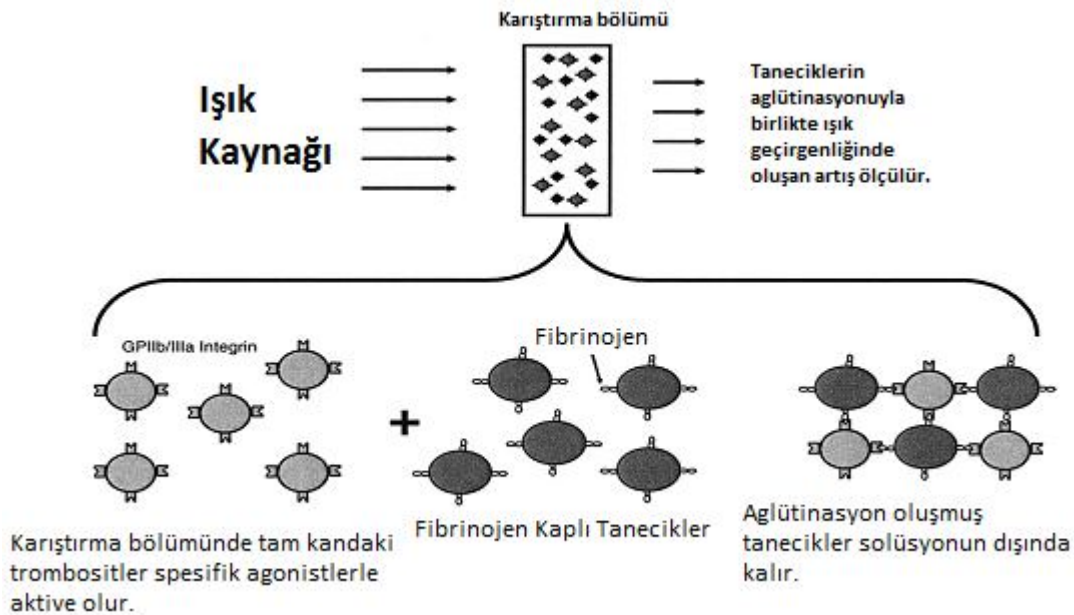
Şekil 4: Sekiz kanallı ve dört kanallı Optik Agregometri (Light Transmittance Agregometry-LTA) (Pakala R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. Cardiovascular Revascularization Medicine, Volume 12, Issue 5, Pages 312-322'den alınmıştır)

3.8.4 VerifyNow ©:

VerifyNow sistemi sıratlı tam kanda bulunan fibrinojen kaplı taneciklerin karıştırma bölümünde bulunan ADP, TRAP (thrombin receptor-activating peptide) ve arasıdonik asit gibi agonistle uyarılmasına dayalı bir sistemdir. Antikoagüle kanın karıştırma bölümüne eklenmesi ile birlikte trombositler aktive olur ve aktive olmuş trombosit yüzeyindeki GpIIb/IIIa reseptörlerine taneciklerin fibrinojen aracılığı ile bağlanmasının ardından trombosit agregasyonu oluşur. Bunların neticesinde ışık geçirgenliğindeki değişim aspirin reaksiyon ünitesi (ARU) olarak belirtilir. ARU>550 olarak ölçülmesi aspirin direnci olarak tanımlanmaktadır. Basit ve hızlı bir test olması ve az miktarda kanın yeterli olması gibi avantajlara sahip olmakla birlikte test için hematokrit ve trombosit sayısı önemlidir^{131,132}(Şekil 5), (Şekil 6).



Şekil 5: VerifyNow sistemi (Karon B. ve ark. Laboratory Methods for Evaluating Effectiveness of Anti-platelet Therapy. Clinical Laboratory News April 2011: Volume 37, Number 4 ‘ten alınmıştır)



Şekil 6: Verify Now © testinin ölçüm mekanizması (Michelson A. Methods for the Measurement of Platelet Function. Am J Cardiol 2009;103[suppl]:20A–26A’dan alınmıştır)

3.8.5 Plateletworks:

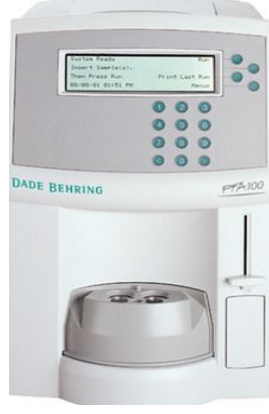
Plateletworks, GpIIb/IIIa ile bağlantılı trombosit agregasyonunu ölçen diğer bir metod olup, trombosit sayısının agonist olarak araşidonik asit ile birlikte ve agonistsiz olarak karşılaştırılması esasına dayanır. Tam kanda çalışılması ve az miktarda kan örneğinin yeterli olması gibi avantajları bulunmaktadır. Testin fazla çalışılmamış olması dezavantajıdır^{132,133} (Şekil 7).



Şekil 7: Plateletworks sistemi (Pakala R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. Cardiovascular Revascularization Medicine, Volume 12, Issue 5, Pages 312-322'den alınmıştır)

3.8.6 Platelet Function Analyzer-100 – PFA-100

PFA-100, sitratlı tam kanda CEPI (kolajen-epinefrin) veya CADP (kolajen- ADP) agonistleri ile kaplı bir açıklık içeren kartuşların yüksek kesme hızlarında aspire edilmesine dayalı bir sistemdir. Bu agonistler tarafından uyarılan trombosit agregasyonu neticesinde kartuşlarda bulunan açıklıklar kapanır ve bu sayede kan akımı engellenmiş olur. Bu testte açıklığın kapanmasına kadar geçen süreye kapanma zamanı ismi verilir. PFA-100 ayrıca, fizyolojik olarak kesme hızını gösterir ve bu bağlamda in vitro kanama zamanı cihazı olarak isimlendirilir. Testin basit olması, sonucun hızlı olması ve tam kanda örnek hazırlamaya ihtiyaç olmadan çalışılabilmesi avantajlarıdır. En önemli dezavantajları ise kapanma zamanının vWF düzeyi ile hematokrite bağımlı olması ve aspirine olan yanıtı izlemede yetersiz olmasıdır^{131,132,134}(Şekil 8).



Şekil 8: PFA-100 sistemi (Pakala R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. Cardiovascular Revascularization Medicine, Volume 12, Issue 5, Pages 312-322'den alınmıştır)

3.8.7 Tam Kanda İmpedans Agregometri (*Whole Blood Aggregometry- WBA*)

İmpedans Agregometri testi antikoagüle edilen tam kanda iki ince elektrod yüzeyinde toplanan trombositlerin elektrodla bağlandıktan sonra elektrotlar arasında elektriksel impedansı arttırması esasına dayanan bir yöntemdir. İmpedans agregometri testi ile trombositten zengin plazmanın ayrılmasına ihtiyaç duyulmadan fizyolojik şartlarda ölçüm yapılmaktadır. Buna karşın, impedans agregometri daha fazla kan hacmi gerektirir, daha zaman alıcı ve daha pahalıdır¹³¹⁻¹³⁴(Şekil 9).



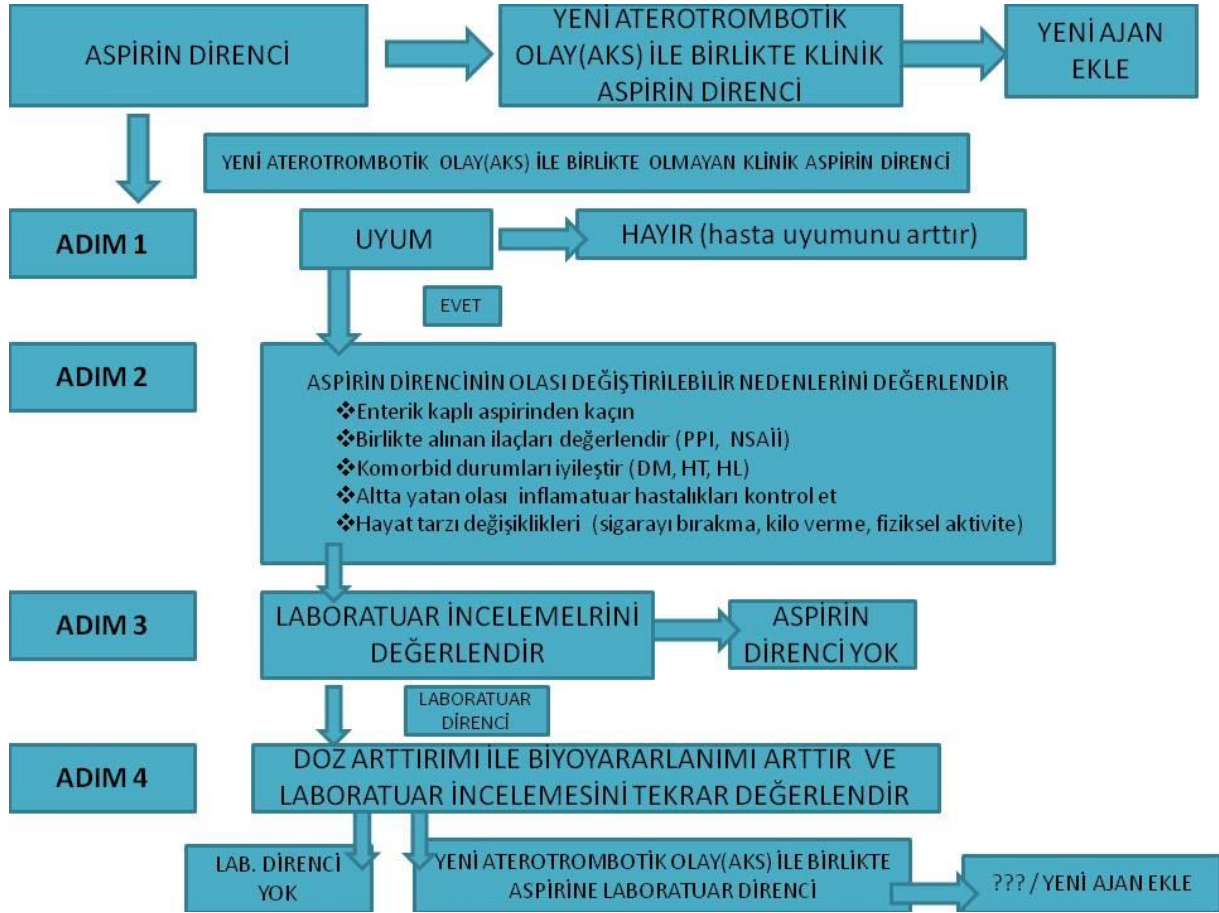
Şekil 9: WBA sistemi- Tam Kanda İmpedans Agregometri (Pakala R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. Cardiovascular Revascularization Medicine, Volume 12, Issue 5, Pages 312-322'den alınmıştır)

3.9 ASPIRİN DİRENCİNE YAKLAŞIM

Aspirin direnci, tromboksan üretiminin ve aktivitesinin azaltılması ve diğer trombosit aktivasyon yollarının bloke edilmesi ile üstesinden gelinebilecek bir durumdur. Sigarayı bırakmak, kilo vermek ve günlük fiziksel aktivite alışkanlığının kazanılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile trombosit fonksiyonları geliştirilebilir. Aspirin direnci ile ilişkili olabilecek klinik durumlardan korunma ve bu durumların tedavisi ile aspirine yanıt artırılabilir. Aspirin direnci ile ilişkili olabilecek komorbid durumlar arasında; hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve inflamatuvar hastalıklar sayılabilir. Bu komorbid durumlar ile birlikte düşük doz aspirin alımının aspirin direncinden sorumlu olabileceği öne sürülen mekanizmalar arasında sayılmakla birlikte yüksek doz aspirin alımının aspirin direncinde klinik sonuçlara olan etkisi tartışmalıdır.

Tedavi stratejisindeki önemli noktalardan birisi de hasta uyumunu arttırmak olmalıdır. Enterik kaplı aspirin kullanımı ve beraberinde proton pompa inhibitörü kullanımı gibi aspirinin absorpsiyonunu engelleyici durumlardan kaçınılması ve aspirin ile etkileşime girerek farmokinetik direnç yaratan NSAİİ'ler ile birlikte aspirin alımından kaçınılması da aspirin direncine yaklaşımda önemli bir yer tutmaktadır.

Aspirine klinik direnç varlığında ve laboratuvar yöntemleri ile bu direncin gösterilmesi ile mevcut yaklaşımlar neticesinde devam eden direnç varlığında aspirine ek olarak farklı bir antitrombositik ilaç eklenmesi düşünülmelidir. Aspirin direncine yaklaşım Şekil 10'da gösterilmiştir:



Şekil 10: Aspirin direncine yaklaşım

4. AMAÇ:

1. İskemik kalp hastalığı tanısı ile takipli ve bu nedenle terapötik dozda aspirin tedavisi almakta olan hastalarda aspirin direnci ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek
2. Perkütan koroner girişim uygulanmış ve bu nedenle aspirin tedavisi almakta olan hastalarda aspirin direnci ile stent restenozu ve tekrarlayan perkütan koroner girişimler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek
3. Koroner arter hastalığı risk faktörleri (diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı) ve aspirin ile etkileşebilecek proton pompa inhibitörleri ve statin grubu ilaçlar ile aspirin direnci arasındaki ilişkinin araştırılması

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 08/04/2013-31/10/2013 tarihleri arasında iskemik kalp hastalığı tanısı konulmuş aspirin kullanan 100 adet hasta dahil edilecektir. Çalışmamız İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve yapılmasında bir sakınca görülmedi (Karar No: 11.04.2013/05-36). Hastaların detaylı anamnezi alınarak fizik muayenelerinin yapılmasını takiben EKG'leri çekilecek ve biyokimyasal değerlendirmenin ardından kriterlere uygun hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

5.1 DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya hastanemizde bilinen koroner arter hastalığı tanısı ile takip edilmekte olup terapötik dozda aspirin tedavisi almakta olan 30-75 yaş arasında elektif veya acil koroner anjiyografi ve/veya perkütan koroner girişim uygulanan hastalar dahil edildi.

5.2 ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ

Trombositopeni ($< 100.000/mm^3$) veya trombositoz ($> 400.000/mm^3$), anemi (Hemoglobin < 10 gr/dl), polisitemi (hematokrit $> \%50$), nötropeni (lökosit $< 4.000/mm^3$), son dönem böbrek yetmezliği, akut veya kronik karaciğer yetmezliği, hematolojik hastalıklar, malignite öyküsü olan hastalar, aktif enfeksiyonu olan hastalar, aspirin intoleransı veya kontraendikasyonu, son 3 günde Gp IIb/IIIa inhibitörü tedavisi altında olmak, son 30 gün içinde aspirin dışında antitrombotik veya antikoagülan tedavi kullanmak, son 3 ayda düzenli nonsteroidal antiinflamatuar tedavi almak.

5.3 VERİ TOPLAMA YÖNTEMLERİ

Tüm hastalara aşağıdaki belirtilen yöntemlerin uygulanması planlandı.

- Verify Now metodu kullanılarak aspirin ile trombosit inhibisyon düzeyinin saptanması
- Hastaların koroner arter hastalığı risk faktörlerinin, serum kreatinin ve lipit profilinin saptanması
- Gensini skorlaması kullanılarak hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığının belirlenmesi

6. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş bilgileri, alışkanlıkları, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, mevcut tedavileri ve tüm sistemik fizik muayene bulguları kaydedildi. Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Biokimyasal analiz için gerekli tam kan kateter laboratuvarında arterial sheath yan portundan alındı. Aspirin inhibisyon düzeyi ise terapötik dozda (en az 75-125mg/gün) aspirin almakta olan hastalarda işlemden 12-24 saat sonra venöz kan alınarak belirlendi.

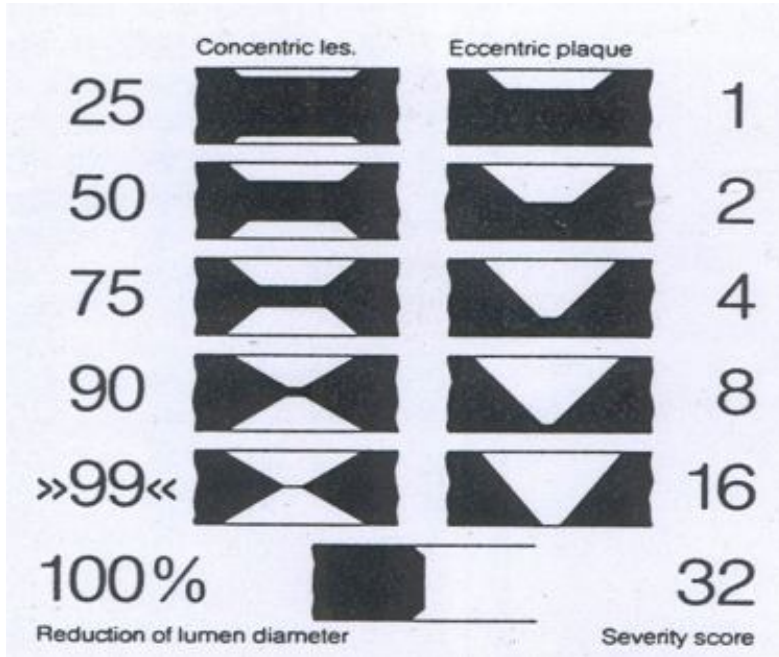
6.1 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan 8-12 saat açlığı takiben brakial venden ve arterial sheath yan portundan 10 cc kuru tüpe kan alınarak santrifüjlendi. Total kolesterol, düşük dansiteli kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli kolesterol (HDL), trigliserid, açlık kan şekeri, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin, AST, ALT düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında “Roche Hitachi Cobas 6000” cihazı kullanılarak enzimatik yöntemlerle ölçüldü. Tüm hastalarda hemoglobin, hematokrit düzeyi ve trombosit sayısı ölçüldü.

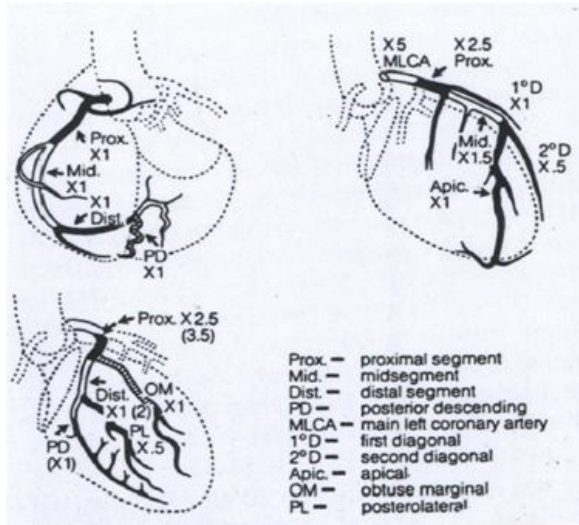
6.2 KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetini saptamak amacıyla Gensini skorlaması kullanılacaktır. Bu tekniğe göre anjiyografik olarak tanı almış koroner arter hastalığında koroner arterlerdeki stenoz derecelerine göre Şekil 11’de gösterilen puanlama sistemi uygulanacak olup puanlar her bir koroner arter için belirlenmiş katsayı ile çarpılacaktır^{135,136} (Şekil 12).

%0-25 arası darlıklar.....	1 puan
%25-50 arası darlıklar.....	2 puan
%50-75 arası darlıklar.....	4 puan
%75-90 arası darlıklar.....	8 puan
%90-99 arası darlıklar.....	16 puan
%100 total lezyon.....	32 puan



Şekil 11: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.



Şekil 12: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

7. İSTATİKSEL ANALİZ VE BULGULAR

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 sürümü paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra kategorik değişkenlerin, sıklıklarının ve oranlarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulanmıştır. İki grubun parametrik varsayımın karşılandığı değişkenlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Student-T testi kullanılmıştır. Aspirin ARU düzeyine etki edebilecek faktörleri belirlemek için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizleri kullanılmıştır. Tekli lojistik regresyon modelinde $p < 0.10$ düzeyinde anlamlılık gösteren değişkenler çok değişkenli regresyon modeline alınmıştır. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı için $p < 0,05$ düzeyi esas alınmıştır.

Çalışmaya aspirin kullanmakta olan iskemik kalp hastalığı tanısı ile takipli 100 hasta alınmıştır. Çalışmaya katılanların 70'i(%70) erkek, 30'u(%30) kadın olup yaşları 44 ila 75 arasında (ortalama 62.72 ± 7.93) değişmektedir. Hasta popülasyonunun genel özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

N=100	Yüzde
Yaş	$62,72 \pm 7,93^*$
Cinsiyet (kadın)	%30
DM	%45
Hipertansiyon	%75
Hiperlipidemi	%95
Sigara (içiyor)	%32
Stent öyküsü	%26

* : Ortalama ve Standart Sapma

Tablo 3: Hasta popülasyonunun genel özellikleri

Biyokimyasal parametreler		
	N	%
Aspirin direnci ARU	30	30
	Min-Max	Ortalama + Standart sapma
LDL düzeyi	46-281	114,36 ±41,86
	Min-Max	Ortalama + Standart sapma
GFR	46-185,5	82,06±21,59

Klinik parametreler		
	Min-Max	Ortalama + Standart sapma
VKI	23,9-30,5	26,93±1,45

Anjiyografik parametreler		
	Min-Max	Ortlama + Standart sapma
Gensini skorlaması	2-209	64,49±4,36
	N*	%
Stent trombozu	16	61,5

*stent trombozu değerlendirilirken stent öyküsü olan 26 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

İlaçlar		
	N	%
Betabloker	56	56
ACEİ	29	29
ARB	29	29
Statin	35	35
PPI	11	11

Tablo 4: Hastaların biokimyasal, genetik parametreleri, bazı klinik özelliklerinin ve ilaç kullanımının dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların aspirin ARU değeri >550 olanlar aspirine karşı dirençli; <550 olanlar ise aspirine karşı duyarlı olarak tanımlanmıştır. Buna göre hastaların %30'u aspirine karşı dirençli, %70'i ise aspirine karşı duyarlı olarak bulunmuştur. Daha önceden perkütan koroner girişim uygulanmış ve koroner arter stentleme öyküsü olan 26 hastanın kontrol koroner anjiyografisi yapılarak hastaların 16'sında (%61,5) stent restenozu saptanmıştır. Hastaların Gensini skorlaması ortalama±standart sapma 64,49±4,36 (min=2; max=209) olarak bulunmuştur.

		N	%
Aspirin Direnci	Yok	70	70
	Var	30	30
Stent trombozu	Yok	16	61,5
	Var	10	38,5
Gensini skorlaması	Ortalama + Standart sapma	64,49±4,36	
	Min-Max	2-209	

Tablo 5: Çalışmada Kullanılan Bazı Değişkenlerin Dağılımı

Aspirin direnci saptanan katılımcıların yaş ortalaması $63,3 \pm 6,70$ (min=48, max=75), aspirin direnci olmayan katılımcıların ise $62,47 \pm 8,43$ (min=44, max=75) olarak bulunmuştur. Buna göre iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,635$). Benzer şekilde iki grup arasında VKİ ve GFR düzeyleri arasında da fark bulunmamaktadır.

N=100	Aspirin Direnci		t	p
	Var(n=30)	Yok(n=70)		
	Ort±SS	Ort±SS		
Yaş	$63,3 \pm 6,70$	$62,47 \pm 8,43$	-0,477	0,635
VKİ	$27,12 \pm 1,29$	$26,85 \pm 1,51$	-0,842	0,402
Gensini	$85,96 \pm 29,70$	$55,28 \pm 45,50$	-3,391	0,001*
LDL	$128,33 \pm 43,40$	$108,43 \pm 40,02$	-2,222	0,029*
GFR	$87,08 \pm 27,92$	$79,92 \pm 18,04$	-1,530	0,129

*Studen t Test *p<0.05*

Tablo 6: Aspirin Direnci Olan ve Olmayan Katılımcıların Normal Dağılım Gösteren Sosyodemografik , Anjiografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Aspirin direnci olan grupta Gensini skorlaması $85,96 \pm 29,70$ iken olmayan grupta $55,28 \pm 45,50$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre her iki grup arasında Gensini skorlaması açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Aspirin direnci olan grupta Gensini skorlaması daha yüksek saptanmıştır. Bu da aspirin direnci olanlarda koroner arter hastalığı yaygınlığının daha fazla olduğu sonucunu desteklemektedir. Benzer şekilde her iki grubun LDL-kolesterol

düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmış olup (p=0,029) aspirin direnci olanlarda LDL kolesterol düzeyinin daha yüksek olduğu sonucu desteklenmektedir.

Aspirin direnci olan gruptaki katılımcıların 8'i (%26.7) kadın, olmayan grupta 22'si (%31.4) kadındır. Buna göre her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde her iki grup arasında sigara kullanımı, DM, HT ve kullanılan ilaçlar arasında fark saptanmamıştır.

N=100		Aspirin Direnci		χ^2	p	Odds ratio
		Yok(n=70) N(%)	Var(n=30) N(%)			
Cinsiyet	Kadın	22 (%31,4)	8 (%26,7)	0,227	0,634	
	Erkek	48 (%68,6)	22 (%73,3)			
Sigara	İçiyor	22 (%31,4)	10 (%33,3)	0,035	0,852	
	İçmiyor	48 (%68,6)	20 (%66,7)			
DM	Yok	40 (%57,1)	15 (%50)	0,433	0,511	
	Var	30 (%42,9)	15 (%50)			
Hipertansiyon	Yok	17 (%24,3)	8 (%26,7)	0,063	0,601	
	Var	53 (%75,7)	22 (%73,3)			
Stent öyküsü	Yok	57 (%81,4)	17 (%56,7)	6,692	0,010**	3,353
	Var	13 (%18,6)	13 (%43,3)			
Stent trombozu*	Yok	65 (%61,5)	19 (%15,4)	5,850	0,016**	8,800
	Var	5 (%38,5)	11 (%84,6)			
Betabloker	Almıyor	27 (%38,6)	17 (%56,7)	2,791	0,095	
	Alıyor	43 (%61,4)	13 (%43,3)			
ACEİ	Almıyor	48 (%68,6)	23 (%56,7)	0,668	0,414	
	Alıyor	22 (%31,4)	7 (%23,3)			
ARB	Almıyor	51 (%72,9)	20 (%66,7)	0,391	0,532	
	Alıyor	19 (%27,1)	10 (%33,3)			
Statin	Almıyor	45 (%64,3)	20 (%66,7)	0,052	0,819	
	Alıyor	25 (%35,7)	10 (%33,3)			
Proton pompa inhibitörleri	Almıyor	64 (%91,4)	25 (%83,3)	1,406	0,236	
	Alıyor	6 (%8,6)	5(%16,7)			

*stent öyküsü olan 26 hasta üzerinden hesaplanmıştır

χ^2 süreklilik düzeltmesi değeri **p<0.05

Tablo 7: Aspirin Direnci Olan ve Olmayan Katılımcıların Kategorik Nitelikteki

Sosyodemografik, Anjiyografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Aspirin direnci olan grupta stent öyküsü ve stent trombozu riski anlamlı düzeyde artmış bulunmuştur (p<0,05). Aspirin direnci olan grupta stent öyküsü 3,353 kat, stent trombozu riski ise 8,800 kat artmıştır.

Çalışmaya katılanların bazı sosyodemografik, anjiyografik ve klinik verilerine tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Bu analizde $p < 0.10$ düzeyinde anlamlılık gösteren değişkenler çok değişkenli regresyon analizine sokulmuştur. Bu değişkenlere ait veriler tablo 8’de verilmiştir.

Değişken	B	S.E	Wald	df	Sig	Exp(B)	Güven Aralığı
Sabit	-1,193	1,084	1,212	1	0,271	0,303	
Gensini	0,013	0,006	4,178	1	0.041	1.013	1,001-1,026
LDL	0,012	0,007	3,214	1	0.073	1,012	0,999-1,025
Stent trombozu	2,206	1,040	4,497	1	0.034	9,084	1,182-89,804
Stent öyküsü	0,002	0,909	0,000	1	0.998	1,002	0,169-5,949

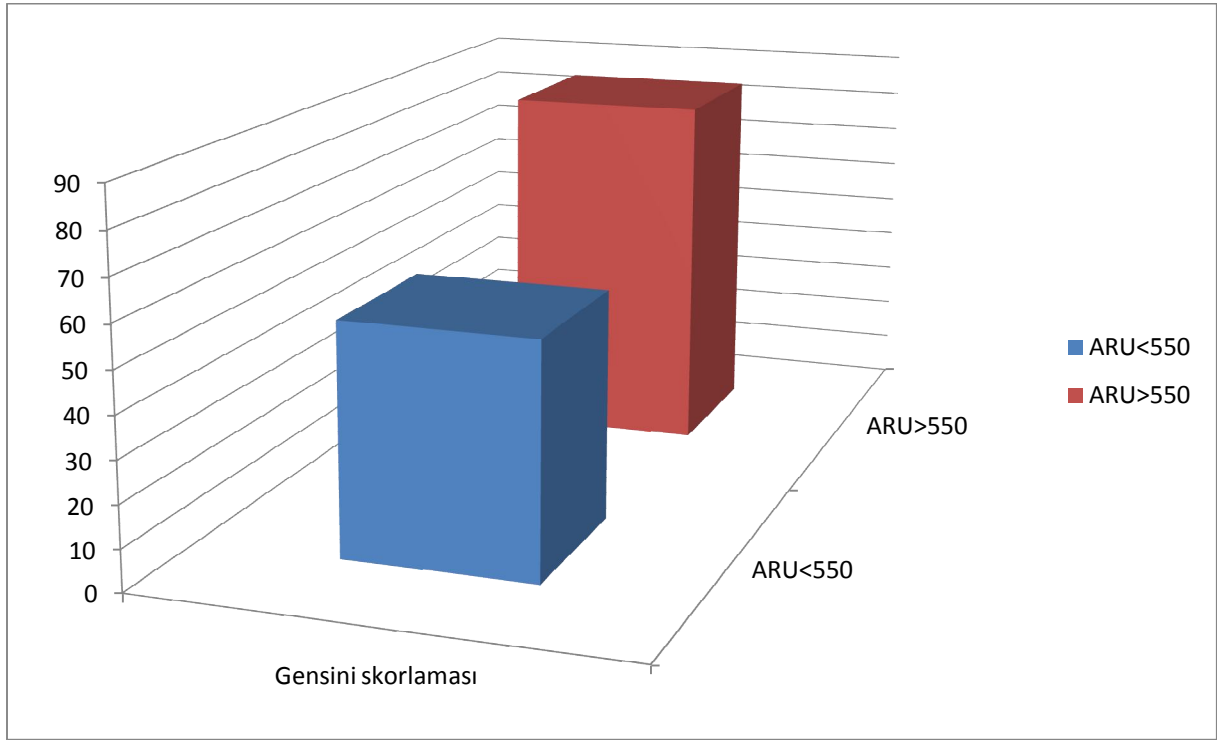
Tablo 8: Aspirin Direnci Üzerinde Etkisi Olduğu Düşünülen Değişkenlerin Tek Değişkenli Lojistik Regresyonu

Çoklu lojistik regresyon analizinde model ileriye doğru adımsal ekleme yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. 2. adımda anlamlı değişikliğe neden olan tüm değişkenler modele girmiştir. Çoklu lojistik regresyon analizine göre Gensini kategori ve stent trombozu kategori değişkenleri nihai modele alınmıştır. Diğer değişkenler sabit kaldığında aspirin direnci olan hastalarda Gensini skorlamasının 1,013 kat ve stent trombozu ihtimalinin 9,102 kat daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

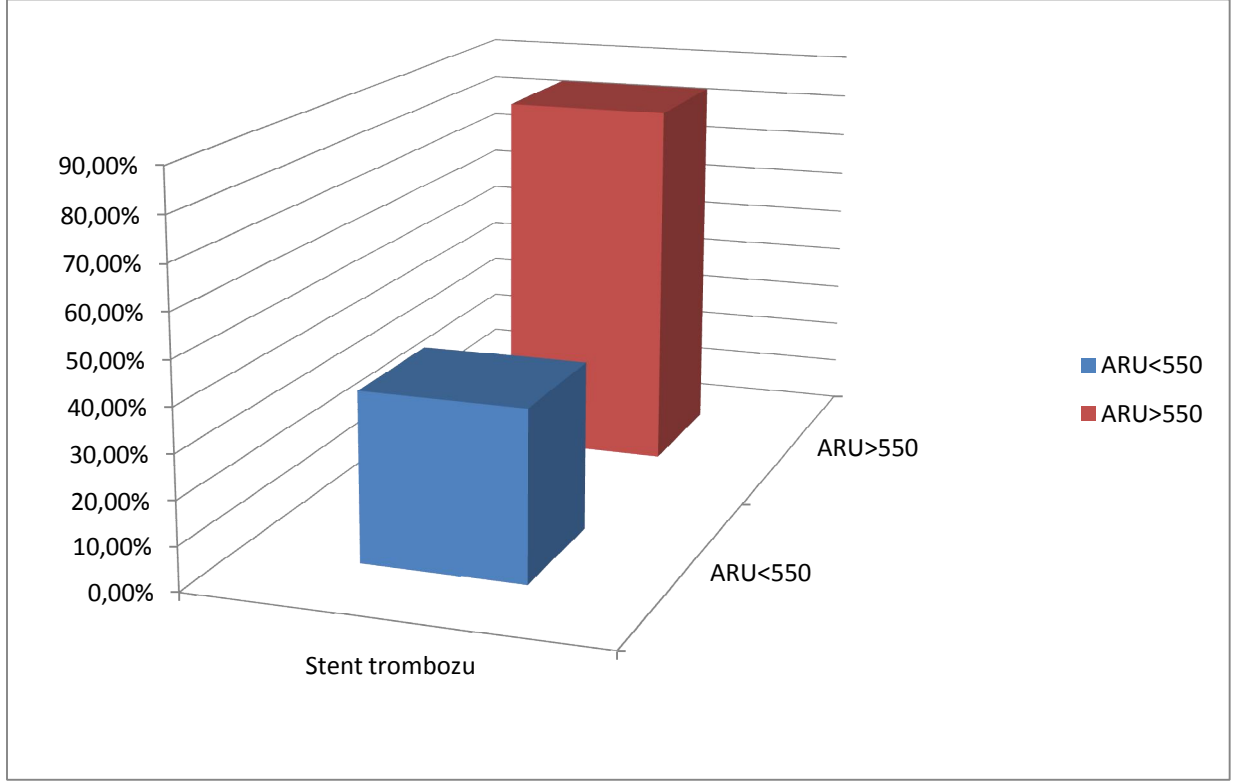
Aspirin direnci olan ve olmayan gruptaki Gensini skorlaması ve Stent trombozu riskine ilişkin veriler şu şekildedir:

	Değişken	B	S.E	Wald	df	Sig	Exp (B)	Güven Aralığı	
								Alt	Üst
Adım 1	Sabit	-1,193	1,084	1,212	1	0,271	0,303		Sabit
	Gensini	0,013	0,006	4,178	1	0,041	1,013	1,001	1,026
	Stent trombozu	2,206	1,040	4,497	1	0,034	9,084	1,182	69,804
Adım 2	Sabit	-1,193	1,068	1,248	1	0,264	0,303		
	Gensini	0,013	0,006	4,184	1	0,041	1,013	1,001	1,026
	Stent trombozu	2,208	0,676	10,668	1	0,001	9,102	2,419	34,253

Tablo 9: İleri Doğru Adımsal Ekleme * $p < 0.05$



Şekil 13: Aspirin direnci ile Gensini skorlaması kullanılarak hesaplanan koroner arter hastalığı yaygınlığı arasındaki ilişki



Şekil 14: Aspirin direnci ile stent trombozu arasındaki ilişki

8. TARTIŞMA

Aspirin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların tedavi ve korunmasında, akut koroner sendrom ve perkütan koroner girişimlerde klopidogrel ile birlikte major kardiyak olay ve stent trombozu riskini azaltmada kullanılan hayati öneme sahip tedavi yöntemidir^{2,3,137}. Yapılan çalışmalarda aspirin tedavisi almakta olan hastalarda ciddi iskemik kardiyovasküler olaya bağlı morbidite ve mortalitede %22'ye varan risk azalması olduğu gösterilmiştir¹³⁸. Aspirin direnci olan hastalarda bu yararlanımın daha az olduğu ve tekrarlayan kardiyovasküler olay insidansının arttığı gösterilmiştir^{10,139}. Aspirin direncinden sorumlu bazı klinik, genetik ve biyolojik mekanizlar öne sürülmüş olsa da bu faktörlerin hangi hasta grubunda ve ne oranda etkili olduğu konusu tartışmalıdır.

Aspirin direncinin bizim çalışmamızda görülme insidansı %30 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda destekler bulgu olmamakla beraber literatürde kadınlarda ve sigara kullananlarda aspirin direnci oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir^{97-99,115,116}. Bu sonucun çalışmaya alınan hasta sayısının artırılması ile değişebileceği düşünülmüştür.

İskemik kalp hastalığı açısından diabetes mellitus major risk faktörleri arasında sayılmakla birlikte bu hasta gurubunda aspirinin kardiyovasküler hastalıklardan primer korunmadaki etkisinin daha az düzeyde olduğu gösterilmiştir⁹³. Aspirin direnci saptanan hastalarda ise diabetes mellitus görülme insidansının daha yüksek olduğu izlenmektedir^{65,92,95}. Bu hasta gurubundaki aspirin direnci prevalansının yüksek olmasının kötü glisemik düzey ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹⁴. Bizim çalışmamızda diabetes mellitusu olan ve olmayan hastalarda aspirin direnci sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte (p=0,511) bu sonuç çalışmamıza dahil edilen hastaların medikal tedavi ile takip altında olmasına ve glisemik düzeylerinin kontrol altında olmasına bağlanabilir.

Aspirin direncinin hiperlipidemi ile ilişkisi yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir^{101,102,104}. Bu etkinin LDL seviyesi ile ilişkisi net olmamakla birlikte hiperlipidemik hastalardaki inflamatuvar ve protrombotik ortamın bu sonuca yol açtığı bilinmektedir¹⁰⁰. Bizim çalışmamızda aspirin direnci ile hiperlipidemi ve LDL kolesterol düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte (p=0,029), çoklu regresyon analizinde bu anlamlılık ortadan kalmaktadır (p=0,073). Bu sonuç hiperlipidemik hastaların statin tedavisi altında olması ve inflamatuvar düzeyin baskılanmış olması ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalarda trombosit fonksiyonları üzerine etkili olabilecek ilaçların aspirin direnci ile ilişkisi ortaya konmuş olup, bu ilaçların başında NSAİİ'ler gelmektedir. NSAİİ alımını takiben aspirin kullanımında aspirinin etkinliğinin azaldığı çalışmalarda gösterilmiş olup^{117,120} bizim çalışmamızda NSAİİ dahil trombosit fonksiyonlarına etki edebilecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca çalışmamızda betabloker (p=0,095), ACEİ (p=0,414), ARB (p=0,532), statin (p=0,819) ve proton pompa inhibitörleri (p=0,236) ile aspirin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Stabil kardiyovasküler hastalık tanısı ile takipli 9853 hastanın incelendiği 5 randomize çalışmanın metaanalizinde düşük doz aspirin (75-325mg/gün) tedavisi almakta olan hastalarda kardiyovasküler olay riskinde (nonfatal ME, nonfatal inme ve kardiyovasküler ölüm) %21 azalma, tüm nedenlere bağlı mortalitede ise %13 risk azalması saptanmıştır¹⁴⁰. 200,000'den fazla hastayı içeren 287 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir derlemede (the Antithrombotic Trialists' Collaboration) iskemik kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitede %22 risk azalması tespit edilmiştir¹³⁸. Grottemeyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aspirine karşı direnci olan hastalarda aspirine duyarlı kişilerle karşılaştırıldığında tekrarlayan

vasküler olayların 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (%44'e karşı %4.4, P <0,001). Aspirinin perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda trombotik komplikasyonları azalttığı gösterilmiş olup¹³⁸⁻¹⁴², Mueller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 100 mg aspirin tedavisi altındaki balon angioplasti uygulanmış hastaların 18 aylık izlenimi sonucunda aspirin direnci olan hastalarda restenoz insidansının %87 daha fazla olduğu gösterilmiştir⁸. Perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda yapılan çalışmalarda aspirin direnci saptanan hastaların uzun dönem izlemlerinde tromboz ve major kardiyak olay insidansında artış olduğu gösterilmiş olup^{75,145-148} bizim çalışmamızda da aspirin direnci saptanan grupta stent trombozunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,001).

Çalışma	Hasta popülasyonu	Aspirin direnci	Aspirin direnci ile ilişkili klinik sonuçlarımlar
Grotemeyer ve arkadaşları	Serebrovasküler hastalıklar	%30	2 yıllık izlemde ME, ölüm ve inmede 10 kat risk artışı
Eikelboom ve arkadaşları	Yüksek serebrovasküler hastalık riski	Üriner TXB ₂ seviyesi	Yüksek üriner TXB ₂ seviyesi ile ME riskinde 2 kat, ölüm riskinde 3,5 kat artış
Gum ve arkadaşları	Stabil koroner arter hastalığı	%5,2	1,8 yıllık izlemde ME, ölüm ve inmede 3,1 kat risk artışı
Chen ve arkadaşları	Acil olmayan perkütan koroner girişim	%19,2	Perkütan koroner girişim sonrası önemli düzeyde CK-MB yüksekliğinde 2,9 kat artış

Tablo 10: Aspirin direnci ile ilişkili klinik sonuçlarımlar

Önceden aspirin kullanan ve kullanmayan bireyleri karşılaştıran çalışmalarda, akut koroner olay sonrası aspirin tedavisinde görülen olumsuz klinik olayların önceden aspirin kullananlarda daha sık olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. ESSENCE ve TIMI 11B çalışmalarının (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events, Thrombolysis in Myocardial Infarction) sonuçları, önceden aspirin kullanan kişilerde akut koroner sendrom geliştiğinde, aspirin kullanımının kardiyovasküler riski artırdığı yönündedir¹⁴³. PURSUIT çalışmasında (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), ST yükselmesiz akut koroner sendromla başvuran ve aspirin tedavisi uygulanan hastalarda ölüm, ME, kalp yetersizliği, aritmi ve kanamanın, önceden aspirin kullanan (hastaların %63'ü) grupta daha fazla olduğu saptanmıştır¹⁴⁴. Aterosklerozda aspirinin mortaliteyi ve kardiyovasküler olayları azalttığı

etkisini tartışmamız bilmemize karşın, PURSUIT çalışmasındaki ST yükselmesiz akut koroner sendromlu hastalarda neden böyle bir sonucun geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Bu durumun nedeni olarak, bu grupta kardiyak risk faktörlerinin daha fazla olması veya önceden aspirin tedavisine başlananlarda koroner arter hastalığının daha şiddetli olabileceği ya da aspirin direnci olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu sonucu destekler nitelikte aspirin direnci saptanan hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (p=0,041).

9. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri aspirin tedavisi öncesi bazal Aspirin Reaksiyon Ünitesi (ARU) değerinin olmayışıdır. Fakat, bütün hastalara idame terapötik dozda aspirin tedavisi altında VerifyNow ile ARU değeri bakılmıştır, eşik değeri olarak çoğu yayında kritik bir düzey olarak kabul edilen 550 alınmıştır. Bu da kısıtlılığı bir ölçüde aşmayı sağlamaktadır. Bir diğer kısıtlılık, çalışmanın klinik sonlanım noktası olarak yalnızca stent trombozunu hedeflemesidir. Ancak çalışmaya alınan hastalarda takip süresi boyunca ME, inme ve ölüm izlenmemiştir. Bir diğer kısıtlılık çalışmaya alınan hasta popülasyonunda çalışmada hedeflenen stent trombozu riskini belirlemek amacıyla daha önceden perkütan koroner girişim uygulanmış hasta sayısının ancak tüm hastaların %26'sı olmasıdır.

10. SONUÇ

Çalışmamızda terapötik dozda aspirin tedavisi altındaki koroner arter hastalığı ile takipli kişilerde aspirin direnci ile koroner arter hastalığı ve tekrarlayan perkütan koroner girişimler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Aspirin direnci saptanan hastalarda Gensini skorlaması kullanılarak hesaplanan koroner arter hastalığı yaygınlığı daha yüksek olmakla birlikte daha önceden perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda aspirin direnci varlığında stent trombozu riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Stent restenozuna bağlı tekrarlayan perkütan koroner girişimler aspirin direnci olan hastalarda daha sık gerekmektedir. Çalışmamız daha önceki çalışmalardan farklı olarak aspirin direnci durumunda görülen kardiyovasküler olaylardaki risk artışının koroner arter hastalığı ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.

11. KAYNAKLAR

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-146.
2. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
3. 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.
4. Roth GJ, Calverley DC. Aspirin, platelets, and thrombosis: theory and practice. *Blood* 1994; 83: 885-98.
5. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 39S-63S.
6. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, Golanski J, Sitkiewicz D, Pregowski J, Gorski J et al.: Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009, 30: 426-35.
7. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
8. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003-7.
9. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71: 397-403.
10. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-5.
11. Ruggeri ZM: Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 8: 1227-34, 2002.
12. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al: Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2: 535-45, 2004.
13. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359: 938-49.
14. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 1992; 359: 848-51.
15. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606-17.
16. Vane JR, Botting RM: The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 110: 255-58, 2003.
17. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J*; 34: 179-86, 2007.
18. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, et al, American College of Chest Physicians: Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl):199S- 233S, 2008.

19. Tang M, Mukundan M, Yang J, et al: Antiplatelet agents aspirin and clopidogrel are hydrolyzed by distinct carboxylesterases, and clopidogrel is transesterificated in the presence of ethyl alcohol. *J Pharmacol Exp Ther* 319: 1467-76, 2006.
20. Wu KK: Aspirin and salicylate: an old remedy with a new twist. *Circulation* 102: 2022-3, 2000.
21. Paul-Clark MJ, Van Cao T, Moradi-Bidhendi N, et al: 15-Epi-lipoxin A4 mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J Exp Med* 200: 69-78, 2004.
22. Fiorucci S, Distrutti E, Mencarelli A, et al: Evidence that 5-lipoxygenase and acetylated cyclooxygenase 2-derived eicosanoids regulate leukocyte-endothelial adherence in response to aspirin. *Br J Pharmacol* 139: 1351-9, 2003.
23. Smith WL: The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J* 259: 315-24, 1989.
24. Loll PJ, Picot D, Garavito RM: The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol* 2: 637-43, 1995.
25. Patrignani P: Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease. *Thromb Res* 110: 281-6, 2003.
26. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G, et al: Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 7634-9, 2002.
27. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al: Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 108: 542-7, 2003.
28. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG: Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood* 109: 2285-92, 2007.
29. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al: Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 948-54, 1996.
30. Bjornsson TD, Schneider DE, Berger Jr H: Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels. *J Pharmacol Exp Ther* 250: 154-61, 1989.
31. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-18.
32. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl. 3): 234S-64S.
33. 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.
34. Sudlow C, Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies (Abstract). *Stroke* 2000; 31: 2869.
35. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
36. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier G, Rinzler D, Waters D. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
37. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-8.

38. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostok WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Staley BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369–75.
39. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
40. 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. 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.
41. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906–13.
42. 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: 180–7.
43. Henry P, Vermillet A, Boval B, Guyetand C, Petroni T, Dillinger JG, Sideris G, Sollier CB, Drouet L. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011; 105: 336–44.
44. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95: 509–10.
45. Page NA, Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 61–7.
46. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, Mihalcsik L, Gavazzi A. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol* 2008; 101: 786–9.
47. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
48. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/ AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009; 120: 2271-306.
49. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26: 804-47.
50. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE: Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 986-93.

51. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al: Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.
52. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C: Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1157-64.
53. Wiviott SD, Antman EM: Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-7.
54. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN: Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002; 88: 711-5.
55. Deliargyris EN, Boudoulas H: Aspirin resistance. *Hellenic J Cardiol* 2004; 45: 1-5.
56. Bhatt DL, Topol EJ: Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 15-28.
57. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost*; 1: 1710-3, 2003
58. Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK. Aspirin resistance: current concepts. *Rev Cardiovasc Med*; 5: 156-63, 2004.
59. Tran HA, Anand SS, Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Thromb Res*; 120: 337-46, 2007.
60. Szczeklik, A., Musial, J., Undas, A., & Sanak, M. (2005). Aspirin resistance. *J. Thromb. Haemost.* 3(8), 1655–62.
61. Zimmermann, N., Kurt, M., Wenk, A., Winter, J., Gams, E., & Hohlfeld, T. (2005). Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 27(4), 606–10.
62. Ho, P. M., Spertus, J. A., Masoudi, F. A., Reid, K. J., Peterson, E. D., Magid, D. J., et al. (2006). Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 166(17), 1842–7.
63. Cotter, G., Shemesh, E., Zehavi, M., Dinur, I., Rudnick, A., et al. (2004). Lack of aspirin effect: Aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am. Heart J.* 147(2), 293–300.
64. Schwartz, K. A., Schwartz, D. E., Barber, K., Reeves, M., & De Franco, A. C. (2008). Noncompliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients. *J. Transl. Med.* 6, 46.
65. Marcucci, R., Paniccia, R., Antonucci, E., Poli, S., Gori, A. M., Valente, S., et al. (2007). Residual platelet reactivity is an independent predictor of myocardial injury in acute myocardial infarction patients on antiaggregant therapy. *Thromb. Haemost.* 98(4), 844–51.
66. Valles, J., Santos, M. T., Fuset, M. P., Moscardo, A., Ruano, M., Perez, F., et al. (2007). Partial inhibition of platelet thromboxane A2 synthesis by aspirin is associated with myonecrosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 99(1), 19–25.
67. Borna, C., Lazarowski, E., van Heusden, C., Ohlin, H., & Erlinge, D. (2005). Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 3(Jul), 10.
68. Pamukcu, B., Oflaz, H., Oncul, A., Umman, B., Mercanoglu, F., Ozcan, M., et al. (2006). The role of aspirin resistance on outcome in patients with acute coronary syndrome and the effect of clopidogrel therapy in the prevention of major cardiovascular events. *J. Thromb. Thrombolysis* 22(2), 103–10.

69. Poulsen, T. S., Jorgensen, B., Korsholm, L., Bjørn Licht, P., Haghfelt, T., & Mickley, H. (2007). Prevalence of aspirin resistance in patients with an evolving acute myocardial infarction. *Thromb. Res.* 119(5), 555–62.
70. Faraday, N., Yanek, L. R., Mathias, R., Herrera-Galeano, J. E., Vaidya, D., Moy, T. F., et al. (2007). Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1. *Circulation* 115(19), 2490–6.
71. Clappers, N., Van Oijen, M. G. H., Sundaresan, S., Brouwer, M. A., Te Morsche, R. H., et al. (2008). The C50T polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene and the risk of thrombotic events during low-dose therapy with acetyl salicylic acid. *Thromb. Haemost.* 100(1), 70–5.
72. Lepantalo, A., Mikkelsen, J., Resendiz, J. C., Viiri, L., Backman, J. T., Kankuri, E., et al. (2006). Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease. *Thromb. Haemost.* 95(2), 253–9.
73. Bernardo, E., Angiolillo, D. J., Ramirez, C., Cavallari, U., Trabetti, E., et al. (2006). Lack of association between gene sequence variations of platelet membrane receptors and aspirin responsiveness detected by the PFA-100 system in patients with coronary artery disease. *Platelets* 17(8), 586–90.
74. Bierend, A., Rau, T., Maas, R., Schwedhelm, E., & Boger, R. H. (2008). P2Y₁₂ polymorphisms and antiplatelet effects of aspirin in patients with coronary artery disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 65(4), 540–7.
75. Chen, W., Lee, P., Ng, W., Tse, H. F., & Lau, C. P. (2004). Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43(6), 1122–6.
76. Goodman, T., Ferro, A., & Sharma, P. (2008). Pharmacogenetics of aspirin resistance: A Comprehensive systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 66(2), 222–32.
77. Gonzalez-Conejero, R., Rivera, J., Corral, J., Acuña, C., Guerrero, J. A., Vicente, V., et al. (2005). Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals. Heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke* 36(2), 276–80.
78. Lev, E. I., Patel, R. T., Guthikonda, S., Lopez, D., Bray, P. F., & Kleiman, N. S. (2007). Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y₁₂, P2Y₁ and GP IIIa and response to aspirin and clopidogrel. *Thromb. Res.* 119(3), 355–60.
79. Pamukcu, B., Oflaz, H., & Nisanci, Y. (2005). The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am. Heart J.* 149(4), 675–80.
80. Andre, P., Nannizzi-Alaimo, L., Prasad, S. K., & Phillips, D. R. (2002). Platelet derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 106(8), 896–9.
81. Varo, N., de Lemos, J. A., Libby, P., Morrow, D. A., Murphy, S. A., Nuzzo, R., et al. (2003a). Soluble CD40L. Risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 108(9), 1049–52.
82. Aggarwal, A., Schneider, D. J., Terrien, E. F., Sobel, B. E., & Dauerman, H. L. (2004). Increased coronary arterial release of interleukin-1 receptor antagonist and soluble CD40 ligand indicative of inflammation associated with culprit coronary plaques. *Am. J. Cardiol.* 93(1), 6–9.
83. Aukrust, P., Muller, F., Ueland, T., Berget, T., Aaser, E., et al. (1999). Enhanced levels of soluble and membrane bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocytes and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 100(6), 614–20.

84. Heeschen, C., Dimmeler, S., Hamm, C. W., van den Brand, M. J., Boersma, E., Zeiher, A. M., et al. (2003). Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 348 (12), 1104–11.
85. Homoncik, M., Jilma, B., Hergovich, N., Stohlawetz, P., Panzer, S., & Speiser, W. (2000). Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyser PFA-100. *Thromb. Haemost.* 83(2), 316–21.
86. Kuliczowski, W., Kobusiak-Prokopowicz, M., Prajs, I., Karolko, B., & Mazurek, W. (2007). Aspirin failure course during exercise and its connection with soluble CD40L. *Thromb. Res.* 119(6), 679–86.
87. Malarstig, A., Lindahl, B., Wallentin, L., & Siegbahn, A. (2006). Soluble CD40L levels are regulated by the-3459 ANG polymorphism and predict myocardial infarction and efficacy of antithrombotic treatment in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26(7), 1667–73.
88. Mateos-Caceres, P. J., Garcia-Mendez, A., Farre, A. L., Macaya, C., Núñez, A., Gómez, J., et al. (2004). Proteomic analysis of plasma from patients during an acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44(8), 1578–83.
89. Yip, H., Wu, C., Yang, C. H., Chang, H. W., Fang, C. Y., Hung, W. C., & Hang, C. L. (2005). Serial changes in circulating concentrations of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in patients with unstable angina undergoing coronary stenting. Role of inflammatory mediators in predicting late restenosis. *Circ. J.* 69(8), 890–5.
90. Nannizzi-Alaimo, L., Rubenstein, M. H., Alves, V. L., Leong, G. Y., Phillips, D. R., & Gold, H. K. (2002). Cardiopulmonary bypass induces release of soluble CD40 ligand. *Circulation* 105(24), 2849–54.
91. Varo, N., Vincent, D., Libby, P., Nuzzo, R., Calle-Pascual, A. L., Bernal, M. R., et al. (2003b). Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients. A novel target of the thiazolidinediones. *Circulation* 107(21), 2664–9.
92. Angiolillo, D. J., Fernandez-Ortiz, A., Bernardo, E., Ramirez, C., Sabate, M., et al. (2006). Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 97(1), 38–43.
93. Belch, J., MacCuish, A., Campbell, I., Cobbe, S., Taylor, R., et al. (2008 Oct 16). The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: Factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 337, a1840, doi: 10.1136/ bmj.a1840.
94. Hovens, M. M. C., Snoep, J. D., Groeneveld, Y., Tamsma, J. T., Eikenboom, J. C., & Huisman, M. V. (2007b). High levels of low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides and suboptimal glycemic control predict ex vivo aspirin responsiveness in patients with type 2 diabetes. *J. Thromb. Haemost.* 5(7), 1562–4.
95. Takahashi, S., Ushida, M., Komine, R., Shimizu, A., Uchida, T., Ishihara, H., et al. (2007). Increased basal platelet activity, plasma adiponectin levels and diabetes mellitus are associated with poor platelet responsiveness to in vitro effect of aspirin. *Thromb. Res.* 119(4), 517–24.
96. Watala, C., Pluta, J., Golanski, J., Rozalski, M., Czyz, M., Trojanowski, Z., & Drzewoski, J. (2005). Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J. Mol. Med.* 83(2), 148–58.

97. McAdam BF, Byrne D, Morrow JD, Oates JA. (2005) Contribution of cyclooxygenase-2 to elevated biosynthesis of thromboxane A₂ and prostacyclin in cigarette smokers. *Circulation* 112 (7), 1024–9.
98. Smith, C. J., Fischer, T. H., Heavner, D. L., Rumble, M. A., Bowman, D. L., Brown, B. G., et al. (2001). Urinary thromboxane, prostacyclin, cortisol and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in non-smokers exposed and not exposed to environmental tobacco smoke. *Toxicol. Sci.* 59(2), 316–23.
99. Ikonomidis, I., Lekakis, J., Vamvakou, G., Andreotti, F., & Nihoyannopoulos, P. (2005). Cigarette smoking is associated with increased circulating proinflammatory and procoagulant markers in patients with chronic coronary artery disease: Effects of aspirin treatment. *Am. Heart J.* 149(5), 832–9.
100. Cipollone, F., Mezzetti, A., Porreca, E., Di Febbo, C., Nutini, M., et al. (2002). Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia. Effects of statin therapy. *Circulation* 106(4), 399–402.
101. Faraday, N., Becker, D. M., Yanek, L. R., Herrera-Galeano, J. E., Segal, J. B., Moy, T. F., et al. (2006). Relation between atherosclerosis risk factors and aspirin resistance in a primary prevention population. *Am. J. Cardiol.* 98(6), 774–9.
102. Friend, M., Vucenik, I., & Miller, M. (2003). Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 326(7380), 82–3.
103. Kinlay, S., Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Rifai, N., Sasiela, W. J., Szarek, M., et al. (2004). Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study. *Circulation* 110(4), 386–91.
104. Karepov, V., Tolpina, G., Kuliczowski, W., & Serebruany, V. (2008). Plasma triglycerides as predictors of platelet responsiveness to aspirin in patients after first ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 26(3), 272–6.
105. de Lemos, J. A., Zirlik, A., Schonbeck, U., Varo, N., Murphy, S. A., Khera, A., et al. (2005). Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors and subclinical atherosclerosis. Results from the Dallas heart study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25(10), 2192–6.
106. Cipollone, F., Ferri, C., Desideri, G., Paloscia, L., Materazzo, G., et al. (2003a). Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 108(22), 2776–82.
107. Cipollone, F., Ganci, A., Greco, A., Panara, M. R., Pasquale, M., et al. (2003b). Modulation of aspirin-insensitive eicosanoid biosynthesis by 6-methylprednisolone in unstable angina. *Circulation* 107(1), 55–61.
108. Zimmermann, N., Wenk, A., Kim, U., Kienzle, P., Weber, A. A., Gams, E., et al. (2003). Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 108(5), 542–7.
109. Pamukcu, B. (2007). A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests and its clinical outcomes. *J. Thromb. Thrombolysis* 23(3), 213–22.
110. Patrignani, P. (2003). Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease. *Thromb. Res.* 110(5–6), 281–6.

111. Valles, J., Santos, M. T., Aznar, J., Osa, A., Lago, A., Cosin, J., et al. (1998). Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality. The effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 97(4), 350–5.
112. DiChiara, J., Bliden, K. P., Tantry, U. S., Hamed, M. S., Antonino, M. J., et al. (2007b). The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: An analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes* 56(12), 3014–3019.
113. Hovens, M. M. C., Snoep, J. D., Eikenboom, J. C. J., van der Bom, J. G., Mertens, B. J., & Huisman, M. V. (2007a). Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: A systematic review. *Am. Heart J.* 153(2), 175–81.
114. Krasopoulos, G., Brister, S. J., Beattie, W. S., & Buchanan, M. R. (2008). Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: A systematic review and metaanalysis. *BMJ* 336(7637), 195–8.
115. Ridker, P. M., Cook, N. R., Lee, I. M., Gordon, D., Gaziano, J. M., Manson, J. E., et al. (2005). A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 352(13), 1293–304.
116. Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., Dahlöf, B., Elmfeldt, D., Julius, S., et al. (1998). Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351(9118), 1755–62.
117. Schroeder, W. S., Ghobrial, L., & Gandhi, P. J. (2006). Possible mechanisms of drug induced aspirin and clopidogrel resistance. *J. Thromb. Thrombolysis* 22(2), 139–50.
118. Catella-Lawson, F., Reilly, M. P., Kapoor, S. C., Cucchiara, A. J., DeMarco, S., et al. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.* 345 (25), 1809–17.
119. MacDonald, T. M., & Wei, L. (2003). Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 357(9357), 573–4.
120. Kurth, T., Glynn, R. J., Walker, A. M., Chan, K. A., Buring, J. E., Hennekens, C. H., & Gaziano, J. M. (2003). Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 108(10), 1191–5.
121. Serebruany, V. L., Pokov, A. N., Malinin, A. I., O'Connor, C., Bhatt, D. L., Tanguay, J. F., et al. (2006). Valsartan inhibits platelet activity at different doses in mild to moderate hypertensives: Valsartan Inhibits Platelets (VIP) trial. *Am. Heart J.* 151(1), 92–9.
122. Yamada, K., Hirayama, T., & Hasegawa, Y. (2007). Antiplatelet effect of losartan and telmisartan in patients with ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 16(5), 225–31.
123. Helgason, C. M., Bolin, K. M., Hoff, J. A., Winkler, S. R., Mangat, A., Tortorice, K. L., & Brace, L. D. (1994). Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 25(12), 2331–6.
124. Pulcinelli, F. M., Pignatelli, P., Celestini, A., Riondino, S., Gazzaniga, P. P., & Violi, F. (2004). Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43(6), 979–84.

125. Tirnaksiz, E., Pamukcu, B., Oflaz, H., & Nisanci, Y. (2009). Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin-resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *J. Thromb. Thrombolysis* 27(1), 24–8.
126. Santos, M. T., Valles, J., Aznar, J., Marcus, A. J., Broekman, M. J., & Safier, L. B. (1997). Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation* 95(1), 63–8.
127. Hovens, M. M. C., Snoep, J. D., Groeneveld, Y., Tamsma, J. T., Eikenboom, J. C., & Huisman, M. V. (2007b). High levels of low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides and suboptimal glycemic control predict ex vivo aspirin responsiveness in patients with type 2 diabetes. *J. Thromb. Haemost.* 5(7), 1562–4.
128. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al: 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
129. Poston RS, Gu J, Brown JM, et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 122-30.
130. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147: 293-300.
131. Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *Eur Heart J Suppl* 2008; 10 (suppl A): A28- A34.
132. Michelson A. Methods for the Measurement of Platelet Function. *Am J Cardiol* 2009; 103[suppl]: 20A–26A.
133. Harrison P, Keeling D. Clinical tests of platelet function. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. 2nd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press,2007: 445– 74.
134. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, Machin S. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol*. 2011 Oct; 155(1): 30-44.
135. Gensini GG . A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease . *Am J Cardiol* 51 : 1983 ; 606 .
136. Gensini GG. *Coronary arteriography*. Mount Kisco, New York : Futura Publishing Co,1975.
137. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O’Neil WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166– e286.
138. 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.
139. 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

140. Berger JS, Brown DL, Becker RC (2008): Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 121: 43-9.
141. Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS, et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 65: 422-6.
142. Schwartz KA, Gregory SM. Aspirin resistance: a review of diagnostic methodology, mechanisms, and clinical utility. *Advances in Clinical Chemistry Vol. 42, Elsevier* 2006; 81-110.
143. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
144. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1147-51.
145. Beigel R, Hod H, Fefer P, Asher E, Novikov I, Shenkman B, et al. Relation of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107: 339-42.
146. Storey R. Variability of response to antiplatelet therapy. *Eur Heart J Suppl* 2008; 10: A21-7.
147. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Relation of aspirin resistance to coronary flow reserve in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96: 760-3.
148. Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Tse HF, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 631-5.