

**T.C.  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı**

**PERİFERİK ARTER HASTALIĞINDA ASETİLSALİSİLİK  
ASİT VE KLOPİDOGREL CEVAPSİZLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. ELİF COŞKUN**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. V.YILDIRIM İMREN**

**Ankara  
Kasım 2010**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan  
“Periferik Arter Hastalığında Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel Cevapsızlığı” başlıklı çalışma  
aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /2010

**Prof. Dr. Levent GÖKGÖZ**  
**Kalp Damar Cerrahisi**  
**Anabilim Dalı Başkanı**

**ÜYE**

**Kalp Damar Cerrahisi**  
**Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

**ÜYE**

**Kalp Damar Cerrahisi**  
**Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 ATEROSKLEROZ	4
2.1.1 Aterosklerozun Patogenezi ve Trombositlerin Rolü	8
2.1.2 Ateroskleroz ve Trombüs Oluşumu	19
2.2 AKTİVE TROMBOSİTLER VE HEMOSTAZ	21
2.2.1 Hemostaz İnhibitörleri	28
2.3 ANTİTROMBOSİTER AJANLAR	30
2.3.1 Antitrombositler Tedavi Çalışmaları	34
2.4 PERİFERİK ARTER HASTALIĞI	35
2.4.1 Aterosklerozis Obliterans	36
2.4.2 Periferik Arter Hastalığı Tedavisi	40
2.5 DİĞER PERİFERİK ARTER HASTALIKLARI	41
2.6 PAH 'IN KONSERVATİF TEDAVİSİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	48
2.7 ASPİRİN	49
2.7.1 Aspirinin Etki Mekanizması	50
2.7.2 Aspirinin Farmakokinetiği	51
2.7.3 Aspirinin Yan Etkileri	52
2.7.4 Aspirinin Değişik Dozlarda Etkisi	53
2.7.5 Aspirinin Klinik Kullanımı	54
2.7.6 Aspirin Cevapsızlığı	56
2.7.7 Aspirinin Cevapsızlık Mekanizmaları	63
2.8 KLOPİDOGREL	66
2.8.1 Klopidoğrel'in Etki Mekanizması	66
2.8.2 Klopidoğrel'in Farmakokinetiği ve Yan Etkileri	67
2.8.3 Klopidoğrel'in Klinik Kullanımı ve Çalışmaları	68
2.8.4 Klopidoğrel'in Cevapsızlığı	73

2.8.5 Klopidoğrelın Cevapsızlık Mekanizmaları	76
3.GEREÇ VE YÖNTEM	80
3.1 Araştırma Protokolü	80
3.2 Hasta Grupları	81
3.3 Kan Örneklerinin Toplanması	84
3.4 VerifyNow Sistemi	84
3.5 İstatiksel Analiz	87
4.BULGULAR	88
5.TARTIŞMA	94
7.KAYNAKLAR	107
8. ÖZET	129
9.EKLER (Etik Kurul Onay Formları)	131
10.ÖZGEÇMİŞ	133

## KISALTMALAR

HT: Hipertansiyon  
DM: Diyabetes Mellitus  
PAN: Poliarterizis Nodosa  
VSD: Ventiküler Septal Defekt  
PDA: Persistan Ductus Arteriyozus  
OD: Otozomal Dominant  
OR: Otozomal Resesif  
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus  
KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı  
TOS: Torasik Outlet Sendromu  
HITS: Heparinin İndüklediği Trombositopeni Sendromu  
KKH: Koroner Kalp Hastalığı  
KKY: Konjestif Kalp yetmezliği  
KAH: Koroner Arter Hastalığı  
PAH: Periferik Arter Hastalığı  
MI: Miyokard İnfarktüsü  
AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü  
AKS: Akut Koroner Sendrom  
SVO: Serebrovasküler Olay  
CABG: Koroner Arter Baypas Greft  
PKG: Perkutan Koroner Girişim  
CO: Karbonmonoksit  
CO2: Karbondioksit  
NO: Nitrik Oksit  
ABI: Ankle Brakiyal İndeks  
VKİ: Vücut Kitle İndeksi  
Plt: Platelet  
Hct: Hematokrit  
TG: Trigliserit  
Na: Sodyum  
K: Potasyum

Ca: Kalsiyum

H.Pylori: Helikobakter Pylori

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diastolik Kan Basıncı

USG: Ultrasonografi

DSA: Digital Subtraction Angiography

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HDL-K:Yüksek Yoğunluklu Kolesterol

LDL-K:Düşük Yoğunluklu Kolesterol

PAI-1 ve 2: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1 ve 2

t-PA: Doku Plazminojen Aktivatörü

PDGF: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

$\beta$ -FGF: Beta-Fibroblast Büyüme Faktörü

TGF- $\beta$ :Transforming Büyüme Faktörü

bFGF: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

VLA-4: Geç Aktivasyon Molekülü (Very Late Activation 4)

VCAM-1: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1 (Vascular-Cell Adhesion Molecule 1)

ICAM: İntrasellüler Adhezyon Molekülü (Intracellular Adhesion Molecule)

M-CSF: Monosit Koloni Uyarıcı Faktör

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

C: Kompleman

CC: Kemokin

ScR: Makrofaj yüzeyinde bulunan okside LDL'leri temizleyici reseptörler

INF- $\gamma$ : İnterferon Gamma

TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktör Alfa

IL-1: İnterlökin 1

IL-6: İnterlökin 6

CRP: C Reaktif Protein

SAA: Serum Amiloid A

vWF: Von Willebrand Faktör

PAF: Platelet Aktive Eden Faktör

ADP: Adenozin Di-Fosfat  
TXA2 ve B2: Tromboksan A2 ve B2  
PGI2, G2, H2, F2 $\alpha$ : Prostaglandin I2, G2, H2, F2 $\alpha$   
NDTPaz: Endotelyal Ektonükleotidaz  
AA: Araşidonik Asit  
COX-1 ve 2: Siklooksijenaz 1 ve 2  
LOX: Lipooksijenaz  
PMN: Polimorf Nükleer Nötrofiller  
TAFI: Trombinin Aktive Ettiği Fibrinolitik İnhibitör  
ATIII: Antitrombin III  
TFPI: Doku Faktör Yolak İnhibitörü  
Gp IIb/IIIa,Gp Ib:Glikoprotein IIb/IIIa,Glikoprotein Ib  
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin  
ASA: Asetilsalisilik Asit  
5-HPETE: 5S-hydroperoksyecosatetraenoik asit  
12-HETE:12S-hydroeicosatetranoic acid  
GİS: Gastrointestinal Sistem  
NSAİİ: Nonsteroit Antiinflamatuvar İlaçlar  
GİA: Geçici İskemik Atak  
AHA: American Heart Association  
ATC: Antithrombotic Trialist Colloboration  
HOT: Hypertension Optimal Treatment  
ESPS: European Stroke Prevention Study  
ISIS: International Study of Infarct Survival  
CLASP: Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy  
ECPPA: Estudo Colaborativo para Prevencao da Preeclampsia com Aspirina  
PARIS: Perinatal Antiplatelet Review of International Studies  
HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation  
CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events  
FDA: Food and Drug Administration  
CLASSICS: Clopidogrel aspirin stent international cooperative study  
CURE: Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events

PCI: Percutaneous Coronary Intervention

CLARITY-TIMI: Clopidogrel as adjunctive reperfusion therapy-thrombolysis in myocardial infarction

COMMIT: Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction

CREDO: Clopidogrel for the reduction of events during observation

MATCH: Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischemic attack or ischemic stroke

ACTIVE W: Atrial Fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular effects

CHARISMA: Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance

BASKET-LATE: Basel stent kosten effektivitats trial

ARMYDA-2: Antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty

ALBION: Assessment of the best loading dose of clopidogrel to blunt platelet activation, inflammation and ongoing necrosis

ISAR-CHOICE: Intracoronary stenting and antithrombotic regimen: choose between 3 high oral doses for immediate clopidogrel effect

PRONTO: The Plavix Reduction of New Thrombus Occurrence

CREDO: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

TRITON-TIMI: Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction

GRAVITAS: Gauging Responsiveness With A VerifyNow Assay-Impact On Thrombosis And Safety

DANTE: Dual Antiplatelet Therapy Tailored on the Extent of Platelet Inhibition

PARTNERS: PAD Awareness, Risk, Treatment: New Resources for Survival

HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation

OCLA: Omeprazol Clopidogrel Aspirin

PRU: P2Y12 Reaksiyon Ünitesi

ARU: Aspirin Reaksiyon Ünitesi

PFA-100: Platelet Function Analyzer-100

RPFA: Rapid Platelet Function Analyzer

MEA: Multiplate Analyzer



VASP: Vazodilatör tarafından uyarılan fosfoprotein fosforilasyonu (Vasodilator-stimulated phospho-protein)

MACE: Major Kardiyovasküler Olay

LTA: Işık Geçirgenliği Agregometrisi (Light Transmittance Aggregometry)

HPPR: Tedavi Sonrası Yüksek Platelet Reaktivitesi (High Post-treatment Platelet Reactivity)

RPR: Rezidüel Platelet Reaktivitesi (Residual Platelet Reactivity)

TEG: Tromboelastografi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL2.1 Ateroskleroz İndüksiyon Hipotezi

ŞEKİL2.2 Monositlerin Endotelyuma Yapışması ve İntimaya Yerdeğiştirmesi

ŞEKİL2.3 Endotelyumun Protrombotik Hale Dönüşümü

ŞEKİL2.4 İmmün Mekanizmaların Tetiklenmesi

ŞEKİL2.5 Gp 1b Aracılı Trombosit ve Endotel Bağlanması

ŞEKİL2.6 Aktive Trombosit ve Fibrin Oluşumu

ŞEKİL2.7 PAF ile İnflamatuar Cevap Aktivasyonu

ŞEKİL2.8 Araşidonik Asit Metabolizması

ŞEKİL2.9 Ekstresek, İntresek Yol ve Fibrinolitik Yol

ŞEKİL2.10 PAI-1 ' in Fizyolojik ve Patolojik Halde Sebep Olduğu Durumlar

ŞEKİL2.11 Hemostaz İnhibitör Mekanizmaları

ŞEKİL2.12 Aterosklerozis Obliterans Etkilenme Yerleri Sınıflaması

ŞEKİL2.13 Aort Disseksiyonu Sınıflaması

ŞEKİL2.14 Aspirinin Etki Mekanizması

ŞEKİL2.15 Aspirin ve Klopidoğrelin Etki Mekanizması

ŞEKİL3.1 VerifyNow Cihazı ve Kan Örneğinin Çalışılması

ŞEKİL3.2 VerifyNow Sisteminin Simülasyonu

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo2.1 Aterosklerozun Klinik Evreleri, AHA Sınıflaması, 1995

Tablo2.2 Aspirinin Değişik Dozlarda Etkisi

Tablo2.3 Aspirinin Antitrombositer Etkinliğini Ölçmede Sık Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Tablo4.1 Gruplardaki Olguların Demografik Özellikleri

Tablo4.2 Grupların Lokalizasyon Dağılımı Verileri

Tablo4.3 Hasta Yaklaşım Planı Verileri

Tablo4.4 ARU, PRU, Base, İnhibisyon (%) Verileri

Tablo4.5 Gruplarda İlaç Değişikliği Verileri

Tablo4.6 Gruplarda Cevapsızlık Yüzdesi

Tablo4.7 Grup 1 'de İlaç Değişikliği Yapılan veya Yapılmayan Hastalarda Verilerin Karşılaştırılması

Tablo4.8 Grup 2 'de İlaç Değişikliği Yapılan veya Yapılmayan Hastalarda Verilerin Karşılaştırılması

Tablo5.1 Aspirin İçin Yapılan Bazı Klinik Çalışmalarının Özeti

Tablo5.2 Klopidoğrel İçin Yapılan Bazı Klinik Çalışmaların Özeti

Tablo5.3 P2Y<sub>12</sub> Reseptör Antagonistleri ve Diğer Alternatif İlaçlar

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, günümüzde, dünyada ölüm sebepleri ve kalıcı iş gücü kaybı açısından gelişmiş ülkelerde birinci sırada yer alırken, Dünya Sağlık Örgütü, 2020 yılında tüm dünyada birinci ölüm nedeni olarak yerini alacağını öngörmektedir. Toplumların karşısına çok tehlikeli bir pandemi çıkmıştır ve bu pandeminin daha çok insanı tehdit etmesi söz konusudur. Obesitenin yaygınlaşması, fiziksel inaktivite, tütün tüketiminin artması ve psikososyal stresin yükselmesi gibi nedenlerden dolayı, bu tehdit kendine gelişmek için ideal ortamı bulmuş gözükmektedir.

Son 50 yıldır kardiyovasküler hastalıkların koruyucu önlemlerinde, tanı ve tedavisinde muazzam gelişmeler olsa da, görülme sıklığı ve mortalite verileri bir türlü aşağıya çekilememiştir. Hastalığın ilerleyici doğası, tekrarlayıcı özelliği ve çoğunlukla sessizce ilerlemesi, geliştirilen tanı ve tedavi seçeneklerine rağmen önlenemez sıklığı, karşımızda bir gerçek olarak durmaktadır.

Tüm bu olumsuzluklar paralelinde, maddi kayıpların ve tedavi harcamalarının boyutları da şüphesiz akıl almaz seviyelere ulaşmıştır. Geliştirilen tedavi seçeneklerinin çok kazanç getirdiğini gören uluslararası pek çok yatırımcı, bu alanda AR-GE çalışmalarına yönelmiş ve birçok ülkenin toplam bütçesini aşan kazançlar elde edebilmiştir. Hastalığın tedavisinde kullanılabilecek bir molekülün başarısını kanıtlamak amacıyla yüksek boyutlu klinik çalışmalar yapılmakta ve elde edilen veriler olumlu ise, yine ciddi bütçeler oluşturularak bu molekülün başarısı, hekimlere ve bazı ülkelerde topluma doğrudan yansıtılmaktadır. Elde edilen gelişmeler, bir mucizeymiş gibi ilân edilerek hastalık tamamen ortadan kaldırılacakmış gibi bir durum yaratılmaktadır. Üstelik yapılan çalışmaların konusu dışında kalan diğer vücut sistemlerinin de olumlu etkileneceği gibi bir takım öngörüler ortaya atılmaktadır.

Gerçekte durum hakikaten böyle midir? Kardiyovasküler hastalıkların tedavisi amacıyla geliştirilen yöntemlerin tüm bu “mükemmelliğine” rağmen mortalite ve morbidite halen neden yüksek seyretmektedir? Yöntemlerin her hastada işe yaramaması mı, bazı hastalarda genetik ya da ırk özelliği gibi sebeplerden dolayı tedaviye cevapsızlık durumu mu ya da nihayetinde tedavi yöntemi geliştiren sektörlerin bazı ayrıntıları görmezden gelmesi mi söz konusudur?

Bu soruların cevapları, özellikle gelişmiş ülkelerin dışında kalan ve tedavi giderleri bütçelerinin büyük bir kısmını ihtiva eden ülkelerin ilgilenmesi gereken bir durumdur. Zira sektörün geliştirdiği molekülün, tedavi seçenekleri arasında mutlaka yer alması için bilimsel anlamda yaptığı baskı, bu yeni tedavi yönteminin, kılavuzlara olmazsa olmaz kavramıyla girmesine neden olmakta, sonuç olarak da tedavi harcamaları gün geçtikçe artmaktadır.

Aspirin ve klopidogrel, bugün kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde en çok kullanılan anti-trombositer molekülüdür. Klopidogrel, aspirininin tedavi etkinliğinin yetmediği durumlar için geliştirilmiş ve yapılan birçok klinik araştırma sonucunda olumlu veriler elde edilmiş bir ilaçtır. Klopidogrel, koroner arter hastalığı dışında periferik arter hastalığında da güncel tedavi yöntemleri arasında yer almaya başlamıştır. Ancak periferik arter hastalığı ile ilgili endikasyonları, uluslararası büyük boyutlu çalışmaların alt analizlerinden elde edilen verilerle oluşturulmaktadır. Üretici firmalar, bu kısıtlı veriler ışığında, klopidogrelin periferik arter hastalığı tedavisinde kullanılması için yoğun tanıtım faaliyetleri içerisindeyler.

Özellikle koroner arter hastalığı konusunda bazı hastalarda devam eden morbidite yüksekliği, gerek aspirinin gerekse klopidogrelin koruyucu özelliklerinin sorgulanması gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu konuda yapılan birçok çalışma “cevapsızlık” gibi bir kavramı gündeme getirmektedir. Bazı yayınlarda, elde edilen verilerin yüksekliği şaşırtıcı boyutlardadır. Cevapsızlığın değerlendirildiği laboratuvar yöntemleri çok değişken olmakla birlikte, hemen her çalışmada cevapsızlığın belli oranda görüldüğü rapor edilmiştir.

Bu gelişme üzerine detaylı analizler yapan cihazlar üretilmeye başlanarak hangi hastalarda cevapsızlık ortaya çıktığı dökümente edilmeye ve alternatif anti-trombositer tedavi seçenekleri kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda geliştirilen daha basit cihazlar, kullanılabilirlik ve güvenilirlik açısından detaylı laboratuvar analizlerine paralel sonuçlar yansıtmaktadır ve hasta başı analizler yapılarak aspirinin ve klopidogrelin kullanılmaması söz konusu olan hastalar belirlenmektedir.

Klopidogrel ve aspirinin, periferik arter hastalığında kullanımında ortaya çıkabilecek cevapsızlık verisi, çok az araştırmada yer almaktadır. Bu nedenle biz, periferik arter hastalığında çok kullanılan bu iki anti-trombositer ajanın cevapsızlık sonuçlarını, kullanımı kolay bir cihaz olan ve birçok çalışma neticesinde güvenilir olduğu gösterilmiş VerifyNow test cihazıyla değerlendirmek istedik.

Amacımız, periferik arter hastalığında basit bir test yardımıyla aspirin ve klopidogrel cevapsızlığını değerlendirerek, bu tedavi yaklaşımlarından fayda görmeyecek hastaları belirlemek ve bu hastaların gereksiz yere bu ajanları kullanımını engellemek, dolayısıyla elde edilen verilerle, bazı hastalarda tedavi seçeneğini değiştirip istenilen düzeylerde koruma sağlamaktır. İkinci bir amacımız ise, bu ajanların bazı hastalarda gereksiz kullanıldığını ortaya koyarak tedavi giderlerinde gereksiz masrafları azaltmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, elastik arterlerin (aorta, karotis ve iliyak arterler) büyük ve orta büyüklükteki müküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır, buna karşılık daha küçük arterler nadiren etkilenirler (1). Orta boy ve büyük arterlerde görülen “aterom” veya “plak” olarak adlandırılan kabarık, fibrin ve yağdan oluşan yapısal lezyonlardan oluşur. Ateromlar, büyük oranda kolesterolden oluşan ve fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler. Ateroskleroz, ateromların içi yumuşak, dışı sert yapısından dolayı Yunanca “athero”(lapa) ve “sclerosis”(sertleşme) sözcüklerinden türetilmiştir (2).

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Bu hastalıklar için kullanılan ortak terim arterlerin sertleşmesi anlamına gelen “arteriyoskleroz”dur. Bu gruptaki diğer hastalıklar, küçük arterler ve arteriyollerin duvarlarında hiyalen kalınlaşma ve proliferasyon ile beliren arteriyoskleroz ve müküler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize olan Mönckeberg 'in mediyal kalsifik sklerozu 'dur. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur ve bu iki terim bazen aynı anlamda kullanılır (1).

Ateroskleroz oluşumunda değiştirilebilir risk faktörleri yanında değiştirilemeyen risk faktörleri de vardır. Değiştirilebilen risk faktörleri arasında; hipertansiyon, sigaranın kesilmesi, obezite ve hiperkolesterolemi bulunur. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında ise; genetik eğilim ve erkek cinsiyet sayılabilir. Bunların haricinde daha birçok faktörler aterosklerozun gelişimine katkıda bulunmakta olup, oluşan ateroskleroz koroner kalp hastalığı (KKH), inme ve periferik damar hastalıkları olmak üzere mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıklar sıralamasında en sık görülen üç ana başlık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüz bilgileri ışığında aterosklerozun başlangıcından ilerleyişine kadar kronik inflamasyon zemininde oluştuğu ve her bir risk faktörünün de inflamasyonu hızlandırdığı, böylelikle patogenezin multifaktöryel hale geldiği bilinmektedir (3). Aterosklerotik plakların oluşması, gelişmesi ve aktivasyonu; metabolik, inflamatuvar, hemodinamik ve hemostatik faktörler arasındaki etkileşimle oluşur. Kardiyovasküler hastalıkların mağdur ettiği hastalarda son yıllarda, cerrahi ve girişimsel tanı yöntemleri, tedavi prosedürleri sayısında ve çeşitliliğinde artışa paralel olarak, bu hastalığın mortalite ve morbiditesinde azalma

gözenmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarla uğraşan klinisyenler, bu gelişmeler karşısında patolojik süreci daha iyi anlamaya başlamış ve tedavi seçeneklerini arttırmayı başarabilmişlerdir. Hiç bitmeyecek bu savaşta yeni veriler ortaya çıktıkça kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi konusunda geniş spektrumlu açılımlar söz konusu olacaktır.

Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan faktörler şöyle özetlenebilir (4).

- Endotelyal disfonksiyon
- İnflamatuar ve immünolojik faktörler
- Lipit metabolizmasındaki anormallikler
- Enfeksiyon ajanları (Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus, H.Pylori)
- Sigara içimi
- Sedanter yaşam
- Hipertansiyon
- Diyabetes mellitus
- Artmış homosistein düzeyi
- Artmış katekolamin düzeyi (Düz kas hücre proliferasyonunu artırır).
- Östrojen preparatı (LDL'yi azaltıcı, HDL'yi arttırıcı etki gösterir).
- Fibrinojen
- Bozulmuş fibrinoliz (PAI-1 artışı,  $\alpha$ -2 antiplazmin artışı, t-PA azalması)
- Platelet reaktivitesi 'dir.

Endotel işlev bozukluğu ateroskleroza tetikleyen başlıca faktördür. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, obezite, hiperhomosisteinemi, fiziksel inaktivite, genetik faktörler, erkek cinsiyet gibi bilinen risk faktörlerinin varlığında endotel disfonksiyonu daha da artar. Okside olan düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) ve bunları fagosite eden monosit kaynaklı makrofajların, arteriyel intimaya akışı ve burada birikmesi sonucu, içleri yağ parçacıklarıyla dolu köpük hücrelerine dönüşmesine dolayısıyla da makroskopik olarak görülebilen “yağlı çizgilenmeler”e neden olarak aterosklerozun erken lezyonları ile süreç başlamış olur. Doğumdan hemen sonra, bebeklerin % 45 'inde bu lezyonlar görülmekte, çocukluğun ilk yıllarında azalmakta ancak 10 yaş civarında tekrar artmaktadır (1).

Yağlı çizgilenmelerin klinik olarak önemi yoktur ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklara dönüşebilirler. Daha ileri lezyonlar olan



“ fibröz plaklar ” 20 -30 yaşlarında ortaya çıkar. Bu sürece inflamatuvar olayların da katılması ile inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri vasıtasıyla, kollajen şapkası içeren ve fibrin ve yağdan oluşan bir plağın meydana gelmesine neden olur. Plak içinde proteaz sekresyonu ve inflamatuvar aktivasyon ile gelişerek trombozu kolaylaştıran çatlama ve endotel tabakasında defektlere neden olur. Bu aşamadan sonra artık “komplike lezyon” adı verilen kompleks reaksiyonlar dizisi başlar (1).

Ateroskleroz lezyonlarının klinik ilerleme sürecini 1995 'te Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi (American Heart Association, AHA) sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama oluşturmuşlardır. Bu sınıflamanın özelliği; morfolojik değişiklikler ve klinik sonuçlar ile damar duvarındaki adaptif intima kalınlaşması gibi fizyolojik değişiklikleri de içermesidir (5).

<b>Plak tipi</b>	<b>Plak karakteristiği</b>	<b>İlişkili klinik sendrom</b>
1- İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Asemptomatik
2- Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	Asemptomatik
3- Preaterom	Ekstrasellüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	Asemptomatik

5a-Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom	Stabil angina pectoris
5b-	Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom	Stabil angina pectoris veya asemptomatik
5c-	Fibroz aterom veya organize mural trombüs	Stabil angina pectoris veya asemptomatik
6- Komplike lezyon	İntramural hemoraji ve/veya trombüs olan, yırtılmış tip	Akut koroner sendromlar veya asemptomatik lezyon

**Tablo2.1 Aterosklerozun Klinik Evreleri, AHA Sınıflaması, 1995**

İmmun mekanizmaların, yapılan epidemiyolojik çalışmalar doğrultusunda; predispozan risk faktörleri ile etkileşimi sonucunda ateroskleroz başlar ve ilerler. İnflamasyonun hastalığın tetiklenmesi ve progresyonunda oynadığı rolün yanında plak yırtılması ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar (6,7). İnflamasyon yeni kollajen yapımının engellenmesinde ve mevcut kollajenin yıkılmasına neden olarak stabil plaklardaki fibröz çatıyı zayıflatarak plağın trombojenitesini artırmada önemli rol oynar (8,9). İnflamasyon aterosklerozun kaçınılmaz bir komponenti olarak karşımıza çıkar.

Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar fibröz plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür/ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma gelişimi, sekonder kalsifikasyon gelişimi veya en azından arterde stenoza yol açmaları ve bunlara bağlı olarak, ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozukluklarının gelişmesidir (1).

Aterom plaklarının çeşitli nedenlere bağlı olarak yırtılmaları sonucu klinikte görülen önemli komplikasyonlar;

1. Q dalgalı veya Q dalgasız MI
2. Kararsız angina pektoris
3. Akut ani iskemik ölüm
4. İnme
5. Kolesterol emboli sendromu

6. Periferik akut arter tıkanıkları olarak sayılabilir (4).

### **2.1.1 ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ VE TROMBOSİTLERİN ROLÜ**

Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları bilim adamlarını 150 yıldan beri dikkatini çekmekte ve şaşırtmaktadır. Ateroskleroz oluşumu için geçmişte birçok hipotez ortaya atılmıştır.

1856 'da Rudolf Virchow plazma proteinlerinin arter duvarında inflamasyon oluşturması sonucu ateroskleroz oluştuğunu ileri sürmüştür. Von Rokitansky ise aterosklerozun arter yüzeyindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğu görüşüne varmıştır. Anitsjkov, kolesterolün ateroskleroza neden olabileceği fikrini yaptığı tavşan deneyleri ile ileri sürerek bu sürece büyük bir katkıda bulunmuştur. Rus araştırmacılar Starokadomskij ve Sobolev 'de birkaç yıl sonra aortada oluşabilen bir mekanik hasarın aterosklerotik lezyonlara benzer intimal lezyonlara neden olabileceklerini ispatladılar (1).

Florey ve ark. endotele zarar veren olayların lipid ve makrofajların arter duvarında biriktiğini göstermişlerdir (10).

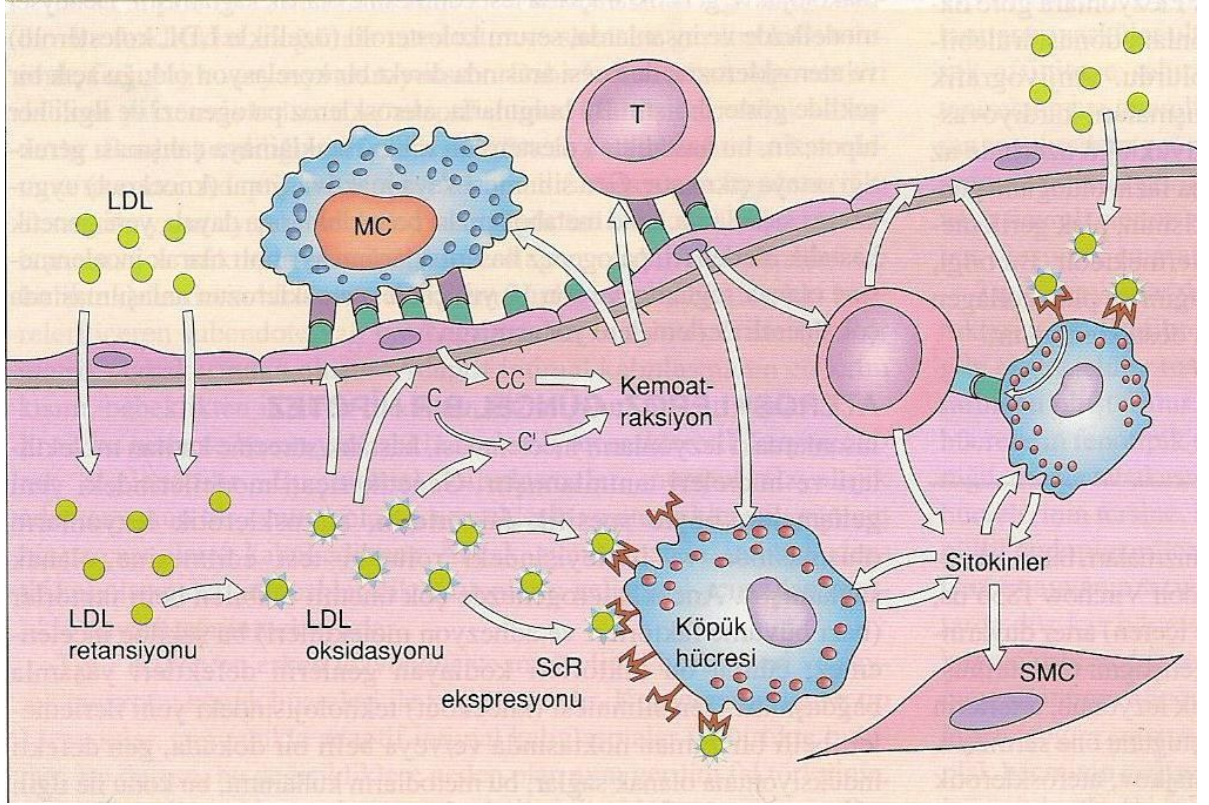
Ross ve ark.nın 1974 'de arteryal hasarın trombosit ve diğer hücrelerde PDGF salınımına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (11).

Benditt daha sonra kontrolsüz düz kas hücre bölünmesi olabileceği fikrini ortaya atmıştır (12).

Brown ve Goldstein kolestrol metabolizması mekanizması üzerinde durarak aterosklerozun patogenezinde sorumlu rolü oynadığını ileri sürmüşlerdir (13).

Son on yıl içinde lipid metabolizması bozukluklarına dayalı yapılan gen apoptozisi ya da inaktivasyonu araştırmaları sayesinde de patogeneze hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilmiştir (14).

Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalar ışığında kabul gören ve diğer hipotezleri de içeren Ateroskleroz İndüksiyonu Hipotezi ile bu durum açıklanmaya çalışılmıştır (1).



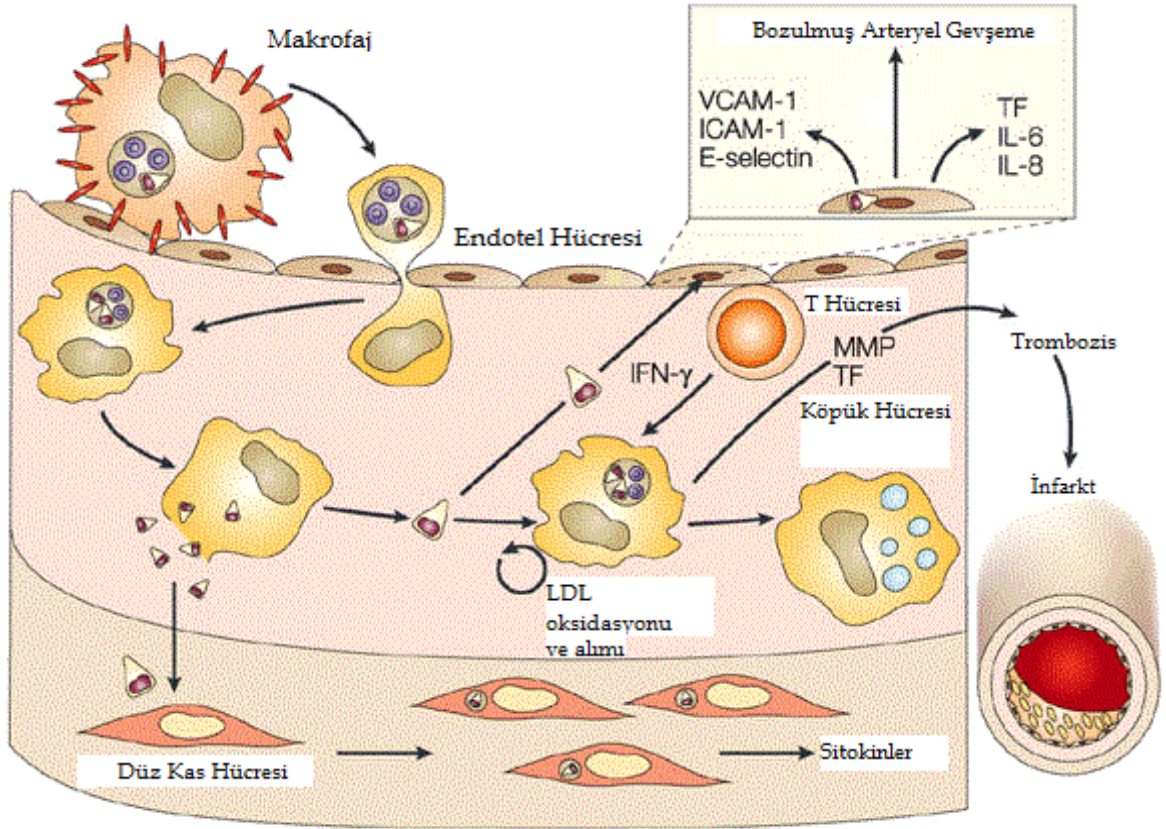
**ŞEKİL2.1 Ateroskleroz İndüksiyon Hipotezi**

*LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, C:Kompleman, CC: Kemokin, MC: Monosit, T:T Lenfosit, ScR: Makrofaj Yüzeyinde Bulunan Okside LDL'leri Temizleyici Reseptörler, SMC: Düz Kas Hücreleri*

Hiperkolestrolemi gibi proaterojenik uyarılarla subendotelyal intimada kan kaynaklı lipidlerin yer değiştirmesi ve endotelyum yüzeyinde lökosit adhezyon moleküllerinin görülmesi ile ateroskleroz başlamış olur. Plazmada LDL düzeyleri yükseldiği zaman çok oranda LDL endotelyumdan geçerek intimaya girer. Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen arter duvarının diğer tabakalarını da etkiler. Plakların arkasındaki media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve mediyal düz kas hücrelerinin birçoğunun intimaya göç etmiş olduğu gerçeğine bağlı olabilir. Mediyal atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Transendotelyal permeabilitenin arttığı arteriyel ağacın dallanma bölgelerinde intima tabakasına geçiş daha çok görülür. LDL 'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamarlar eksiktir. Bu nedenle LDL

extrasellüler matrix içinde tutulur (15). Matriksin proteoglikanlarının LDL 'ye afinitesi vardır. Böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur (16).

LDL intimada agregasyon oksidasyon ve LDL komponentlerinin yıkımını içeren bir seri enzimatik veya non-enzimatik reaksiyonlarla modifikasyona uğrar. LDL partikülü üzerinde oksidatif bir saldırı gerçekleşerek lizofosfotidilkolin gibi modifiye lipidlerin (proinflamatuvar lipid) salınımına neden olurlar. Bu lipid türlerinin bazıları endotelium hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir (17). Aterosklerotik risk faktörlerinden etkilenen ilk damar yapısı endoteliumdur.



**ŞEKİL2.2 Monositlerin endoteliuma yapışması ve intimaya yerdeğiştirmesi**

*TF: Tissue Factor, MMP: Matris Metalloproteinase, VCAM-1:Vascular-cell adhesion molecule 1, ICAM-1: Intracellular adhesion molecule 1, IL-6:Interleukin-6, IL-8:Interleukin-8, INF-γ:Interferon gamma, T-cell: T hücresi*

Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF,  $\beta$ -FGF, TGF- $\beta$ , IL-1, TNF- $\alpha$ ) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınır (18).

Proinflamatuvar lipidler, adhezyon molekülü olan damar hücresi adhezyon molekülü-1'in (VCAM-1) endotelyumda ekspresyonunu uyarır, komplemanı aktive eder (C 'i) ve kemokin (CC) salınımını uyarır (19). VCAM-1, monositler ve T lenfositleri bağlayan bir reseptördür (20). Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal alana "diapedez" denen bir mekanizma ile geçerler. Son yıllarda mast hücrelerinin de benzer mekanizmalarla subendotelyal alanda biriktiği gösterilmiştir (21).

Monositler ve T lenfositler bu molekül için geç aktivasyon molekülü-4 (VLA-4) denen damar yüzeyindeki belli matriks proteinlerine de bağlanabilen karşı reseptörler taşırlar. VCAM-1'in bağlanması, diğer adhezyon moleküllerinin etkileşimi ile uyumlu olarak, monositlerin ve T hücrelerinin lipid birikim ve modifikasyon bölgelerinde endotelyal yüzeye yapışmasına yol açarlar.

Kemokinler (kemotaktik sitokinler); makrofajlar, endotelyal hücreler ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber sitokinlerin indüksiyonu lipid birikimi ve lipid oksidasyonu ile ilişkili bulunmuştur (21). Ayrıca okside kolesterol agregatları, kemotaktik sinyalleri de üreten, kompleman aktivasyonunu uyarır (19).

Lipid oksidasyonunun sitokin indüksiyonu ve kompleman aktivasyonuna neden olması ile birlikte, mononükleer hücreler endotel tabakasından intersellüler yarıklardan subendotelyal intima içine yer değiştirirler. Lipid dışında başka uyarıların da endoteli aktive etmesi ve intimaya lökosit göçünü başlatması olasıdır. Özellikle hücre hasarı sırasında oluşan ısı şok proteinlerinin, endotelyumu aktive ettiği ve monosit ve T lenfositlerin girişini başlattığı gösterilmiştir (22).

İntimada monositler makrofajlara dönüşürler. Bu dönüşüm aktive damar hücreleri tarafından üretilen monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) tarafından başlatılır. Monosit, aktive makrofajın nispeten pasif bir proformu olduğu için, diferansiyasyon süreci, patoloji açısından çok önemlidir. Çünkü M-CSF eksik olan sıçanlarda, hiperkolesterolemiye maruz kalmalarına ve ateroskleroza eğilimli sıçanlarla birleştirilmelerine rağmen, ateroskleroz gelişmediği görülmesiyle önemi ortaya konmuştur (23).

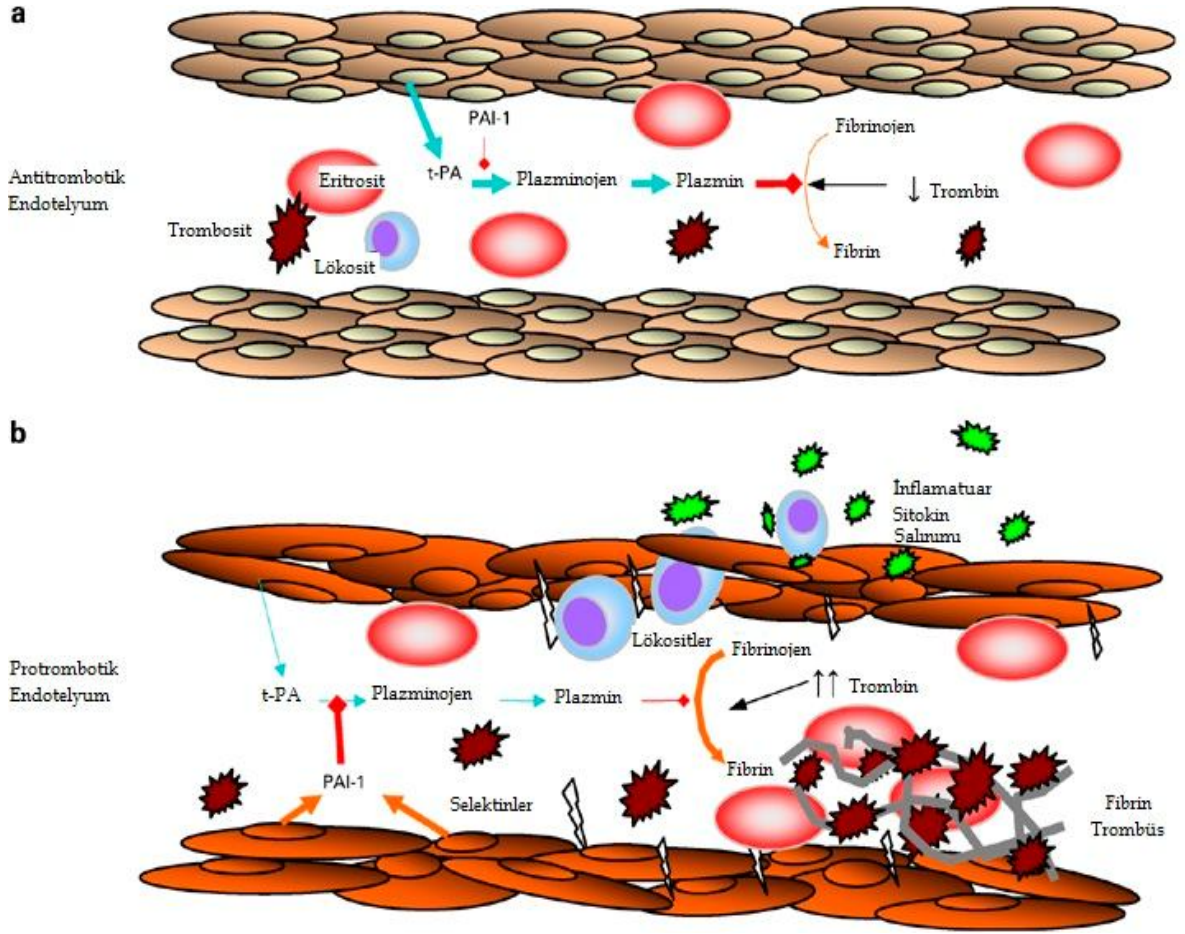
Makrofajlar okside lipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücrelerine dönüşür. Köpük hücresi aterosklerozun prototip hücresidir.

Makrofajlar okside LDL 'yi içeri alan ve köpük hücrelerine dönüşen temizleyici reseptörleri (ScR) çalıştırır. Okside LDL 'nin makrofajlar tarafından alımı parçalarının antijen-spesifik T hücrelerine sunulmasına yol açar. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan bir immün reaksiyonu başlatır.

Bu sitokinler, interferon-gamma (INF- $\gamma$ ), tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1) olup endotelyum hücreleri üzerine etki ederek adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve prokoagulan aktiviteyi uyarırlar. Ayrıca makrofajlar üzerinde; proteazları, endositozu, nitrik oksit (NO) ve sitokin salınımını aktive ederken, düz kas hücrelerinde de nitrik oksit üretimini uyararak büyümeyi, kollajen ve aktin ekspresyonunu baskırlar. Yüklü makrofajlar, sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matriks sentezi ve fibrozise neden olmaktadır (24).

Değişik T hücre alt grupları farklı fonksiyonel yanıtlara yol açan farklı sitokin grupları üretirler. Fakat insan plaklarında makrofaj aktivasyonu ve inflamasyonuna neden olan T hücrelerinin çoğu T-1 tipindedir.

En önemli T-1 sitokini önemli vasküler aktivitesi bulunan INF- $\gamma$  'dır (25). Proinflamatuvar T-1 hücreleri dışında, T-2 ve T-3 hücreleri ve aktiviteleri de mevcuttur. T-2 sitokinleri alerjik reaksiyonlara neden olurken T-3 sitokinleri inflamasyonu baskılayarak fibrozisin başlatılmasına neden olurlar.



### ŞEKİL2.3 Endoteliumun protrombotik hale dönüşümü

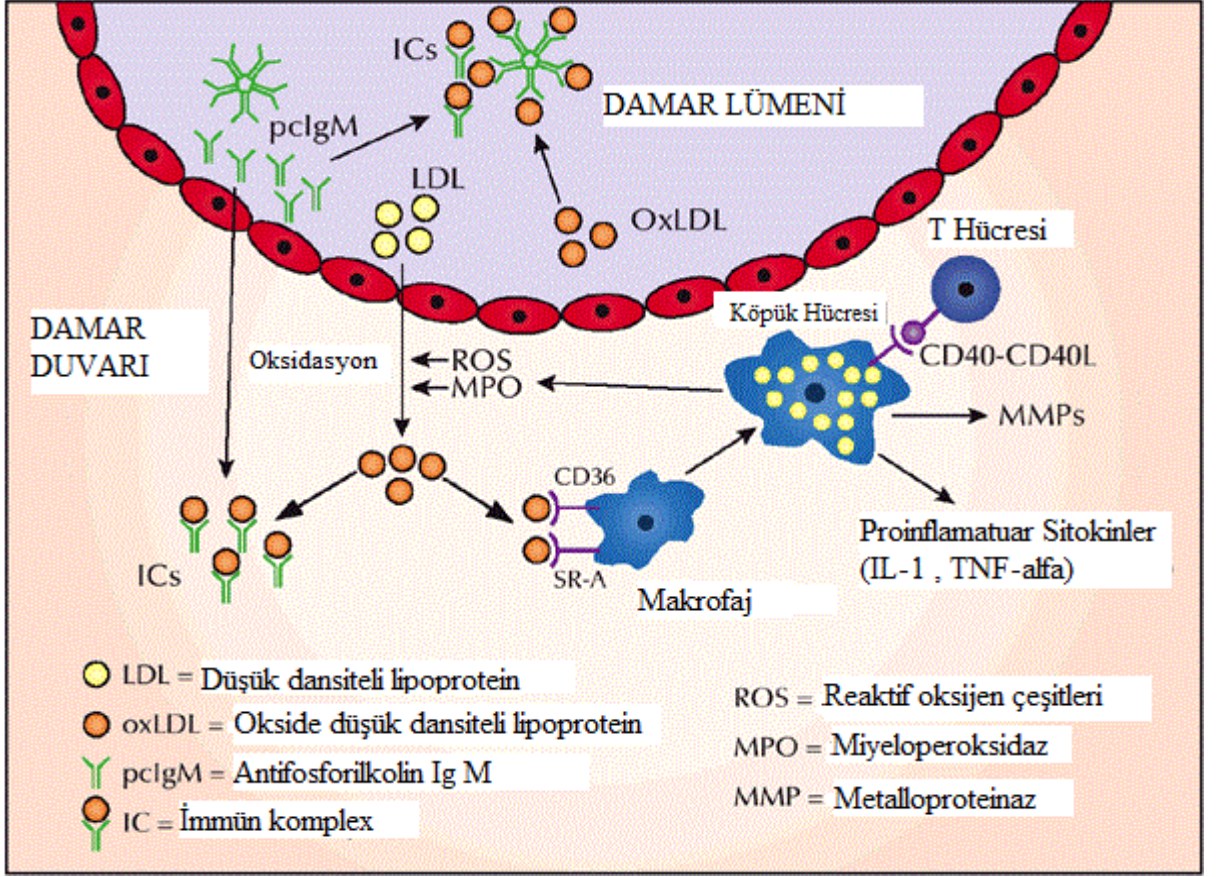
a. *t-PA salınımı ile plasmin aktivitesi, PAI-1: Plasminojen Aktivatör inhibitörü-1*

b. *İnflamatuar sitokinlerin aktivitesi ile trombin artışı ve fibrin oluşumu*

Aktive CD4 (+) T hücreleri (T 1 hücreleri) patogeneizde; INF- $\gamma$ , lenfotoksin, CD40 ligand ve TNF- $\alpha$  gibi proinflatuar sitokin salınımına neden olarak plak destabilizasyonuna ve trombojenite artışına neden olmaktadır. Sitolitik CD8 (+) T hücreleri (T 2 hücreleri) ise sitolizise ve düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajların apoptozisine neden olarak plak progresyonuna ve komplikasyonlarına neden olmaktadır (24).

Aterogenez esnasında hücre düzeyinde sinyal iletimi için bazı hücre yüzey faktörleri de rol oynamaktadır. CD40; makrofajlar, B hücreleri ve damar hücreleri üzerinde bulunan bir hücre yüzey reseptörüdür. T hücreleri üzerinde bulunan diğer bir yüzey proteini olan CD40 ligandına bağlanarak immün aktivasyona neden olup reaksiyonun daha da ilerlemesine neden olurlar (26,27).





**ŞEKİL2.4 İmmün Mekanizmaların Tetiklenmesi**

Adhezyon moleküllerinin tanımlanması için endotelyum hücrelerini aktive eder, prokoagulan aktiviteyi başlatır, düz kas hücrelerinin kollajen ve aktin yapmasını baskılar ve damar duvarında hücre bölünmesini kontrol eder.

En önemlisi  $INF-\gamma$  'nın makrofajları majör aktive edici olmasıdır. Makrofajı uyararak  $INF-\gamma$  ve IL-1 gibi primer proinflamatuvar sitokinleri salgılatılmasına, proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına, büyük miktarlarda toksik oksijen ve nitrit oksit radikalleri üretimine neden olur. Ayrıca  $TNF-\alpha$ , prokoagulan aktiviteyi uyarır ve endotelyum yüzeyinde, fibrinolitik süreci uyararak aterosklerozun daha da abartılı reaksiyonuna neden olur. Bu primer proinflamatuvar sitokinler, IL-6 'yı aktive ederek, karaciğerden akut faz reaktanlarının (CRP, SAA-Serum amiloid A proteini gibi) salınımına yol açarak, subklinik inflamasyon varlığını böylelikle saptanabilmesine olanak sağlarlar.

Hemodinamik zorlanmanın olduğu bölgelerde, düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç ederek (migrasyon) bölünürler ve ekstrasellüler matriksi sentezlerler. Böylelikle lipid

dolu lezyonu endotelyumdan ayıran fibröz bir şapka oluşumuna neden olurlar. Bu aşamalardan sonra hücre göçü ve proliferasyonu hücrelerin kollajen ve proteoglikan sentezine neden olarak devam eder. Düz kas hücre aktivasyonuna neden olan faktörler, fibröz şapka oluşumuna neden olan uyarıların yanında, arter duvarındaki lokal büyüme faktörlerini de kapsar. Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve PDGF 'nin arteryel düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PDGF düz kas hücreleri için kemotaktik bir faktör olarak da rol oynar. Hematopoetik hücreler, özellikle trombosit ve makrofajlar bu büyüme faktörü için önemli kaynaktırlar. Hemodinamik stresin ve/veya inflamatuvar aktivasyonun neden olduğu trombosit ve/veya makrofajlardan PDGF salınımı, yağlı çizgilenmelerden fibröz plağa dönüşüm patogenezinde rol oynar. Düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonu ile fibröz şapka oluşumu uyarılarak, lipid içerikli çekirdek, endotelyal yüzeyden fiziksel olarak ayrılır ve plak stabilize hale gelerek arter lümeni daralır.

Sonuçta lümen hacminin ilerleyici şekilde daralması bazı klinik sendromlara neden olur. Akut komplikasyonların gelişmesi için bu plak formasyonu üstüne plağın yırtılması ve trombüs oluşumu gibi genellikle ek bir patogenetik olayın gerçekleşmesi gerekir (28).

Pasif plak çatlaması dış fiziksel etkenlerle ilgilidir (29). Köpük hücrelerinin yoğun olduğu bölgelerde ve fibröz şapkanın en ince olduğu yerde gelişir. Ekzantrik plaklar için bu bölge plak ile bitişik damar duvarı arasındadır. Plağın rüptüre duyarlılığı üç faktöre bağlıdır;

- 1) Çevresel duvar stresi veya şapkanın zayıflığı
- 2) Ateromatöz yapının lokalizasyonu, büyüklüğü ve içeriği
- 3) Kan akım karakteristiği; özellikle plağın proksimal yüzüne akımın etkisi (plağın konfigürasyon ve angulasyonu)

Plak rüptürü ile ilişkili intrensek mekanik streslerden en önemlisi fibröz şapka üzerindeki sirkumferensiyel gerilme stresidir. Plağın rüptüre duyarlı olması ateromatöz çekirdeğin büyüklüğü ve içeriği ile ilgilidir. Düz kas hücrelerinin kollajen sentezi ile plak stabil hale gelirken, kollajen desteği olmayan ve ekstrasellüler lipid içeriği fazla olan yumuşak plaklarda rüptür olasılığı fazladır (30). Ateromun lipid yapısı da önemlidir. Kolesterol esterleri, serbest kolesterol monohidrat kristallerine göre daha yumuşak plakların oluşumuna neden olmaktadır.

Akut koroner sendromlu hastaların atarektomi örneklerinde makrofajlardan zengin alanların saptanması, fibröz şapkanın yırtılmasında o bölgede devam eden inflamasyonun önemini göstermektedir (30,31). Ekstrasellüler matriksi fagositoz yoluyla veya salgıladıkları

proteolitik enzimlerle yok eden makrofajların plak rüptüründe rolü vardır. Yine oksidatif stres ve damar duvarının antioksidan kapasitesi aterosklerozun progresyonunda ve plak rüptüründe önemli rol oynar. Plazminojen aktivatörleri, matriks metalloproteinazlar (kollajenazlar, jelatinazlar ve stromalizinler) fibröz şapkayı zayıflatarak plağı rüptüre predispoze hale getirirler (7,32).

Damar duvarını aşırı lipoprotein birikiminden koruyan makrofajlar daha sonra apoptotik ölümle kaybedilebilir. Makrofajların apoptotik ölümü doku faktör aktivitesini ve plak rüptürü sonrası trombojeniteyi arttırmaktadır (33). Apoptotik ölümün matriks metalloproteinaz salınımını tetikleyip tetiklemediğı hala kesin olarak bilinmemekle birlikte, bu fenomen membran mikropartiküllerinin ayrılmasına, hücre yüzeyinde fosfatidilserinin açığa çıkmasına ve güçlü prokoagulan aktivite oluşumuna yol açar. Dağılan partiküller doku faktörü aktivitesine sahiptir ve plak rüptürü sonrasında koagulasyon kaskadının başlamasında önemli rol oynarlar (34). Fibröz şapkadaki düz kas hücrelerinde gelişen apoptozis de aterosklerotik plakların instabilize olmasında rol oynamaktadır (35,36).

Plak üzerindeki yüzeysel yırtılmaların trombojenik uyarıları sınırlıdır, gelişen mural trombüs plağın büyümesine neden olur veya kararsız anginada olduğu gibi geçici trombotik oklüzyon yaratır. Plak üzerinde gelişen trombüs düz kas hücre proliferasyonunu stimule ederek kronik süreçte plağın büyümesini de stimule edebilir. Klinik bulgu vermeyen bu trombüsler stabil anginaya neden olan kronik stenozların gelişiminde önemli rol oynarlar. Derin plak yırtılmaları ise kollajen, doku faktörü ve diğer damar elemanlarının açığa çıkması sonucu daha sürekli trombotik oklüzyona ve miyokard infarktüsüne neden olur (37-39). Tromboz görülen plaklarda, endotelyumun % 80 'inde küçük fissürler olduğu; % 20 'sinde de endotelyal deskuamasyon bölgeleri olduğu görülmüştür (6,28,40).

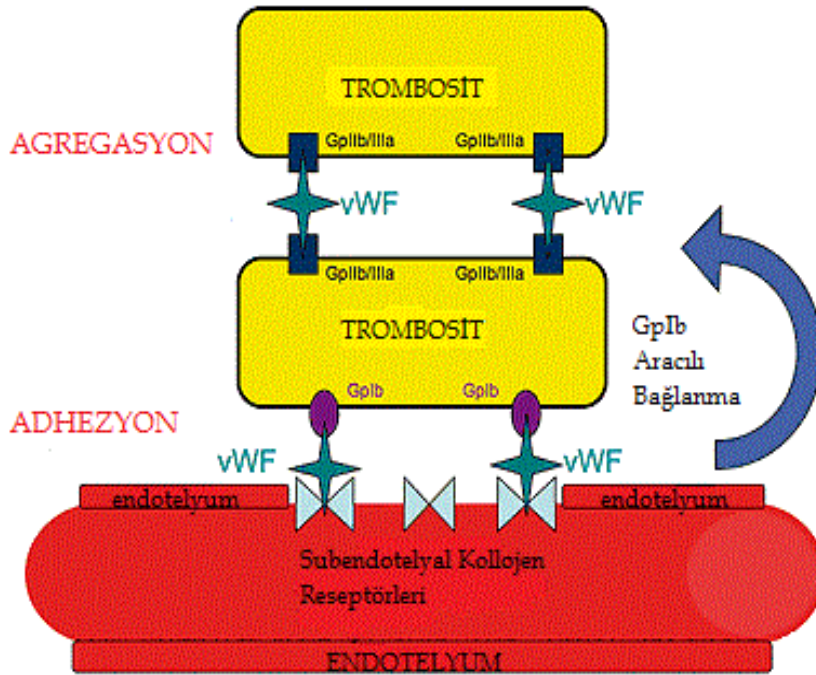
### **2.1.2 ATEROSKLEROZ VE TROMBÜS OLUŞUMU**

Plak rüptürüne karşı akut trombosit cevabı rüptürü takiben darlık derecesi ve ani geometrik değişiklikler ile kısmen ilişkilidir. Plak geometrisindeki değişim plak üzerindeki damar lümeninde türbülans artışına neden olur, plak çevresinde staz yaratır ve trombüsün genişlemesine katkıda bulunur. Plak rüptürü sonrası hafif stenozlarda küçük geometrik değişiklikler küçük mural trombüslere neden olur. Ciddi stenozlarda veya büyük geometrik

değişikliklerde geçici veya sürekli trombositlerden zengin trombotik oklüzyonlar olur ve akut koroner sendromlara yol açar (41).

Trombüs iki farklı süreçle oluşur. Plak üzerindeki endotelin zedelenmesi sonucu trombüs plak üzerinde oluşabilir veya plağın fibröz kapsülünün yırtılması sonucu kan plağın lipid çekirdeğiyle temas eder, sonuçta plak içerisinde trombüs oluşur, daha sonra damar lümenine doğru uzanır. Ölümden sorumlu trombüslerin % 25 'inin endotel hasarına, % 75 'inin de plak rüptürüne bağlı olduğu ileri sürülmektedir (37). Plak rüptürü aterosklerozun progresyonunda rol oynadığı gibi trombüs gelişimi için de bir stimülüs olarak davranır.

En güçlü trombosit agonistlerinden biri olan kollajen hem plak içinde hem de subendotelyal tabakada yer alır. Von Willebrand faktör (vWF) plazma ve subendotelyumda bulunan adeziv bir proteindir. Aktive olmamış trombositler yalnızca subendotelyal formu ile etkileşirler. Plak yırtılması sonucu dolaşımdaki trombositler subendotelyal vWF ile karşılaşır, trombositten zengin trombüs oluşumunda ilk basamak olan trombosit adezyonu vWF 'ün trombosit glikoprotein Ib 'ye bağlanması ile başlatılır (42). Yüzey reseptörleri, trombosit ve doku arasındaki bağlanmayı düzenler; fibrinojeni bağlayan glikoprotein IIb/IIIa ve Von Willebrand faktörünü bağlayan glikoprotein Ib en önemlileridir.



**ŞEKİL2.5 Gp 1b aracılı trombosit ve endotel bağlanması**

*vWF: Von Willebrand Factor, Gp IIb/IIIa: Glikoprotein IIb/IIIa, GpIb: Glikoprotein Ib*

Trombositten salınan ADP ve diğer faktörler, trombositlerin aktivasyonunu uyurarak trombosit membran yapılarının açığa çıkmasına böylelikle humoral pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna neden olur. Humoral pıhtılaşma kaskadı, protein doku faktörü (tromboplastin) açığa çıktığında başlar. Makrofaj, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde proinflamatuvar sitokinler ve CD40 sistemi ile indüklenebilir. Böylelikle inflamatuvar/immün aktivasyon trombozu plak yırtılmasına neden olarak ve doku faktörü ekspresyonunu indükleyerek başlatmış olur (43). Sonuçta trombositlerin oluşturduğu trombüsü çevreleyen ve stabilize eden bir fibrin pıhtısı meydana gelir.

## 2.2 AKTİVE TROMBOSİTLER VE HEMOSTAZ

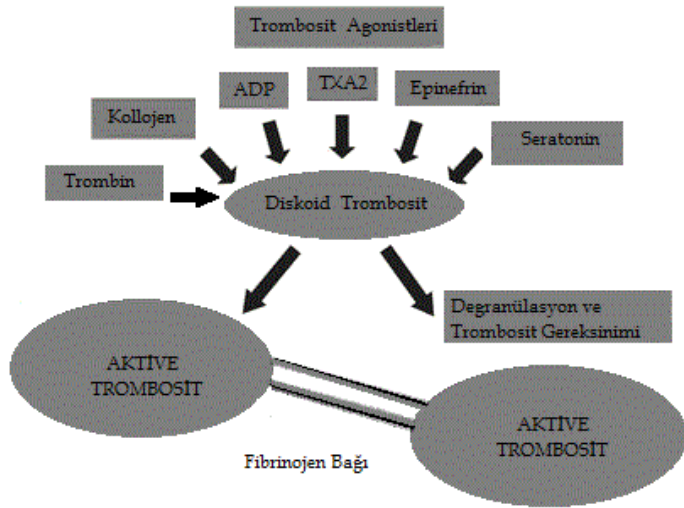
Trombositler kemik iliğindeki megakaryosit hücrelerinden köken alan küçük çekirdeksiz hücrelerdir. Büyüklükleri yaklaşık 2 $\mu$  çapındadır. Kandaki sayıları 150-350bin / $\mu$ L arasında değişir. Ömürleri yaklaşık 7-10 gündür (44). Oldukça aktif enzim sistemleri sayesinde kanama, hemostaz ve inflamasyonun yanında ateroskleroz ve tümör ilerlemesi gibi durumlarda da katkısı olduğu bilinmektedir (43).

Damar hasarı ile oluşan fizyolojik pıhtılaşma sürecine “hemostaz” bu sürecin patolojik ve komplike hale gelmesi ise “tromboz” olarak ifade edilebilir.

Trombosit aktivasyonu damar hasarı olan bölgede başlar. Damar hasarı, endotel altındaki kollajeni ve von Willebrand faktör (vWF) gibi trombosit aktivasyonuna neden olan maddeleri ortaya çıkarır. Trombosit aktivasyonu ve adhezyonu için vWF ile glikoprotein Ib etkileşimi şarttır. Bu etkileşim ile damar duvarına temasları yuvarlanma hareketi başlar. Yuvarlanma hareketi aktive olan glikoprotein Ia/IIa 'ya sıkı tutunması ile sonlanarak düşük affiniteli glikoprotein VI kollajenle temasa geçerek trombosit aktivasyonunu hızlandırır. Glikoprotein IIb/IIIa ve ligandları, vWF ve fibrinojen ile trombosit agregatı oluşur (45). Bu oluşum ilk adım olup bazı insanlarda trombositlerle kollajenin etkileşmesinde duyarlı trombosit oluşumuna ve aspirin gibi ilaçların etkilerini bastırmaktadırlar (46). Yine trombosit yüzeyinde mevcut olan glikoprotein reseptörlerinden Glikoprotein IIIa 'nın polimorfizmi aspirin cevapsızlığı ile ilişkili bulunmuştur (47).

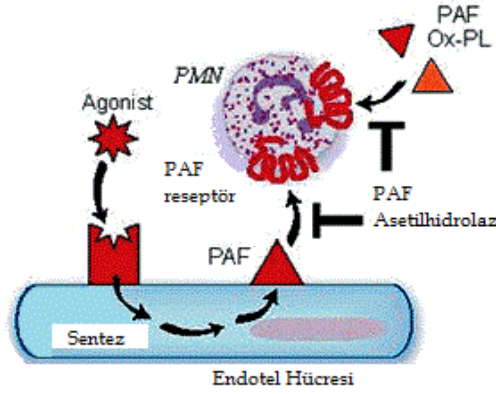
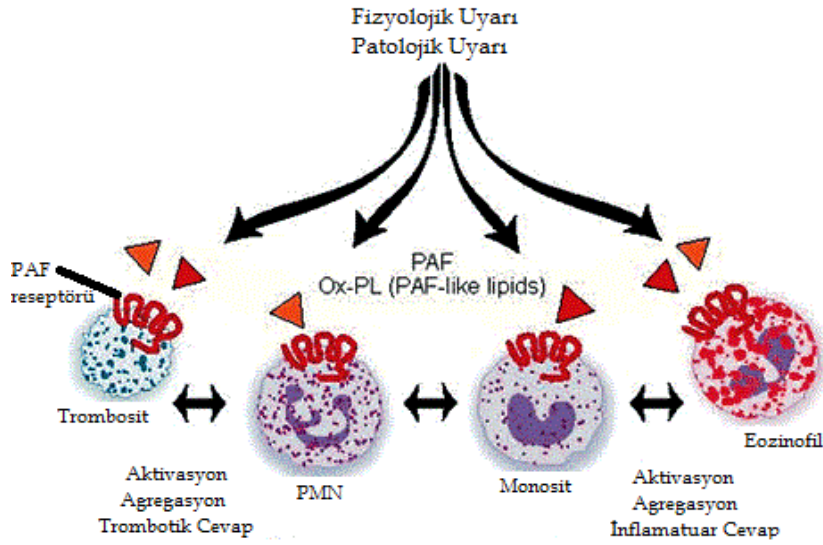
vWF endotel hücreleri ve megakaryositlerden sentezlenen bir proteindir. vWF, trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib (GP Ib) reseptörleri ile birleşir ve trombositleri

subendotelyal moleküllere bağlayarak, vasküler hasar bölgesini örten yapışık, tek katlı bir trombosit tabakası oluşmasına yol açar. Adhezyon gösteren trombositler, bir sonraki aşamada trombosit membran reseptörlerine bağlanan mediyatörlerin etkileri ile aktive olurlar. Bu mediyatörler arasında trombosit aktive edici faktör (PAF, platelet activating factor), trombin, adenosin difosfat (ADP, adenosine diphosphate), serotonin, epinefrin, tromboksan A2 (TXA2, thromboxane A2) sayılabilir. Trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIB/IIIa 'ya bağlanan fibrinojen çapraz bağları aracılığıyla trombositler birbirine tutunur ve trombosit tıkaçı oluşur.



**ŞEKİL2.6 Aktive trombosit ve fibrin oluşumu**

*ADP: Adenosine diphosphate, TXA2: Thromboxane A2*



### ŞEKİL2.7 PAF ile inflamatuvar cevap aktivasyonu

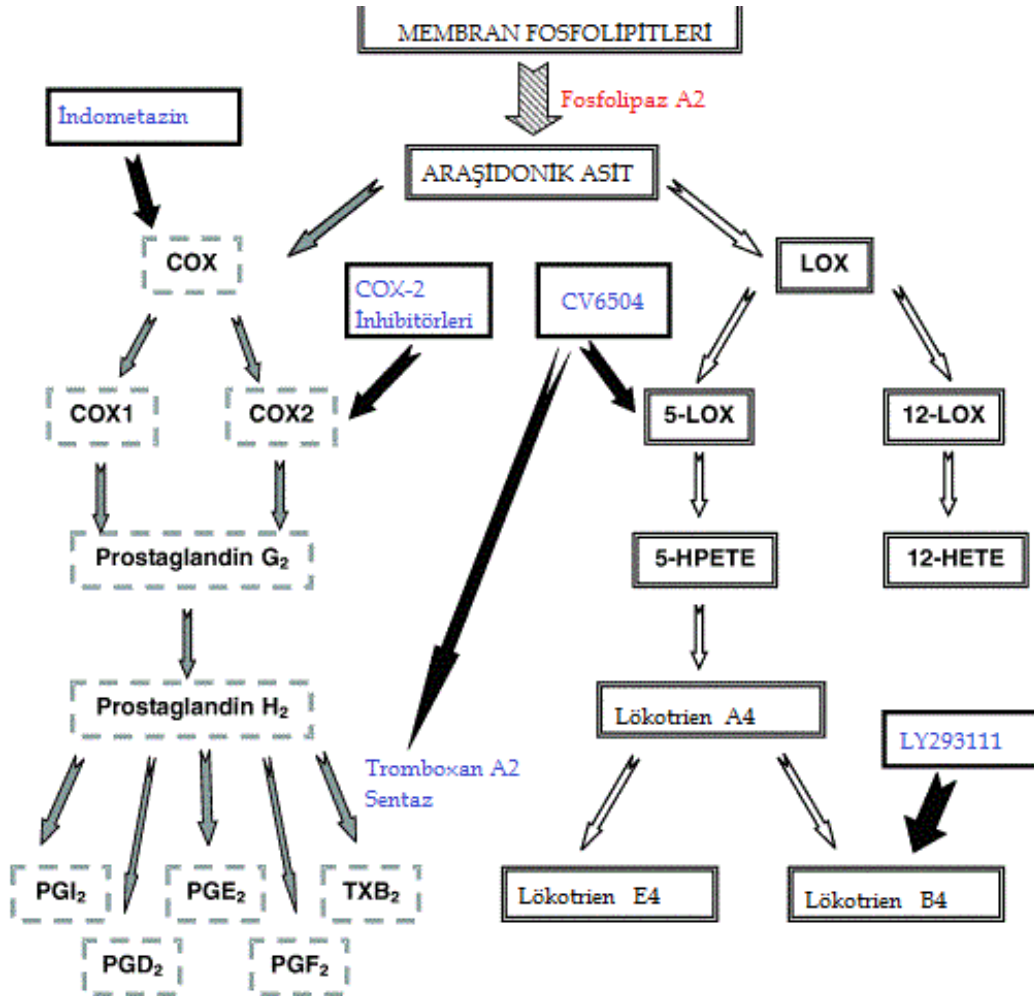
*PAF: Platelet Activating Factor, PMN: Polimorf Nükleer Nötrofil, Ox-PL: PAF 'a benzer lipidler*

Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucunda trombositlerden salınan maddeler (TXA<sub>2</sub>, ADP, fibrinojen, vWF gibi) diğer trombositlerin de vasküler hasar bölgesine gelmesine ve trombosit tıkaçı oluşumuna neden olurlar. Bu oluşuma primer hemostaz denir (48).

Normalde vasküler endotel hücrelerinden trombosit inhibisyonuna neden olan NO (nitrik oksit), karbonmonoksit (CO), Prostaglandin I<sub>2</sub> (PG I<sub>2</sub>) ve endotelyal ektonükleotidaz (NTDPaz) doğal inhibitör olarak salınır (49).

NO ve PGI<sub>2</sub> trombosit inhibisyonu ve vazodilatasyon yaparken, NTPDaz ise ADP 'yi metabolize ederek protrombotik özelliğini nötralize eder (50).

Membran fosfolipidlerinden Tromboksan A<sub>2</sub> oluşumu sırasında geçerli bir enzim olan Siklooksijenaz-1 (COX-1); Araşidonik asitten Prostaglandin G<sub>2</sub> oluşumunu indükler. COX-1 'in etkisi aspirin tarafından güçlü ve seçici şekilde geri dönüşümsüz inhibe edilir. Trombositlerde araşidonik asitten oluşan esas ürün Tx A<sub>2</sub> 'dir. Bu ürün kendi kendini pozitif feed-back etki göstererek üretim ve etkinliğini artırır. Fakat bu dönüşümde aynı basamakta rol alan COX-2 ile COX-1 arasında yapısal olarak sadece % 10 'luk fark mevcut olmasına rağmen COX-2; COX-1 'den farklı olarak indüklenebilmekte ve inflamatuvar uyarıların artışı ile üretimi 10-20 kat arttırılabilmektedir. Bu durum aspirinden duyarlı olmayan bir Tx A<sub>2</sub> üretimi ile sonuçlanır (51,52). COX-2 'ye aspirinin etkisi geçici olup yaklaşık 180 dakika sürmektedir (51).



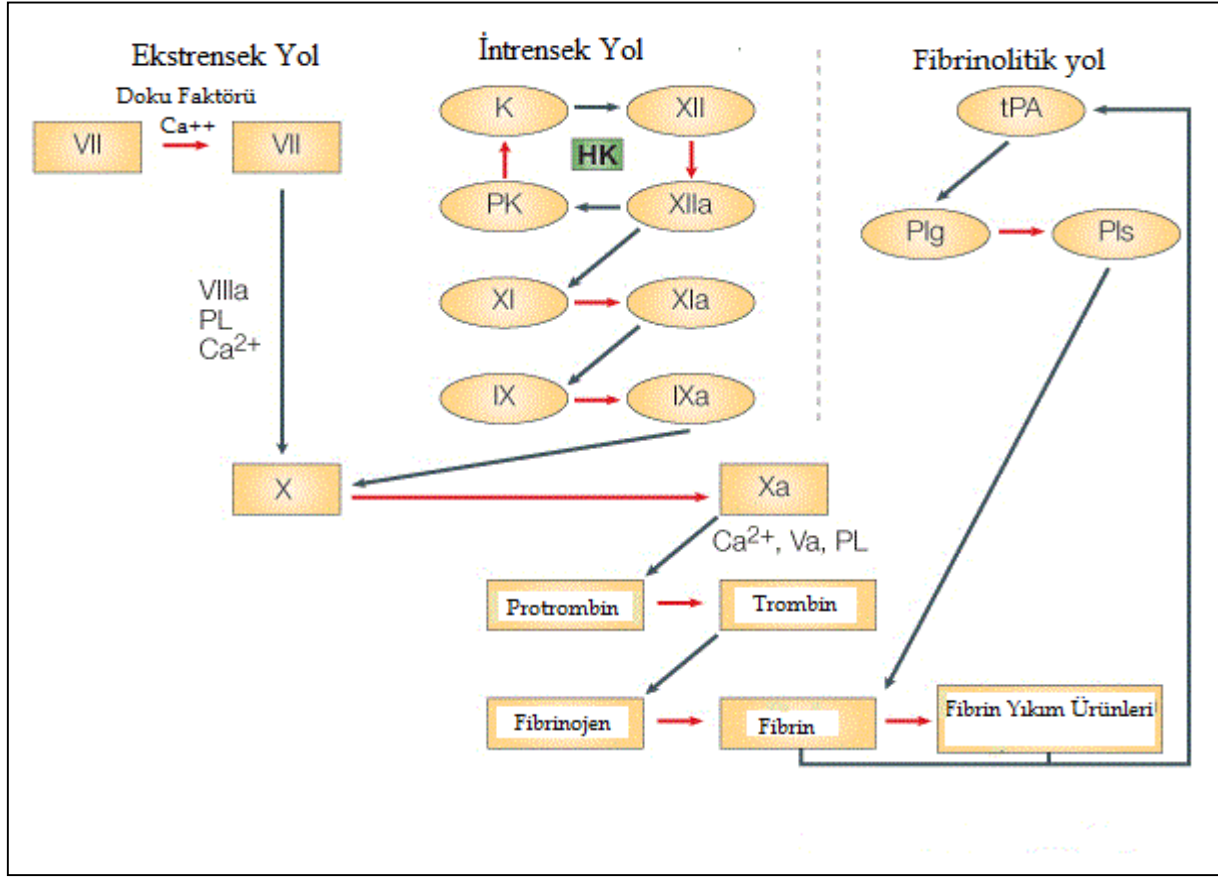
ŞEKİL2.8 Araşidonik Asit Metabolizması



*COX 1,2: Siklooksijenaz 1 ve 2, PG: Prostaglandin, TX B2: Tromboksan B2, LOX: Lipooksijenaz, 5-HPETE: 5Hydroperoxyeicosatetraenoic acid, 12-HETE: 12S Hydroeicosatetraenoic acid*

Normal koşullarda endotel hasarı sonucunda damarda oluşan ilk reaksiyon vasküler daralmadır. Bu şekilde o bölgedeki kan akımı azaltılmakla kalmaz trombositlerin subendotelyal alana kayması ve yapışmasını kolaylaştırıcı staz oluşturur. Primer tıkaçın oluşumu için trombositlerin subendotelyal alanda kollajen ile temasa geçip yapışmasına daha sonra da birbirlerine yapışmasına agregasyon denir, bu oluşum sayesinde de damarı geçici olarak mekanik bariyer oluşturarak tıkarlar.

Trombosit aktivasyonu ile hücre yüzeyinde açığa çıkan Faktör V ve IX reseptörleri yine trombosit granül sekresyonları ile bahsi geçen faktörleri bağlayarak trombosit membranında pıhtılaşma kaskadını harekete geçirirler. Bu yolla fibrin oluşumu sekonder hemostaz olarak tanımlanabilir. Kaskad içinde enzim olarak rol alan koagülasyon faktörleri ve kofaktörleri, kalsiyum ve trombositler mevcuttur. Geleneksel olarak bu kaskad intrinsek, ekstrinsek ve ortak yol olmak üzere 3 bölümde incelenir. Endotel hücreleri ve aktive monositlerin doku yüzeyinde açığa çıkarttığı doku faktörü ile aktive olan ekstrinsek yol esas basamağı oluşturur. Doku faktörü varlığı Faktör VII aktivasyonunu da uyarınca intrinsek yol aktive olur. Bu iki yolda sonuçta ortak yolda buluşarak trombin oluşumuna, trombin de fibrin oluşumuna neden olur.



**ŞEKİL2.9 Ekstresek, İntrensek Yol ve Fibrinolitik Yol**

*PL: Platelet Fosfolipidleri, K:Kallikrein, PK: Prekallikrein, HK: Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen, t-PA: Doku Plazminojen Aktivatörü, Plg: Plazminojen, Pls: Plazmin*

Trombinin trombotik ve anti-trombotik etkisi mevcuttur. Fibrin oluşumu ve stabilizasyonunu Faktör V ve VIII 'i uyararak sağlar. Trombomoduline bağlanıp Protein C ve S 'yi aktive ederek Faktör V ve VIII 'in aktivasyonunu inhibe eder. Böylece anti-trombotik aktivite göstererek kendi oluşumunu da inhibe edici özellik gösterir. Trombin fibrinolitik etkisini ise trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör (TAFI) 'ü aktive ederek düzenler.

TAFI plazminojenin fibrine bağlanmasını engelleyerek plazmine dönüşümünü önler. Plazmin oluşan fibrinin eritilmesinden sorumlu temel enzim olarak görev yapar. Koagulasyon kaskadının başlamasıyla endotelden salınan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) uyarılır. Plazminojene bağlanarak onu plazmine dönüştürür. Bu sürece de tersiyer hemostaz denir. Plazmin de fibrini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerini ortaya çıkarır.

Ürokinaz, Faktör XII ve kallikrein plazminojen aktivatörleri olarak görev yapıp plazminojeni plazmine direkt dönüştürebilirler. Hatta, intrensek yolda Faktör XII ve kallikrein kininojenden bradikininini oluşturur. Bradikinin de spesifik olarak t-PA salınımını uyarır. Sonuçta intrensek yolun başlangıcındaki mekanizmalar fibrinoliz ve inflamasyon oluşumundan sorumlu tutulabilir.

## **2.2.1 HEMOSTAZ İNHİBİTÖRLERİ**

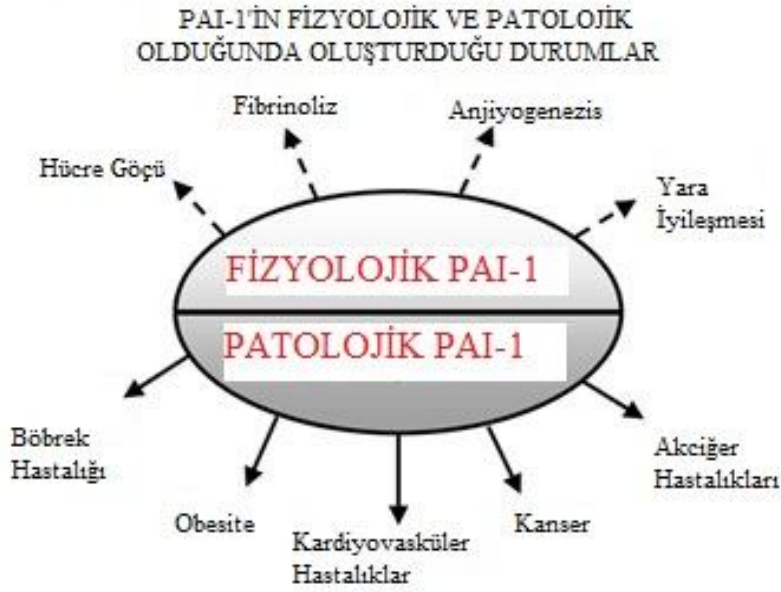
Trombositler için doğal inhibitörler; PGI<sub>2</sub>, NO ve bradikininidir. Sonradan kazanılmış inhibitörler oldukça nadirdir. Glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri ve aspirin gibi antitrombositler ilaçlar primer hemostaz önleyicilerdir.

Bir diğer doğal antikoagulan anti-trombindir. AT III ya da antitrombin III olarak isimlendirilmektedir. Karaciğerden sentezlenerek birçok koagulasyon proteinini inhibe etmenin yanında asıl etkisi trombin üzerine olup, onu bağlayarak kompleks oluşturur. Bu bağlanmayı mast hücrelerinden salınan heparin veya endotel hücrelerinden salınan heparine benzer aktiviteye neden olan glikozaminglikanlar kolaylaştırır. Bu kompleks daha sonra monosit-makrofaj sistemi tarafından ortadan kaldırılır. AT III gibi etki gösteren heparin kofaktör II de spesifik bir trombin antagonistidir ve aktivasyonu için AT III gibi heparine ihtiyaç duyar.

Doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) de doku faktörünü inhibe ederek koagulasyonu baskılamaya çalışır.

Trombin, trombomodulinle birleşerek Protein C 'yi aktifler, Protein C de Faktör V ve VIII 'i inaktive eder. Protein C 'nin etkisini kolaylaştıran Protein S de, yine Protein C gibi, K vitaminine bağımlı bir vitamindir. Trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitör (TAFI) sayesinde fibrinoliz düzenlenir.

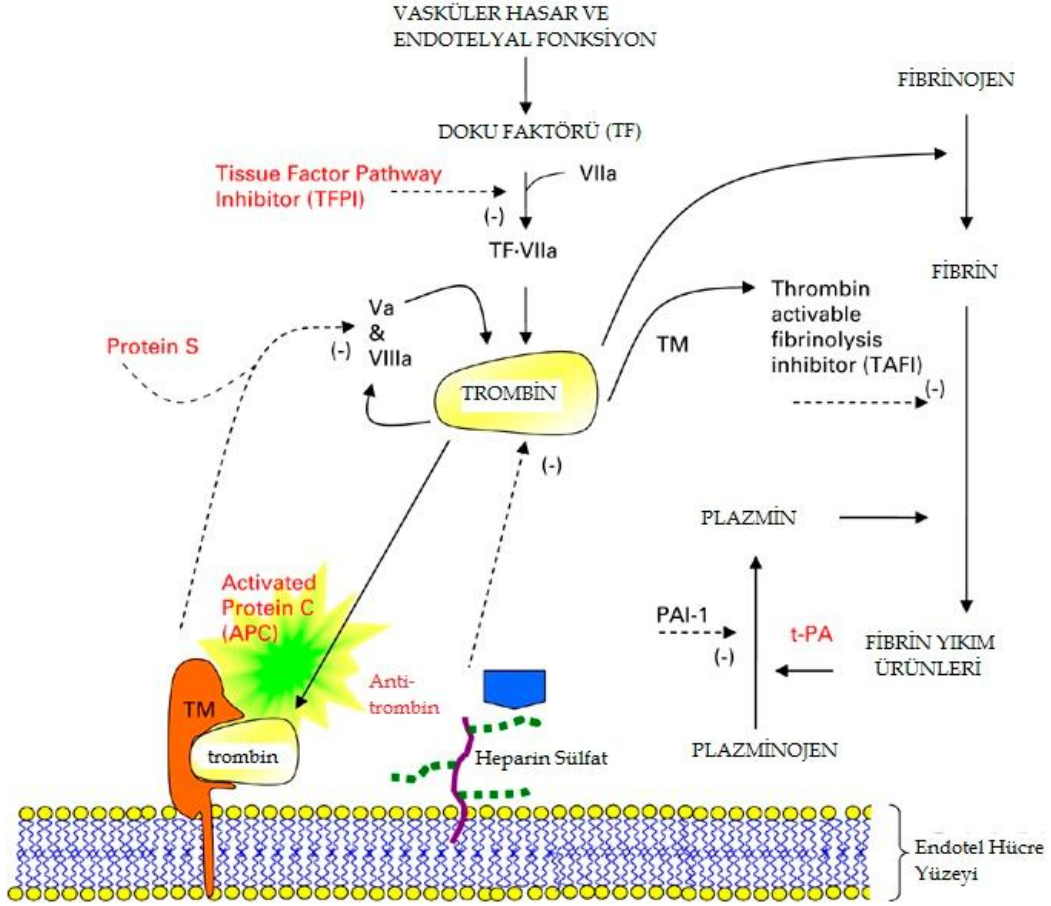
Yine doku plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1 ve PAI-2) plazmin oluşumunu t-PA 'yı bağlayarak engeller.



**ŞEKİL2.10 PAI-1 ' in fizyolojik ve patolojik halde sebep olduğu durumlar**

Serbest plazmini bağlayan  $\alpha$ 2-antiplazmin de böylelikle fibrinolizi engeller. Yine fibrinoliz epsilonaminokaproik asit ve traneksamik asit gibi ajanlarla inhibe edilebilir.

Tüm bu bahsi geçen etkenlerin en önemlileri anti-trombin, protein C sistemi, TFPI (tissue factor pathway inhibitor) 'dır.



**ŞEKİL2.11 Hemostaz İnhibitör Mekanizmaları**

*TM: Trombomodulin*

### 2.3 ANTİTROMBOSİTER AJANLAR

Hemostatik mekanizmanın aktive olması sonucu in vivo oluşan, arteryel veya venöz kan akımını staza uğratan embolik bir fenomendir.1856 yılında Virchow tarafından tarif edilen Virchow triadı; staz, vasküler endotel hasarı ve koagulasyon bozuklukları (hiperkoagubilité; edinsel ve akkiz) bugünde önemini yitirmeyerek trombüs oluşum mekanizmasını özetlemektedir. Trombüsler arteryel ve venöz trombüs olarak ikiye ayrılır. Arteryel trombüsler (beyaz trombüs) ; fibrin ve trombositlerden oluşur. Venöz trombüsler (kırmızı trombüs) ise; fibrin, eritrositler ve daha az trombositten oluşur. Oluşan trombüsün daha da büyümesini engellemek amacıyla antitrombotik tedavi yaklaşımı esastır. Tromboz tedavi ve profilaksisinde antiagregan, antikoagulan ve fibrinolitik ajanlar kullanılmaktadır.

## HİPERKOAGULABİLİTE SINIFLAMASI

### 1. PRİMER (KALITSAL) HİPERKOAGULABİLİTE

- AT III Eksikliği (Antitrombin bozukluğu ya da eksikliği)
- Protein C Eksikliği
- Protein S Eksikliği
- APC Rezistansı (Faktör V Leiden Mutasyonu)
- Trombomodulin Eksikliği
- Heparin Kofaktör Eksikliği
- Protrombin Mutasyonu (Protrombin 20210A Mutasyonu)
- Disfibrinojemi
- Hipo veya Displazminojemi
- Yüksek Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI-1)
- t-PA Eksikliği
- Hiperhomosisteinemi
- Prokoagulan Faktör VIII, IX, XI Artışı

### 2. EDİNSEL HİPERKOAGULABİLİTE

- Vasküler Hastalıklar (Ateroskleroz, diyabet, vaskülit, prostetik materyal)
- Anormal Rheoloji (Staz, hiperviskozite)
  - Staz (İmmobilizasyon, cerrahi, obezite, konjestif kalp yetmezliği)
  - Hipervizikozite (Polistemia Vera, Waldenstrom makroglobulinemisi, Lökostaz, Orak Hücre Hastalığı)
- Trombosit Disfonksiyonu
  - Myeloproliferatif hastalıklar
  - Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
- Hiperkoagulasyonun Eşlik Ettiği Diğer Hastalıklar
  - Kanser
  - Oral kontraseptifler, östrojen tedavisi
  - Gebelik
  - Protrombin kompleks konsantrelerinin infuzyonu
  - Nefrotik sendrom

- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Trombotik trombositopenik purpura
- Yaygın damar içi pıhtılaşması
- Antifosfolipit antikor sendromu
- Heparine bağlı trombositopeni/trombozis, (Heparin- Induced Thrombocytopenia) (HITS).

Antitrombotik ilaçlar olarak bilinen trombosit fonksiyonlarını engelleyen ilaçların, vasküler olayların engellenmesinde büyük yararlar sağladığı birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir.

## ANTİTROMBOTİK TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

### 1. ANTİKOAGULANLAR

#### a. Heparin ve benzeri ilaçlar

- Standart heparin
- Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (dalteparin, enoxaparin, nadroparin, tinzaparin)
- Heparinoidler (Trombin inhibitörleri)
  - Pentasakkaridler (selektif FXa inhibitörü),(Fondaparinux,Arixtra,İdraparinux),
  - Danaproid sodyum
  - Argatroban
  - Hirudin analogları (Lepirudin, Bivalirudin)
  - Melagatran/(Artık kullanılmayan Ximelagatran)

#### b. Oral antikoagülanlar (Coumadin grubu ilaçlar)

### 2. ANTIPLATELET TEDAVİ

- ASA (Aspirin)
- ADP reseptör antagonistleri (Tienopiridinler; Tiklopidin, Klopidoğrel)
- Gp IIb/IIIa inhibitörleri
  - ◆ Absiksimab (7E3 mouse monoklonal ab)

- ◆ Tirofiban ve Lamifiban
- ◆ Eptifibatide
- Dipiridamol
- Reversibl siklooksijenaz inhibitörleri
  - ◇ Sülfipirazon
  - ◇ İndobufen
  - ◇ Triflusal
- Tromboksan A2 sentaz inhibitörleri
  - ❖ Prostaglandin endoperoksit analogları
  - ❖ İmidazol ve deriveleri
  - ❖ Piridin ve deriveleri
- Prostosiklin ve analogları
- Dekstran
- Balık yağı ve N-3 yağ asitleri
- Nitratlar
- Ca<sup>++</sup> kanal blokerleri
- Beta blokerler
- Diğerleri:
  - Serotonin antagonistleri
  - Beta-laktam antibiyotikleri
  - E vitamini

### 3. FİBRİNOLİTİK (TROMBOLİTİK) TEDAVİ

- ✓ Streptokinaz (Streptase)
- ✓ Anizole Plazminojen Streptokinaz Aktivatör Kompleksi (APSAC) (Eminase)
- ✓ Ürokinaz (Abbokinase)
- ✓ Rekombinant ürokinaz (Abbokinase)
- ✓ Rekombinant proürokinaz (ProLyse)
- ✓ Alteplase-Rekombinant t-PA (Activase)
- ✓ Reteplase -Rekombinant t-PA (Retavase)
- ✓ TNK rekombinant t-PA (PAI-1'e dirençli) (TNKase)



### 2.3.1 ANTİTROMBOSİTER TEDAVİ ÇALIŞMALARI

1996 yılında yapılan bir araştırmada dünya genelinde tüm ölümlerin % 29 'unun kardiyovasküler hastalıklara bağlı olduğu ve bunların yaklaşık yarısının KAH 'nın oluşturduğu bildirilmiştir (53).

Ülkemizde çok fazla epidemiyolojik çalışma olmamasına rağmen mevcut veriler durumun dünya genelinden farklı olmadığını göstermektedir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre KAH 'na bağlı yıllık mortalite erkeklerde % 0.51, kadınlarda ise % 0.33 'tür. Resmi kayıtlar ve TEKHARF verileri beraber değerlendirildiği zaman görülmektedir ki ülkemizde hala 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 2010 yılında 3.4 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (54).

“Antithrombotic Trialist Colloboration” (ATC) isimli 287 farklı çalışmanın metaanalizinde tıkaçıcı vasküler olay riskinin arttığı hastalıklarda, riskin büyüklüğüne bakılmaksızın ( yaş, cinsiyet, kan basıncı, diyabet öyküsü) antitrombotik tedavinin, ciddi vasküler olay sıklığını % 25 azalttığı gösterilmiştir. Tıkaçıcı vasküler olay riskinin arttığı hastalıklar olarak, akut miyokard infarktüsü veya iskemik inme; kararlı veya kararsız angina; miyokard infarktüsü, inme veya serebral iskemik öyküsü; akut periferik arter trombozu veya atriyal fibrilasyon gösterilmiştir. Non-fatal miyokard infarktüsünde tek başına % 34, non-fatal inmede tek başına % 25 ve vasküler ölümlerde tek başına % 15 oranında antitrombotik tedavi ile azalma gözlenmiştir (55).

### 2.4 PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

Periferik Arter Hastalığı (PAH) koroner arterler dışındaki damarların her türlü patolojisini kapsayan geniş bir terimdir. İnsan vücudunun aortadan periferik doğru kan akımını sağlayan arterlerinde meydana gelen akut ve kronik hastalıklara periferik arter hastalığı denir. Periferik arter hastalığının en sık nedeni koroner arter hastalığında olduğu gibi aterosklerozdur.

Diğer etiyolojik faktörler arasında;

- Aterosklerozis Obliterans

- Buerger Hastalığı (Tromboanjitis Obliterans)
- Anevrizma ve Diseksiyon
- Arteritler
- Tümörler
- Konnektif Doku Hastalıkları
- Koarktasyon
- Periferik emboli
- Fibromusküler displazi
- Psödoksantoma elastikum
- Persistan siyatik arter trombozu

sayılabilir.

Tıkaçıcı olmayan periferik arter hastalığında ise;

- ✓ popliteal arter entrapment sendromu,
- ✓ venöz kladikasyon,
- ✓ sinir kökü basısı,
- ✓ Baker kisti,
- ✓ artrit,
- ✓ spinal stenoz

sayılabilir.

#### 2.4.1 ATEROSKLEROZİS OBLİTERANS

Kırk yaşüstü ve erkeklerde daha sık görülen, geniş ve orta büyüklükteki arteriyel damarların ateroskleroza neticesinde, üst ve sıklıkla alt ekstremitelerin dolaşım sorunlarına neden olabilen bir hastalıktır.

Risk faktörleri;

- ✚ Sigara
- ✚ Hiperlipidemi
- ✚ Hipertansiyon
- ✚ Diabet/bozuk glukoz toleransı
- ✚ Genetik
- ✚ Obezite

- ✚ Hiperhomosisteinemi
- ✚ Reolojik değişiklikler

Yapılan başka bir çalışmada ise ileri yaşın, sigaranın, bedensel inaktivitenin ve diabetes mellitusun risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (56). Özellikle günde 25 ya da daha fazla sigara içmenin riski çok artırdığı ve kent yaşamının bu hastalığın ortaya çıkışını tetiklediği bildirilmektedir (56).

Risk faktörlerinin varlığı ve yaşam süresinin uzaması doğal olarak PAH ile karşılaşılma sıklığını da artırmaktadır. Artık günümüzde PAH 'nın prevalansı kadınlarla erkeklerde eşitlenmiştir. Fakat kadınlarda daha az semptomatik olmaktadır. Tıptaki yenilikler ve yükselen yaşam kalitesine bağlı olarak yaşam süreleri uzamakta ve toplumdaki yaşlı birey sayısı artmaktadır. Bununla ilgili olarak PAH tanısı alan hasta sayısının da artacağı açıktır. Sigara içme alışkanlığı gelişmiş ülkelerde azalırken bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde sigara tüketimi her yıl artış göstermektedir (57).

PAH 'nın gelecekteki prevalansını belirleyecek olan etkenler yaşlı nüfus oranı, genel olarak nüfus artışı, diyabetik hasta sayısı ve sigara içiciliğidir.

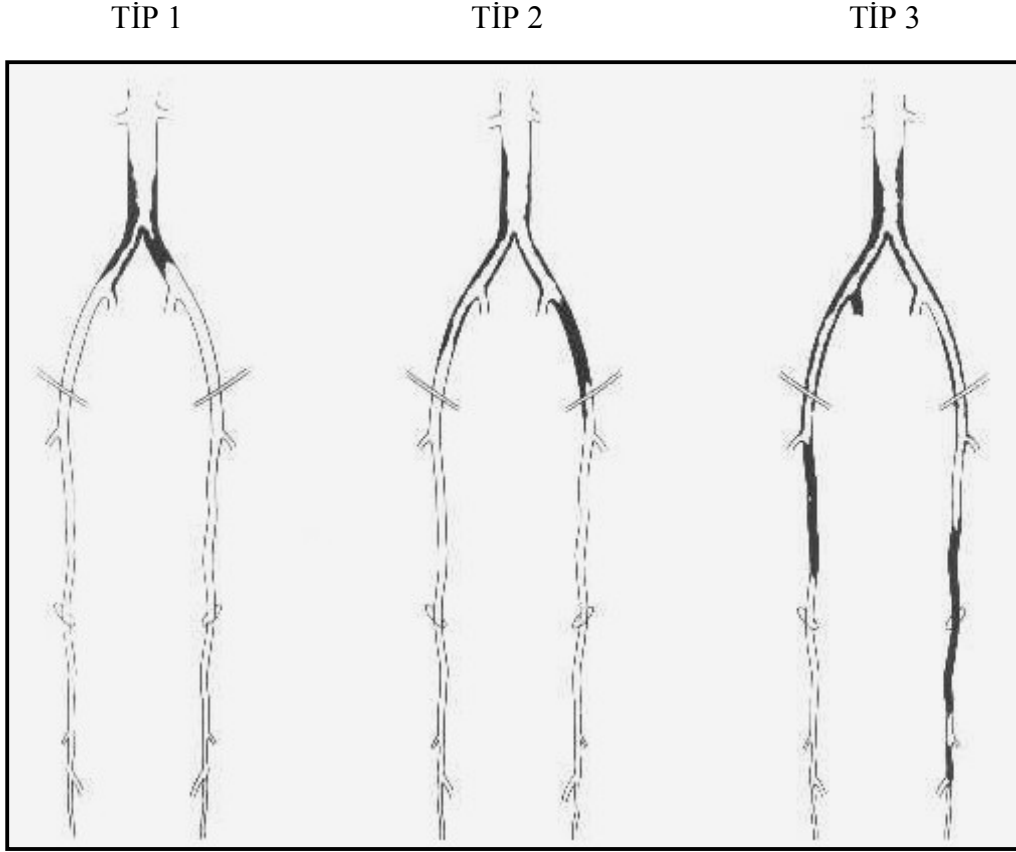
Aterosklerozun etkilediği geniş ve orta büyüklükteki arterler klinik yansımada kendilerini en çok femoral ve popliteal arterlerde gösterir. Abdominal aort, iliyak arterler ve peroneal arterlerin yanında karotis arter ya da dallarında da ortaya çıkabilmektedir. Hatta özellikle aorta-iliyak tutulumu olan hastalarda karotis arter tutulumunun da birlikteliği oldukça sık oranda tespit edilmiştir (58).

Tıkanıklığın yerine göre 3 tip sınıflama yapılabilir (59).

Tip 1; aort ve ana iliyak arterlerin etkilenmesi, % 5-10

Tip 2; aort, ana iliyak arter ve eksternal iliyak arter etkilenmesi, % 25

Tip 3; aort, iliyak arter, femoral arter (derin, yüzeysel) ve daha distaldeki arterlerin etkilenmesi, % 65



**ŞEKİL 2.12 Aterosklerozis Obliterans Etkilenme Yerleri Sınıflaması**

Etkilenme oranlarına göre en sık infrapopliteal tutulum % 55, femoropopliteal tutulum % 35, iliyak tutulum % 10 oranında görülür (4).

Bir başka sınıflamada ise, % 24 aorto-iliyak, % 4 iliofemoral, % 50 femoropopliteal, % 5 popliteal, % 17 krural şeklinde yapılabilir (60).

Bu tutulumlar kendilerini buldukları arterin yeri ve lezyonların yaygınlığına göre değişik şekillerde gösterebilir. İntermittan kladikasyon (Cladictio intermittans) denen yürümekle başlayıp dinlenmekle geçen kramp tarzında olan ağrılar tipiktir. Ağrı her zaman yürüyüşle aynı mesafede oluşur ve bu zamanla kısalabilir. İlerlediğinde istirahat ağrıları oluşur. Kladikasyonun lokalizasyonu hasta olan arterin bölgesine paralellik gösterir. Kalça ve uyluk kladikasyonu genellikle distal aort ve iliyak arter tıkanıklıklarında görülürken, baldır kladikasyonu femoral ve popliteal arter tıkanmalarında oluşur. İntermittant kladikasyonun sebepleri arasında aterosklerozun haricinde de tıkaçıcı olan birçok neden sayılabilir.

Subklavyan veya aksiller arter tıkanıklıklarında da kollarda kladikasyo oluşabilmektedir. İstirahat sırasında ilerleyen tıkanmalarda kan akımı azalmasına bağlı ağrı ve parestezi gelişebilir.

İntermittan kladikasyo olanlarda periferik arter hastalığı olmayanlara oranla ölüm riski 2 kat, beraberinde koroner arter hastalığı da olanlarda 3 kat artmaktadır (57).

Fizik muayeneye bu azalmış hatta kaybolmuş nabız olarak yansır. Diğer fizik muayene bulguları arasında ; güçlü egzersiz sonrasında periferik nabız kaybolması, türbılan kan akımına bağlı oluşan sistolik ve diastolik üfürümler, ciddi tıkanmalarda ciltte atrofi, solukluk, soğukluk, siyanotik renk değişiklikleri, cilt ülserleri, nekroz hatta gangren gelişimi, kapiller dolaşım bozukluğu ve venöz dönüş zamanının uzaması, etkilenen ekstremitte bölgesinde kıllanma kaybı, cilt ve tırnakların trofik değişiklikleri görülebilir. İskemik nekroz nedeniyle amputasyon yapılan hastalar yaklaşık % 15 oranındadır.

Fransız vasküler cerrahın adını verdiği, 35-60 yaş arası erkeklerde görülen, Aortoiliyak tıkanıklık (Le Riche Hastalığı); abdominal aortun ve bundan ayrılarak her iki alt ekstremiteye giden iliyak arterlerde aterosklerozun neden olduğu stenoz, kalçaya lokalize kladikasyo intermittan ve impotans ile karakterize olan özel sınıflandırılmış bir hastalıktır (2).

Ekstremitte tutulumlarına göre değil de klinik yansımalarına göre geliştirilmiş bir sınıflama ile tedavi prosedürü rahatlıkla seçilebilmektedir. Bu sınıflama Fontaine-Ratschkow Sınıflaması 'dır.

#### Periferik Arteriyel Hastalık Klinik Sınıflaması

Evre 1: Asemptomatik dönem (Hastaların % 75 'i)

Evre 2: İntermittan kladikasyo

Evre 2a: Yürüme mesafesi yaşam standartlarını ileri derecede bozmuyor > 200m

Evre 2b: Yürüme mesafesi yaşam standartlarını ileri derecede bozuyor < 200m

Evre 3: İstirahatte olan iskemik yakınmalar, ağrı

Evre 4: Nekroz/Gangren

Evre 4a: İstirahat ağrısı (+)

Evre 4b: İstirahat ağrısı (-)

Ekstremitelerde nabız alınamadığında el doppleri ile gerçekten olup olmadığı doku veya ödemle gizlenip gizlenmediği veya sadece palpasyonla saptanmayacak kadar derinde olup olmadığı saptanmalıdır. Tipik olarak nabız basıncı 50 mmHg 'nin altında veya ayak

bileği/brakiyal indeksi (ABI) 0.9 'un altında ise, pedal nabızlar palpe edilemez (60). ABI, prognozu belirlemede yardımcıdır (61). Bu index pratikte aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

1.0-1.2: Normal

0.5-0.9: Kladiasyo

<0.5: İskemik ülser ya da gangren (62).

PARTNERS (PAD Awareness, Risk, Treatment: New Resources for Survival) alışmasında PAH 'nın ayak bileği–kol basıncı indeksi ölçümü yöntemiyle kolayca saptanabileceği ve bir tarama testi olarak Doppler USG 'ye göre ucuzluğu nedeniyle avantajlı olduğu bildirilmiştir (63,64,65).

## 2.4.2 PERİFERİK ARTER HASTALIğI TEDAVİSİ

PAH 'nın tedavisinde konservatif, girişimsel radyoloji ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (60).

### Konservatif tedavi

- Hayat tarzı değişikliği
- Risk faktörlerinin azaltılması
- Sigaranın kesilmesi
- Diyabetin kontrolü (HgbA1c < % 7)
- HT 'nun kontrolü (<140/90 mmHg)
- Yürüme egzersizi
- İlaç Tedavisi
- ✓ Aspirin 80-325mg/gün
- ✓ Pentoksifilin
- ✓ Klopidoğrel bisulfat
- ✓ Silostazol

### Girişimsel Radyoloji

- Balon Anjiyoplasti
- Balon Anjiyoplasti+Stent
- Aterektomi

### Cerrahi Tedavi

- ✓ Anatomik bypass
- ✓ Aorto-bifemoral bypass
- ✓ Aorto-biiliyak bypass
- ✓ İlio-femoral bypass
- ✓ Femoro-popliteal bypass
- ✓ Femoro-distal bypass
- ✓ Popliteo-distal bypass
- ✓ Extra-anatomik bypass
- ✓ Aksillobifemoral bypass
- ✓ Femoro-femoral bypass
- ✓ Sempatektomi
- ✓ Amputasyon

## 2.5 DİĞER PERİFERİK ARTER HASTALIKLARI

**Buerger Hastalığı (Tromboanjitis obliterans);** Aşırı sigara içen ve 40 yaşından küçük erkeklerde görülen küçük-orta çaplı arterlerin tutulması ile karakterize ve de çoğunlukla tromboflebit ve ayak parmak uçlarında gangrenle seyreden panvasküler bir hastalıktır. Hastalığın zemininde ateroskleroz bulunmaz, histopatolojik incelemelerde intima, media ve adventisyadaki hücre infiltrasyonu sonucu trombüs oluşmakta ve esas sorumlu inflamasyon ilerleyerek tüm arter duvarının katlarında hatta venlerde ve bazen de sinirlerde lokal lezyonlara neden olmaktadır (66). Tanı için kullanılan Shinoya tarafından önerilen kriterler ise aşağıdadır; (60)

- 1) Sigara içimi
- 2) 50 yaş altı (Mishima 'ya göre 35 yaş altı)
- 3) Diz altı tutulum
- 4) Ateroskleroz risk faktörlerinin olmaması
- 5) Üst ekstremitte tutulumu veya flebitis migrans mevcudiyeti

Bu beş kriterden dördünün varlığı tanı için yeterli görülmektedir.

**Anevrizma** bir arterin normal çapından en az % 50 genişlemesini ifade eder. Ektazi ise % 50 'den az genişlemeyi ifade eder. Psödoanevrizma terimi ise arteriyel yırtıktan

kaynaklanan sızıntı nedeni ile oluşan trombusun etrafını saran fibröz kapsülün oluşturduğu lezyondur (67).

Anevrizma gelişiminde etiyolojik faktörler arasında ateroskleroz, proteolitik enzim aktivasyonu, inflamasyon, genetik yatkınlık, infeksiyon, hemodinamik etkiler yer alır. Gerçek anevrizmaların en sık nedeninin ateroskleroz olduğu bilinmektedir (68). Sınıflamasında yapısı, yeri, şekli, büyüklüğü, etiyolojisi kullanılır. Toplumda > 55 yaş ölümlerinin % 1.5 'i abdominal aort anevrizma rüptürüne bağlıdır (69). Risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, sigara, yaş, aile öyküsü, konjenital biküspit ya da uniküspit aort kapağı, Marfan Sendromu, Ehlers-Danlos Sendromu gibi genetik hastalıklardır.

Birlikte olduğu hastalıklar ise; koroner arter hastalığı, KOAH, hipertansiyon, DM, konjestif kalp yetmezliği, dejenerasyon, travma, inflamasyon (Behçet, Kawasaki, Takayasu), infeksiyon, post-stenotik mekanik, psödoanevrizmalar nedenler yer alır. Anevrizmaların sınıflaması aşağıdaki gibi yapılabilir (69).

#### Anevrizmaların Etiyolojik Sınıflaması

- ✓ Dejeneratif
  - Nonspesik-ateroskleroz, Fibromusküler Displazi
- ✓ Konjenital
  - İdiopatik, Tuberoz Sklerans, Turner sendromu
- ✓ Konnektif Doku Hastalıkları
  - Marfan, Ehler-Danlos, Kistik Medial Nekroz
- ✓ İnfeksiyöz
  - Bakteri, mantar, sifiliz enfeksiyonları
- ✓ İnflamatuvar
  - Behçet, Takayasu, Kawasaki, PAN, SLE
- ✓ Diseksiyon
- ✓ Post-stenotik
  - TOS (Torasik Outlet Sendromu), koarktasyon
- ✓ Psödoanevrizma
  - Travma, paraanastomotik

#### Anevrizmaların Anatomik Sınıflaması

- Aortoiliyak anevrizmalar
  - Abdominal aorta anevrizması (AAA) % 65



- Torasik aorta anevrizmaları % 19
- AAA+ İliak arter anevrizmaları % 13
- Torakoabdominal aorta anevrizmaları % 2
- İzole iliyak arter anevrizmaları % 1
- Periferik arter anevrizmaları
- Popliteal arter anevrizmaları % 70
- Femoral arter anevrizmaları
- Viseral arter anevrizmaları
- Diğer

Anevrizmaların çoğu asemptomatiktir. Tesadüfen saptanırlar ya da rüptüre olduklarında saptanırlar. Rüptüre olmamış anevrizmalar ağrı ya da hassasiyet oluşturabilirler.

Muayenede karında pulsatil kitle ele gelebilir ya da üfürüm duyulabilir. Nabız basıncı artmıştır. Çıkan aort anevrizmalarında kapak disfonksiyonuna bağlı üfürümler duyulabilir.

Periferik arter anevrizmaları arasında en sık görülen popliteal arter anevrizmalarıdır. Sırasıyla femoral, brakial/aksiler, karotis arterde görülmektedir (70).

#### Anevrizmaların Komplikasyonları (69)

- Rüptür
- Tromboz
- Distal emboli
- Bası
- Fistülizasyon
- AV fistül
- Diseksiyon

Aort rüptürü çap ile doğru orantılıdır. Ani ölümlerin % 3 ile en sık görülen nedenidir.

Hastaların % 75 'i hastaneye ulaşmadan ölmektedir.

Çap	Rüptür riski/yıl (69)
• <4 cm	% 0
• 4-5 cm	% 0.5-5
• 5-6 cm	% 3-15
• 6-7 cm	% 10-20
• 7-8 cm	% 20-40
• >8 cm	% 30-50

**Aort diseksiyonu** kanın arter tabakaları arasına geçiştir. İntimanın yırtılması ve mediadan ayrılmasıyla meydana gelen aort diseksiyonu hipertansiyonun ölümlle sonuçlanabilen oldukça ciddi bir komplikasyonudur. Aort diseksiyonu vakalarının % 90 'ında hipertansiyon bulunur. Hipertansiyonun eşlik etmediği aort diseksiyonunun prognozu daha iyidir.

Diğer nedenler arasında, aort stenozu, biküspit aort kapağı, anuloartik ektazi ve aort koarktasyonu yer alır. Aort kapağında dilatasyon yapan bağ dokusu hastalıkları da Marfan Sendromu, Turner Sendromu ve Ehler-Danlos Sendromu gibi genetik geçişli hastalıklar da aort diseksiyonu ile ilişkilidir (71).

Aort diseksiyonun klasik semptomları aniden ortaya çıkan, genellikle hastaların yırtılma olarak tanımladıkları şiddetli göğüs veya sırt ağrısıdır. Daha az sıklıkla bayılma, akut kalp yetersizliği veya miyokard iskemisi görülebilir. Aort diseksiyonu, semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saat içinde akut, semptomların başlangıcından maksimum 15 gün kadar bir süre geçmişse subakut, bu süre daha uzunsa kronik olarak tanımlanır. Tüm gelişmelere rağmen akut aort diseksiyonu olan hastaların sadece % 15 'ine ölümden önce tanı konabilmektedir (72).

#### Aort Diseksiyonu Sınıflaması

##### De Bakey sınıflaması

- Tip 1

İntimal yırtık proksimal çıkan aortadan köken alır ve diseksiyon tüm çıkan aort, arkus, inen aort ve abdominal aortaya doğru gelişir.

- Tip 2

Yalnızca çıkan aort tutulmuştur.

- Tip 3

– a: inen aorta

– b: abdominal ve iliyak arterlere kadar

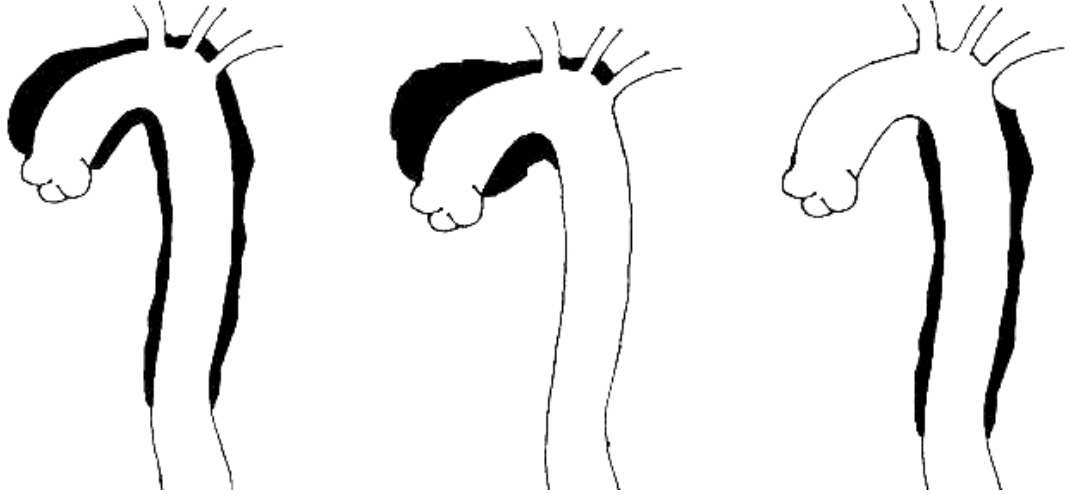
##### Stanford sınıflaması

- Tip A: Çıkan aortada diseksiyon (arkus veya inen aort tutulsun veya tutulmasın)

- Tip B: İnen aort tutulur.

## Aort Disseksiyonunun Sınıflaması

DeBakey Tip 1 Çıkan ve İnen Aorta	DeBakey Tip 2 Sadece Çıkan Aorta	DeBakey Tip 3 Sadece İnen Aorta
<b>Stanford A</b> - Proksimal		<b>Stanford B</b> - Distal



ŞEKİL2.13 Aort Disseksiyonu Sınıflaması

**Arteritler;** genel olarak inflamasyon ve proliferasyonla seyrettiği için vasküler endotel tabakasında kalınlaşma ve damar lümeninde daralmaya neden olurlar. Bu grupta;

- ✚ Sifiliz
- ✚ Dev Hücreli Arterit (Takayasu)
- ✚ SLE (Sistemik Lupus Eritamatozus)
- ✚ Romatoid Artrit
- ✚ Ankilozan Spondilit, yer alırlar (73).

**Tümörler;** Arteriovenöz malformasyonlar ve hemanjiyomalar bu grupta sınıflandırılabilirler. Konjenital vasküler anomalilerin sınıflandırılması 1993 yılında Mulliken tarafından yapılmış ve halen kabul görmektedir (74).

Arteriyel yapıları etkileyen Konnektif Doku Hastalıkları arasında;

- ✚ Osteogenesis imperfekta
- ✚ Ehler-Danlos sendrom
- ✚ Psödoksantoma elastikum
- ✚ Hurler sendromu ve diğer mukopolisakaridozlar
- ✚ Marfan sendromu sayılabilir (75).

**Koarktasyon;** Arkus aortanın genellikle sol subklavyan arter sonrasında kısa ya da uzun segment halinde daralmasını ifade eder. Tek başına olabilmekle beraber sıklıkla biküspit aort kapağı, valvüler veya subvalvüler aort stenozu, VSD, paraşüt mitral kapak ve mitral darlığı, supramitral ring ve PDA eşlik edebilir (76).

Koarktasyon bölgesinde gradiyentin 20 mmHg ve üzeri olması gerekir. Fakat zorunlu değildir ileri yaşlarda kollateral oluşumu nedeniyle gradiyent düşebilir. Gradiyent ne olursa olsun hipertansiyon varlığı tedavi için geçerli bir endikasyon oluşturur.

**Periferik emboli,** akut arteriyel tıkanıklıkların sonucunda nabız alınamaması ya da zayıflaması durumu söz konusudur. Emboli ile tromboz ayırıcı tanısında ağrının zaman içindeki durumu yardımcıdır. Emboli vücudun başka bir bölgesinden kaynaklanan pıhtının damarı tıkanmasını ifade ederken, trombüs ise hastalıklı damar bölgesinden geçen kanın pıhtılaşmasıyla gelişir. Trombotik durumlarda ağrı ilk oluşan vazospazm dalgasının geçmesiyle beraber azalır ve kolleteral varlığıyla ilgili olarak geçer ya da kronik iskemik ağrı halini alır. Embolilerde ise kladikasyon anamnezi yoktur, durum daha kritik ve acildir.

Akut arteriyel oklüzyon için tanımlanmış 5 P kuralı mevcuttur.

1. Ağrı-Pain
2. Renkte beyazlama-Pallor
3. Nabızların kaybolması-Pulselessness
4. Parestezi-Paresthesia
5. Paralizi-Paralysis

Emboliler de embolektomi yeterli olabilirken tromboz tedavisinde trombolizis gerekebilir. Alta yatan patolojinin giderilmesine yönelik ilave girişimler gerekebilir.

**Fibromusküler Displazi;** Bu hastalık ilk olarak 1958 yılında McCormack ve ark. tarafından tanımlanmış nadir görülen idiopatik ve nonateromatöz bir hastalıktır. Kesin tanısı anjiyografi ile dizilmiş etkilenen arter yapısında tespih tanesi şeklinde görünümle konur (77).

Sıklıkla bu hastalık renovasküler hipertansiyon olarak bilinen en sık nedeninin ateroskleroz ve fibromusküler displazi olduğu kompleks hastalığa neden olur (78).

**Psödoksantoma Elastikum;** Elastik fibrillerin progresif minerilizasyonu ile karakterize genetik geçişli (OD ya da OR) bir konnektif doku hastalığıdır. En sık olarak karakteristik deri lezyonları, göz tutulumu ve kardiyovasküler bulgularla seyreder (79).

Küçük ve orta çaplı damarlarda elastik dokunun kalsifikasyonunu intimanın kalsifikasyonu ve aterom plakların oluşumu izler. Orta ve büyük çaplı arterlerin internal

elastik laminalarının kalsifikasyonu ile de koronerlerin etkilenmesi sonucu MI veya angina, serebral tutulumu bağlı nöbet, hipertansiyon, intermittan kladikasyo gibi periferel vasküler hastalıkların oluşumuna neden olabilirler (80,81,82).

**Persistan Siyatik Arter Trombozu;** İlk kez Green tarafından 1832 yılında tarif edilmiştir (83). Alt ekstremitenin nadir görülen anomalisi olup büyük oranda anevrizma formasyonu içermesi nedeniyle de tromboembolik komplikasyonlara yol açarak alt ekstremitel iskemilerine neden olan bir hastalıktır (84).

## **2.6 PERİFERİK ARTER HASTALIğI (PAH)'NİN KONSERVATİF TEDAVİSİ İLE İLGİLİ ÇALIşMALAR**

Yapılan tüm klinik çalışmalar hemen hemen KAH zerinedir. Oysa ki aterosklerozun klinik yansıması sadece KAH olmadığı gibi eşlik eden hastalık olarak da büyük oranlarda tespit edilmektedir. PAH toplumda yaşlı erkeklerde ve kadınlarda % 20-30 sıklığında görülebilmektedir (85).

Aynı anda koroner ve periferik anjiyografi yapılan 100 yaşlı kadın hastanın incelenmesinde abdominal ve alt ekstremitel arterlerinde tıkalıcı hastalığı olanların % 48 'inde en az bir koronerinde % 75 ve üzerinde stenoz olduğu gösterilmiştir (86).

Bir başka araştırmada abdominal aortanın stenotik hastalıkları nedeni ile ameliyat edilenlerde % 67, abdominal aorta anevrizması nedeni ile ameliyat edilenlerde % 45 oranında ölüm nedeninin miyokard infarktüsü olduğu saptanmıştır. Ayrıca geç ölümlerin de % 38 -55 'i miyokard infarktüsüne bağlı olmaktadır. Bu nedenle periferik arter hastalığı veya abdominal aorta anevrizması olanlar koroner arter hastalığı açısından da iyi araştırılmalıdır. Ameliyat gerektiren koroner arter hastalığı olanlarda öncelikle koroner bypass yapılmasının erken ve geç ölümleri azalttığı saptanmıştır (87).

KAH ve PAH birlikteliği anjiyografik olarak % 37 ile % 78 gibi yüksek bir orandadır. Koroner by-pass cerrahisi uygulanan hastalarda eşlik eden aortailiyak oklüzyon oranı % 4-15 oranında bulunmuş, ciddi semptomların eşlik ettiği saptanmıştır (88). Periferik ve serebral arter damarlarının aynı anda aterosklerozdan etkilenmesi de % 10 -30 oranında görülmektedir (89).

Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmaların azlığı koroner arter hastalığı açısından olduğu kadar periferik arter hastalığı açısından da yok denecek kadar azdır. Risk faktörlerinin

tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalığının önlenmesi (primer koruma) ve belirlenmiş koroner kalp hastalığı olan kişilerde tekrarlayan kardiyovasküler olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Yaklaşık 50 yıl önce başlayan Framingham Çalışması ile koroner arter hastalığının risk faktörleri ortaya konulmuştur. Geliştirilen bu yeni tedavi yöntemleri özellikle 1950'lerden sonra gelişmiş ülkelerde aterosklerozla mücadelede sağlanan başarının temel nedeni olarak görülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan primer ve sekonder korumada aspirinin etkili olduğu gösterilmiştir (90).

## **2.7 ASPIRİN**

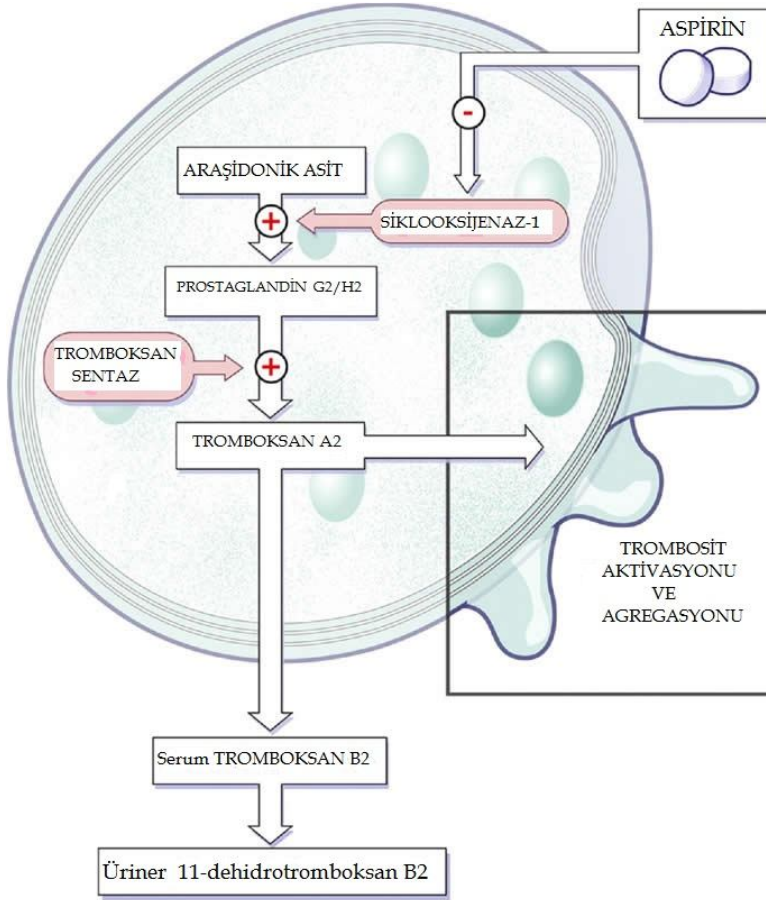
Antitrombositler ajanların üzerinde en fazla araştırma yapılanı ve kullanılanı tartışmasız asetilsalisilik asittir (ASA). Günümüzde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda, kontrendikasyon yoksa, tanı konduktan itibaren aspirin tedavisine başlanmakta ve yaşam boyu sürdürülmektedir. Geçmiş salisilat içeren ilaçların kullanıldığı dönemlere uzanır. MacLagan, 1874 'de akçasöğüt yaprağının acı özütünden elde edilen salisini ateş, ağrı ve romatizmal ateşin inflamasyonunu baskılamak için kullanmıştır. 1897 'de Bayer 'in araştırma laboratuvarlarında kimyager olarak çalışan Felix Hoffman daha fazla etki elde etmek amacıyla; salisilik asitin benzen halkası üzerindeki hidroksil grubunu asetilleyerek asetil salisilik asit (ASA) oluşturmuştur. Henrich Dresser bu yeni ilaca aspirin adını vermiştir (91). Ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılan aspirinin trombositler üzerinde antitrombositik etki gösterdiğinin saptanması ile bu etkinin mekanizması üzerine yapılan çalışmalar ancak 1971 'de Sir John Vane tarafından çözümlendi (92).

Smith ve Willis aspirinin trombositler üzerindeki etkilerini araştırırken trombositlerde pek çok maddenin varlığını tespit etmişler ve aspirinin diğer maddelerin salınımında değişikliğe yol açmazken prostaglandin salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir (91).

### **2.7.1 ASPIRİNİN ETKİ MEKANİZMASI**

Aspirin, araşidonik asit metabolizmasını etki ederek, trombositlerde Tromboksan A2 üretimini engeller. Bu etkisini Siklooksijenaz-1 'i ( COX-1) inhibe ederek yapar (93). Bu inhibisyon, enzimin peptid zincirinin 529.aminoasiti olan serinin hidroksil grubunun

aspirinden temin edilen asetil grubu tarafından geri dönüşümsüz olarak asetillenmesi ile olur. Siklooksijenaz enziminin bilinen iki izoformu mevcuttur. COX-1 tüm hücrelerde yapısal olarak bulunurken COX-2 inflamatuvar cevapla ortaya çıkar. Aspirin COX-1 'e 50-100 kat daha fazla bağlanır. İşte bu durum aspirinin antitrombositer etkisi ile antiinflamatuvar etkisinin neden farklı dozlarda oluştuğunu izah eder (94).



**ŞEKİL2.14 Aspirinin Etki Mekanizması**

## 2.7.2 ASPIRİNİN FARMOKOKİNETİĞİ

Aspirin mide ve incebarsaklardan hızla absorbe olarak yarım saat içinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Antitrombositer etkisi 1.saatten sonra başlar. Fakat enterik kaplı aspirinin kandaki pik değerine ulaşabilmesi için geçmesi gereken süre 3-4 saattir. Aspirin tabletlerinin genel biyoyararlanımı yaklaşık % 40-50 oranındadır. Aspirinin yarıömrü 15-20 dk olup plazma konsantrasyon değeri zamanla azalır. Aspirin plazmadan hızlı uzaklaştırılmasına rağmen trombositlerdeki etkisi irreversible olduğu için aspirinin de etki süresi trombositlerin etki süresi kadardır. Bu da yaklaşık olarak 10 gün kadardır. Bu nedenle dolaşımdaki trombositlerin % 10 'u 24 saatte bir yenilenerek aspirin kullanımı sonrasında yaklaşık 5-6.günde trombositlerin % 50 'si normal fonksiyonlu trombositler olarak dolaşıma geçer. Enterik kaplı olanlar ile sürekli salınımlı olan formlarının antitrombositer etkisi belirgin az ve biyoyararlanımı düşüktür (94).

## 2.7.3 ASPIRİNİN YAN ETKİLERİ

Aspirin, altta yatan patoloji yoksa eğer kanamaya neden olmaz. Aterotrombotik olay açısından düşük riskli ve yüksek riskli hastalarda aspirin kullanımı farklı özellik gösterebilir. Düşük riskli hastalarda gereksiz kanamalara neden olabileceken yüksek riskli hasta gruplarında ise ciddi yararlar sağlayıp kanama riski anlamsız hale gelebilir. Buna örnek olarak 2002 'de yapılan ATC metaanaliz çalışmasında MI geçiren ve aspirin alan hastalarda kan replasmanı gerektirecek kadar kanamaya neden olan komplikasyon sayısı, aspirinin önlediği majör vasküler olay sayısının % 1 'i kadar tespit edilmiştir. Aspirinin yüksek dozlarda prostasiklini inhibe etmesi ve yan etkileri arttırması en etkin doz aralığının 75-100 mg olarak belirlenmesine neden olmuştur (55).

Aynı çalışmada aspirinin değişik dozlarının ciddi vasküler olay sıklığını yüksek riskli hastalarda kontrol grubuna göre % 23 azalttığı gösterilmiştir (55). Hypertension Optimal Treatment (HOT) çalışmasında, aspirin ile kan basıncı uygun regüle edilmiş hastalarda MI 'dan korunmanın sağlanabildiği, bunun yanında serebral kanama ya da inme riskinde herhangi bir artış olmadığı görülmüştür (95).

Aspirinin epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiş gastrointestinal sistem üzerine etkisi doz bağımlıdır (96). Bu durum gastrointestinal mukozada bulunan COX-1 'in doz bağımlı,



trombositlerde bulunan COX-1 'nin dozdan bağımsız inhibisyonuna bağlıdır (94). Dozlar azaltılarak kanama risklerinin önlenebildiği, NSAİİ (Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar) nedeniyle üst GİS kanaması geçiren hastalarda mortalite oranının yaklaşık % 5-10 oranında olduğu göz önüne alınırsa aspirini daha düşük dozlarda kullanma gerekliliği doğar (94).

Aspirin, enterik kaplı şekli ve tampon şekli için GİS kanaması rölatif riski, 325 mg ve altı için sırasıyla 2.6, 2.7 ve 3.1 tespit edilmişken 325 mg üstü dozlarda aspirin için 5.8 ve tamponlu şekil için 7.0 bulunmuştur (94). Bu nedenle aspirinin tablet formunun haricindeki formlarının daha az GİS kanmasına neden olacağını düşünmemek gerekir.

#### **2.7.4 ASPİRİNİN DEĞİŞİK DOZLARDA ETKİSİ**

Aspirinin yapılan randomize çalışmalarda 50-100 mg/gün dozunda kullanıldığında antitrombositler etkisinin olduğu hatta 30 mg/gün dozunda bile etkin olabildiği gösterilmiştir. Günlük 75 mg/gün aspirin kullanan anstabil ve stabil anginalı hastalarda koroner sendrom veya ölüm riskini azaltmada, geçici iskemik atak (GİA) geçiren hastalarda inme veya ölüm riskini azaltmada ve karotid endarterektomi sonrası postoperatif inmeleri azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (94). Günde 50 mg aspirinin daha önce inme ya da GİA geçirmiş hastalarda inme ya da ölüm riskini azalttığı European Stroke Prevention Study (ESPS)-2 çalışmasında gösterilmiştir (97).

1991 'de United Kingdom 'da yapılan GİA araştırmasında 300 ile 1200 mg dozları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (98).

Geçici serebral iskemide 50-1200 mg dozlar; akut iskemik inmede ise 160-300 mg 'lık dozlar erken mortalite ve tekrar inme geçirme riskinde azaltmada etkin doz olduğu gösterilmiştir (94,99,100).

Başka bir çalışmada karotid endarterektomi geçiren hastalarda üç ay içinde inme, MI veya ölüm riski 81 veya 325 mg aspirin alanlarda 650 veya 1300 mg alanlara göre daha düşük bulunmuştur (101).

Aspirinin 75 mg, 375 mg, 650 mg ve 1300 mg 'lık dozlarla anstabil anginalı hastalarda yapılan dört farklı çalışmada da koroner sendrom ya da ölüm riskinde benzer oranlarda azalma gözlenmiştir (94). Aynı çalışmada koroner by-pass cerrahisinde ise 100 mg, 325 mg, 975 mg, 1200 mg dozlarla yapılan karşılaştırmada erken oklüzyon sıklığı benzer oranlarda azaldığı görülmüştür (94).

Warfarinin yanında tromboprofilaksiste günlük 100 mg, 500 mg, 1500 mg aspirin alan protez kapak cerrahisi geçiren hastalarda sistemik emboli sıklığında azalma gösterilmiştir (94).

Arteriovenöz şantı olan ve uzun süre hemodiyalize giren hastaların tromboprofilaksisinde 160 mg/gün dozun etkili olduğu yine gösterilmiştir (94).

En uygun doz aralığının seçilmesi hem yan etkilerin azalmasının yanında etkinliğin artırılmasına da neden olacaktır. Zira dozun gereksiz artırılmasının yan etki sıklığını ve şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (94,102,103).

<b>ASPIRİN DOZU (mg)</b>	<b>VASKÜLER OLAY SIKLIĞINDA AZALMA (%)</b>
500-1500	19
160-325	26
75-100	32
<75	13
Tüm dozlarda ortalama	23

### **Tablo2.2 Aspirinin Değişik Dozlarda Etkisi,**

(Aspirinin farklı dozlarının, yüksek riskli hastalarda ciddi vasküler olay sıklığına etkileri, 55).

### **2.7.5 ASPIRİNİN KLİNİK KULLANIMI**

Aspirinin sağlıklı düşük riskli hasta gruplarından akut koroner sendrom ya da iskemik inme geçiren yüksek riskli hasta gruplarına kadar her türlü hastalarda etkinliği araştırılmıştır. Akut koroner sendromda aspirin kullanımını sonucunda mortalitede % 23 oranında azalma olduğu ISIS-2 çalışmasında gösterilmiştir (104).

Bir başka metaanaliz çalışmasında akut koroner sendrom şüphesi olan 1000 hasta üzerinde yapılmış ve 5 hafta aspirin tedavisi verilerek vasküler olay geçirme riskinde % 30 azalma saptanmıştır (55).

International Stroke Trial ve Chinese Acute Stroke Trial 'da aspirin tedavisiyle fatal ve non-fatal vasküler olaylarda % 10 azalma gözlenmiştir (99,100).

Perkutan koroner girişim sonrası aspirin verilmesi ile iskemik komplikasyonlar çok yüksek oranlarda yaklaşık % 64-77 oranında azaldığı gösterilmiştir (105,106). Profilakside de 80-350 mg/gün kullanım önerilmektedir (107).

Gebelik esnasında oluşabilen hipertansif bozukluğu aspirin vererek önlenebileceğini gösteren ilk çalışmalar Fransa 'da başlamış ve bunun üzerine aspirin kullanımını yaygınlaştırmış ve bu çalışmalarla yeni ve farklı bir bakış açısı doğmuştur (108,109). Fakat bu fikrin aksine yine o yıllarda aspirin ve plasebo arasında anlamlı fark olmadığını iddia eden çalışmalar da olmuştur. CLASP ve ECPPA adı verilen büyük ve sonraki çalışmalarda yine benzer sonuçlar çıkması nedeniyle aynı fikir savunulmuştur (110,111).

Bu konuyla ilgili yapılan en güncel ve büyük çalışmalardan biri de PARIS (Perinatal Antiplatelet Review of International Studies ) çalışmasıdır. Antiplatelet tedavinin preeklampsi riskinde orta derecede fakat anlamlı düşüşü göstermişler ayrıca 34 haftadan önce erken doğum ve ciddi komplikasyonların sonuçlarını azalttığını göstermişlerdir. Bu bilgiler ışığında da hipertansif bozukluk öyküsü olan kadınların gebeliğinde olmayanlara göre aspirin tedavisinden fayda göreceklere iddia etmişlerdir (112). Aspirin lehine sonuçlanan çalışmalarda (108,109) 100 mg ve üstü aspirin kullanılmışken, aleyhinde sonuç alınan çalışmalarda (110,111) daha düşük dozlar (yaklaşık 60 mg) kullanılmıştır. Sonuçta sadece yüksek preeklampsi riski taşıyan erken gebeliklerde günde 100 ve ya 160 mg aspirin kullanılmasını öneren görüşler ağırlık kazanmaktadır (113).

## **2.7.6 ASPİRİN CEVAPSIZLIĞI**

Aspirin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan primer ve sekonder koruma sağlamak için yaklaşık yüzyıldır ucuz ve etkin tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa hastalara başlandıktan sonra tedavi ömür boyu verilebilmektedir. Fakat zamanla aspirin tedavisine rağmen hastaların aterotrombotik olay yaşaması dolayısıyla ciddi mortalite ve morbiditeyle karşılaşmaları üzerine aspirine olan klinik inanç yerini etkinlik çalışmalarına bırakmıştır. Önceden yapılan trombosit fonksiyon testleri cerrahi öncesinde kanamaya eğilim olup olmadığını değerlendirmek için artık günümüzde birçok merkezde prognoz ve ilaç etkinliği üzerine yapılmaktadır (114). Ancak bu şekilde kullanım halen klinik araştırma aşamasında görülerek rutin kullanıma geçilememiştir. Çünkü birçok patolojik hastalık ya da ilaç etkisi ile trombosit fonksiyonları kolayca etkilenebilmektedir.

Aspirinin önerilen antitrombositer dozlarda kullanılmasına rağmen hastaların tromboembolik olay yaşaması aspirinin etkinliğinin yetersiz olduğunu ifade eden terimler ortaya atılmıştır. Fakat aspirinin, aspirine yeterli oranda cevap veren hastalara göre tromboksan inhibisyonunu ve trombosit agregasyonunu önleyemediği durumları ifade eden aspirin direnci yerine aspirine cevapsızlık ya da non-responders deyimini önerilmektedir. Aspirin cevapsızlığı özellikleri nedeniyle klinik ve laboratuvar olarak iki şekilde gruplanır. Klinik cevapsızlık, aspirin kullanan hastaların yeni bir aterotrombotik olay yaşaması iken; laboratuvar ya da farmakolojik cevapsızlık ise TX A2 üretiminin engellenememesi (115,116) veya buna bağlı olarak trombosit fonksiyon testlerinde gerekli inhibisyonun olmaması (115), antitrombositer etkinliğin gösterilememesidir. TX A2 dışı yollarla trombosit fonksiyonlarının sürmesine fonksiyonel aspirin cevapsızlığı denir (116).

## **ASPIRİN CEVAPSIZLIĞINDA KULLANILAN TESTLER**

### **1.KANAMA ZAMANI:**

İn vivo yapılan bu test trombüs oluşumu ile kan akımının durma süresini tayin etmekte kullanılır. Fakat duyarlılığı düşük ve değerlendiriciye bağımlı olması dezavantajlarıdır.

### **2.İDRARDA ARAŞİDONİK ASİT YIKIM ÜRÜNLERİNİN ÖLÇÜMÜ**

İdrarda 11-dehidrotromboksan B2 gibi araşidonik asit yıkım ürünlerinin aspirin kullanımına rağmen azalmaması anlamlı kabul edilebilir.

İdrardaki 11-dehidrotromboksan B2, in vivo tromboksan B2 üretimini yansıtırsa da spesifik değildir. Çünkü böbrek ve diğer trombosit dışı tromboksan A2 kaynakları, idrardaki 11 dehidrotromboksan B2 konsantrasyonunu etkilediği için idrardaki oranı aspirin dozundan etkilenir (117,118). Yüksek dozlarda aspirin, COX-2 'de daha fazla inhibisyon yaparak ve idrardaki 11-dehidrotromboksan B2 miktarında daha fazla azalmaya yol açar (117,118). Bu durum, aspirinin kardiyovasküler olaylardan korunmada dozdan bağımsız olarak etkili olduğunu gösteren klinik çalışmalarla çelişmekte ve yanıltıcı olarak böbrek fonksiyonlarından etkilenmektedir.

### **3.İŞIK VEYA OPTİK GEÇİRGENLİK AGREGASYON YÖNTEMİ (TURBİDOMETRİK)**

Bu testte trombosit zengin plazma santrifüj edilir ve bu plazma bir küvette 37 derecede ışık ve dedektör arasında inkübe edilir. Ortama agregasyonu hızlandırmak için trombosit agonistleri (epinefrin, kollajen, ADP gibi) eklenir. Işık geçirme derecelerine göre

% 0-% 100 arasında değerlendirme yapılır. Trombositler agregasyona uğradıkça optik dansite değişerek fotoelektriksel olarak saptanır (119).

Optik agregometri testlerinde aspirin cevapsızlığı, 10 µg ADP ile % 70 ve üzeri, 0,5 mg/mL araşidonik asit ile % 20 ve üzerinde agregasyon olması ile belirlenmektedir. Bu iki koşuldanda biri sağlanıyor, diğeri sağlanamıyorsa aspirin yarı cevaplı (semirespondans) olarak tanımlanmaktadır.

Aspirinin etkinliğini değerlendirmede araşidonik asit ( tromboksan A2'nin prekürsörü) diğlerinden (ADP, kollajen) daha uygun bir agonisttir. Diğ agonistler trombosit agregasyonunu tromboksan üretimine daha az bağımlı yollardan uyarırlar.

ADP ile indüklenen agregasyonda eşik değeri normalde % 70 ve üzeridir. Ancak araşidonik asit ile agregasyon tamamen inhibe edildiği için aspirin cevapsızlığı tanımı % 20 ve üzeri eşik değeri olarak alınmıştır. Araşidonik asitle bakılan bu test, aspirin cevapsızlığının kesin belirleyicisidir (120).

Dezavantaj olarak trombosit agonistleri kullanımı, yoğun emek gerektirmesi ve pahalı olması sayılabilir. Sonuçlar yaş, cinsiyet, ırk, diyet ve hematokrit seviyeleriyle değişiklik gösterir. Bu nedenle doğruluğu ve tekrarlanabilirliği de zayıftır (121).

#### **4.EMPEDANS AGREGOMETRİ**

Bu yöntem 1980 yılında Cardinal ve Flower tarafından bulunmuştur. Trombositler bir agonist yoluyla agregasyon oldukları zaman iki elektrot arasındaki elektriki empedansdaki (direnc) değişikliği ölçer. Uyarılan trombositler agregasyon olup elektrotlara yapıştıkça empedans artar. Bu yöntem optik agregometride olduğu gibi sonuçları yaş, cinsiyet, ırk, diyet ve hematokrit seviyeleriyle değişiklik göstermekte ve testlerin doğruluğu ve tekrarlanabilirliğinin zayıf olması ciddi dezavantaj oluşturmaktadır (121).

#### **5.FLOWSİTOMETRİ**

Trombosit yüzeyindeki P-selektin veya glikoprotein ekspresyonundaki aktivasyon bağımlı değişiklikleri ölçmek için kullanılır.

#### **6.TROMBOSİT SAYIM YÖNTEMİ**

Agonist ile stimülasyonun ardından oluşan trombüs nedeniyle trombosit sayısındaki azalmayı ölçen testtir.

## **7.FİBRİNOJEN BAĞLANMASININ TETKİK EDİLMESİ**

Trombosit agregasyonunun tetikleyicisi olan aktif Gp IIb/IIIa reseptörü ile fibrinojenin bağlanması 125-I işaretli fibrinojen kullanılarak radyoimmunoassay yöntemi ile tetkik edilebilir.

## **8.TROMBOSİT FONKSİYON ANALİZÖRÜ (PFA-100, Platelet Function Analyzer):**

Kollajen kaplı membranla bölünmüş, ayrıca epinefrin (10 µg) veya 50 µg ADP ile kaplanmış 147 µm 'lik bir aralıktan geçen kanın primer hemostazı uyarma esasına dayanan bir testtir. Analizör tüm kanı yüksek hızla kapiller aralıktan aspire ederken kan membrandan geçer ve trombositler yüzeyine yapışarak agregasyona uğrayarak tıkaç oluşur ve açıklık kademeli olarak kapanır. Tıkaç oluşup açıklığın kapanmasına kadar geçen süre kapanma zamanı olarak değerlendirilir. Tekrarlanan ölçümler yapılarak 300 'sn den fazla saptanan sürelerde kapanma yok denebilir.

Fakat bu testte epinefrin ve/veya kollajen kapanma zamanını uzatır. Yalnızca ADP ve/veya kollajen bu süreyi etkilemez. PFA-100 sistemi ile aspirin cevapsızlığı olması; aspirin kullanımına rağmen kollajen ve/veya epinefrin (Kol/Epi) kullanımında kapanma zamanının normal saptanmasıdır. PFA-100 sistemi, optik agregasyona göre daha duyarlı bulunmuştur (122).

Tromboksan A2 üretimi dışında trombosit sayısı ve fonksiyonları, eritrositler ve Von Willebrand faktörü gibi pek çok değişkenden etkilenebilir olması ciddi dezavantajlarıdır (123).

## **9.HIZLI TROMBOSİT FONKSİYON ANALİZÖRÜ (RPFA, Rapid Platelet Function Analyzer): (Ultegra-RPFA)**

Hızlı ve pratik yapılabilen bir testtir. Alınan kan sitratlanarak trombositleri aktive etmek için propil galat eklenir. Trombosit reseptörlerinin varlığı oranında, adhezyon oluşumu sağlanır ve ışık geçirgenliğinin derecesine göre ölçüm yapılır. Asetil salisilik asit reaksiyon ünitesi değerinin 550 'den küçük olması trombosit disfonksiyonu lehinedir (116).

RPFA daha çok glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) etkinliğinin gösterilmesinde kullanılan bir test olduğu için absiksimab direnç testi olarak adlandırılmıştır (124).

Aspirin cevapsızlığı için tanı koydurucu değeri 325 mg 'lık tek doz aspirin sonrası adrenaline olan optik agregasyon çalışması ile kıyaslanarak elde edilir (125). Adrenalin ile uyarılan trombosit agregasyonu aspirinin antitrombosit etkinliğini göstermede sensitiftir. Fakat spesifik değildir.

Ayrıca antiplatelet ajanlara yanıt, ilaç biyoyararlanımı, ilaç uygunsuzluğu, ilaç-ilaç etkileşimi, sitokrom P450 faaliyeti ve genetik polimorfizm gibi farmakolojik ve farmokinetik mekanizmalar nedeniyle de değişkenlik göstermektedir (126).

#### 10.MULTIPL ELEKTROT AGREGOMETRİ (MEA) (Multiplate Analyzer):

Sitrat trombosit agregasyon çalışmalarının konvansiyonel antikoagülanıdır. Hirudin iki değerli katyonların konsantrasyonlarını çok düşürmeden koagülasyonu engellediği için sitrata göre daha üstündür. Bu nedenle ölçüm yapılacak ilacı kanında bulunduran hastadan hirudin içeren tüplere kan alınır. Empedans metodu kullanılarak 5 dakikalık kısa bir sürede ölçüm yapılabilmektedir.

TEMEL ETKİ	TEST ADI	AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR	KLİNİK YER	ASA	KLOPIDOGREL
Platelet tıkaçı oluşumu ile in vivo kan akımı kesilmesi	Kanama Zamanı	İn vivo, Fizyolojik	Non spesifik, duyarlı, invaziv, skar oluşumu	-	-	-
Trombosit agregasyonu	Agregometri (Turbidometrik)	Altın standart, Diagnostik	Fizyolojik ve spesifik değil, sensitivite güvenilir değil, çok kan gereksinimi, hazırlık ve zaman gerekli, pahalı, zayıf tekrarlama, standartı yok	+	+(AA)	+(ADP)
	Agregometri (Empedans)	Tam kan ölçümü	Duyarlı, sensitivite güvenli değil, çok kan gereksinimi, hazırlık ve zaman gerekli, pahalı	+	+(AA)	+(ADP)
	Agregometri (Luminesans)	ADP salınımı ve kombine agregasyon	Semi-kantitatif	-	-	+?
	Verify Now (Ultegra RPFA)	Tam kan ölçümü, dikkat edilecek nokta; basit ve hızlı, az kan ihtiyacı, hazırlık gerekli değil	Araç ve hazırlık gerekli değil	+	+(AA)	+(ADP)
	Plateletworks (Helena Lab)	Minimal basit hazırlık, tam kan ölçümü	Çok çalışma yok	-	-	+
Shear stresi ile tetiklenen platelet adhezyonu	Platelet perfüzyon çalışmaları	Yüksek shear; tam kan; sensitivite, çok yönlü	Deneyimli teknisyene gerek var, hazırlık ve zaman gerekli standartı yok, çok kan gereksinimi, zayıf tekrarlama	-	-	-

	IMPACT (Diamed)	Dikkat edilecek nokta; basit ve hızlı, tam kan ölçümü, yüksek shear; az kan gereksinimi	Araç henüz yok	-	Gelişmekte	Gelişmekte
Platelet tıkaçı ile in vitro kan akımının kesilmesi	PFA-100	Basit, hızlı, tam kan ölçümü, az kan gereksinimi; yüksek shear; hazırlık gerekli değil	Spesifik değil, araca gerek yok, Vwf ve hematokrite bağlı	+	+	-
Platelet yüzeyindeki değişikliklere bağlı aktivasyon	P-Selectin ya da GpIIb/IIIa Aktivasyonu Lökosit-Platelet Agr. (Flow Sitometri)	Düşük kan volümü, tam kan ölçümü	Pahalı, tecrübeli uzman ve hazırlık gerektirir	+	+(AA)	+(ADP)
Sinyal bağımlı aktivasyon	VASP Fosforilasyonu (Flow Sitometri)	Düşük kan volümü, tam kan ölçümü, klopidogrel in hedefi P2Y12 reseptörüne bağlı etki	Pahalı, tecrübeli uzman ve hazırlık gerektirir	-	-	+
Plateletlerden salınımına bağımlı aktivasyon	Platelet mikropartiküller derivelere	Düşük kan volümü, tam kan ölçümü	Pahalı, tecrübeli uzman ve hazırlık gerektirir	-	-	-
	Serum TXB <sub>2</sub>	Aspirin hedefi COX-1 bağımlı etki	Plateletlere spesifik değil	-	+	-
	İdrarda 11-dehidro-tromboksan B <sub>2</sub>	Aspirin hedefi COX-1 bağımlı etki	Plateletlere spesifik değil, böbrek fonksiyonlarından etkilenir, sensitivite güvenilir değil, geniş değerlendirme yapılmamış	+	+	-
	Plazma CD40L	Plazmada plateletten türetilen CD40L	Plazmadaki ayrışımında platelet artefaktlarında aktivasyon olabilir	+	-	-
	Plazma Gp V	Platelet spesifik	Plazmadaki ayrışımında platelet artefaktlarında aktivasyon olabilir, trombin bağımlı aktivasyonu yansıtır	-	-	-
	$\alpha$ granül; Platelet faktör 4, $\beta$ tromboglobulin, soluble P-selectin	Platelet sekresyonunu yansıtır	Plazmadaki ayrışımında platelet artefaktlarında aktivasyon olabilir, endotel hücrelerinden kaynaklanan plazma	-	-	-



			soluble P-selectin			
Gen analizi	Farklılaşmış spesifik genotip	Spesifik polimorfizm	Platelet genom araştırmaları daha yetersiz	+	?	?

**Tablo2.3 Aspirinin antitrombositer etkinliğini ölçmede sık kullanılan laboratuvar yöntemleri (115)**

Aspirin Cevapsızlığında Suçlanan Potansiyel Mekanizmalar (127)

1.Klinik Faktörler

- Hasta Uyumsuzluğu
- Yetersiz doz
- İlaç etkileşimi
- Emilim Bozukluğu
- Akut Aterotrombotik Sendrom
- Trombosit Döngüsünde Artış
- Hiperkolesterolemi
- Hiperglisemi
- Genetik
- Tolerans

2.Hücrel Faktörler

- Alternatif Yollardan TxA<sub>2</sub> Üretimi
  - Yetersiz COX-1 supresyonu
  - COX-2 'nin fazla ekspresyonu
  - TxA<sub>2</sub> 'nin trombosit dışı köken alması
  - 8-iso-PGF<sub>2α</sub> 'nın doğuşu
- Platelet Aktivasyonunun Alternatif Yollardan Olması
  - TxA<sub>2</sub>bağımsız yollarla platelet aktivasyonu (trombin, ADP, kollajen)
  - Platelet aktivasyonunun katekolamin aracılı inhibisyonunun yetersizliği
  - Eritrositin sebep olduğu platelet aktivasyonunu

3.Genetik Faktörler

- COX-1 Polimorfizmi
- Gp IIb/IIIa Reseptör Polimorfizmi
- Kollajen Reseptör Polimorfizmi
- vWF Reseptör Polimorfizmi

## 2.7.7 ASPİRİNİN CEVAPSIZLIK MEKANİZMALARI

### ASPİRİN CEVAPSIZLIĞINA ETKİSİ OLAN FAKTÖRLER

#### 1.BAZI KLİNİK DURUMLAR

1.Hasta uyumsuzluğu veya ilaç dozunun yetersiz olması: Kardiyovasküler hastalığı olanların % 40 kadarı aspirin kullanmamaktadır (128). Aspirin cevapsızlığı sıklığı doza bağımlı olduğu düşünülmekte fakat açık şekilde ortaya konamamakla beraber % 12.9 olarak (aralık % 10.9-17.3) tahmin edilmektedir (55,129).

2.Aspirinin kronik kullanımı: Aspirinin başlangıçtaki etkisi zamanla azalarak (yaklaşık 6 ay) sonrasında kısmi hale gelebilir ya da yanıtızlık şeklinde olabilir (130).

3.NSAİİ kullanımı: Trombositlerin COX-1 bölgesine bağlanarak aspirin etkinliğini azaltmaktadır (131).

4.Gastrointestinal sistemden aspirin emiliminin azalması (132).

5.Diabetes Mellitus: Diyabetik hastalarda trombosit agonistlerine olan duyarlılığın arttığı ve aspirine duyarsız TX A2 salınımı nedeniyle cevapsızlık oluştuğu bildirilmiştir. 6-12 ay boyunca günde 100mg aspirin kullanan diyabetik hastalarda bu cevapsızlık % 21 olarak saptanmıştır (133).

6.Hipertansiyon: Yüksek tansiyon durumunda aterosklerotik plaklarda oluşan hasara bağlı doku faktörü ile etkileşen trombositlerin oluşturduğu trombüs oluşumuna aspirinin etki edemediği düşünülmekle beraber bu mekanizma henüz netlik kazanmamıştır. Bu konudaki çalışmalardan birinde 145 mmHg üzerindeki tansiyonun aspirin cevapsızlığını arttırdığı gösterilmiştir (134).

7.Obesite: Artmış hiperglisemi ve hiperkolestrolemi reaktif oksijen radikallerinin üretimini arttırarak antitrombositler tedavi etkinliğini azaltabileceği, ayrıca artmış beden kitle indeksinin ve insülin cevapsızlığının de trombosit aktivitesini etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır (131,134).

8.Sigara: Sigara içenlerde tromboksan metabolitlerinin idrarla atılımı artmıştır, bu durumun tromboksan metabolizmasında değişikliğe ve trombosit aktivasyonunda artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (115).

## 2.TROMBOSİT FONKSİYONLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

A.COX-1 DIŞI YOLLARLA TROMBOSİT AKTİVİTESİ: AŞırı kollajen duyarlılığı söz konusu olduğunda trombosit aktivasyonu artabilir. Katekolamin aracılığıyla oluşan trombosit aktivasyonu da egzersiz ya da mental stres durumlarında artarak aspirinin etkisini azaltabilir (135).

B. COX-1 ve COX-2 AKTİVİTESİNDE ARTIŞ: COX-2 inhibisyonunun trombositler üzerinde baskın bir etkiye sahip olmadığı bilinmesine rağmen, dolaŐımda bulunan genç trombositlerde (% 8-10 oranında) COX-2 aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir (136). Bu yol aracılığıyla alternatif yoldan tromboxan A2 oluşabilmektedir. Bu nedenle COX-2 ekspresyonu fazla olanlarda aspirinin trombosit fonksiyonlarını azaltıcı etkisi zayıflamaktadır.

C.TROMBOSİT REAKTİVİTESİNDE ARTIŞ: Trombosit reaktivitesini ve agregasyonunu arttıran bir takım nedenler arasında; trombosit ve eritrosit etkileşimi, glikoprotein IIIa subünitesinde polimorfizm, prostaglandin-F2 $\alpha$  düzeyinde artış, trombositlerin kollajene duyarlılığında artış gibi faktörler trombüs oluşumunu kolaylaŐtırmaktadır (135).

D.TROMBOSİT DÖNGÜSÜNDE ARTIŞ: Aspirin alan hastalarda tedaviye rağmen kanama ya da cerrahiye karşı oluşan cevap nedeniyle trombosit döngüsünde artış oluŐmaktadır (135).

E.TROMBOKSAN A2 NİN YETERSİZ BASKILANMASI: Oksidatif stresin neden olduğu yollarla üretilen TX A2 aspirin ile engellenememektedir. Dolaşımdaki trombositlerin arttığı durumlarda (örn.sigara içimi, DM, HT gibi) enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu ile COX'dan bağımsız üretilen PGF2 oldukça fazla oranda tespit edilmiş ve bu prostaglandinlerin aktivitesinin de TX A2 'na benzer Şekilde olduğu görülmüştür (137).

F.TROMBOSİTLERİN DİĞER KAN HÜCRELERİ İLE ETKİLEŞİMLERİ: Endotel hücreleri ve monositler trombositlerde PGH2 üretimine neden olarak kendi TX A2 'sini oluşturarak aspirin cevapsızlığına neden olmaktadır (135).

## 3.GENETİK FAKTÖRLER

Trombosit aktivasyonunu etkileyen COX-1 polimorfizmi veya mutasyonu aspirinin COX-1 asetilasyonunu önler (138). Trombosit glikoprotein IIb/IIIa kompleksindeki IIIa alt ünitesinde polimorfizm oluŐmaktadır. Kardiyovasküler hastalığı bulunanların % 30 'undan fazlasında bu polimorfizm P1A2 polimorfizmi olarak görülür. P1A2 polimorfizmi varlığında, trombosit reaktivitesinin arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (139). P1A2 polimorfizmi olan homozigot bireylerde, trombositlerin etkinliğini arttıran maddelere karşı trombosit

agregasyon yanıtının arttığı, aspirine ise azalmış inhibisyon yanıtı verdikleri gösterilmiştir (139).

Aspirin cevapsızlığı mekanizması üzerine birçok klinik araştırma yapılmış ve yapılmaktadır. Halen net olarak anlaşılacakla beraber en çok üzerinde durulan konular; trombositlerin kollajene olan artmış duyarlılığı, COX-2 aktivitesinin artmış olması ve trombosit glikoprotein IIIa'nın trombosit alloantijen 2 (PLA2) polimorfizmidir (51).

Mevcut tedavi seçenekleri etkinlik ve güvenilirlik açısından verimli bir seçenek sunmadığı için ateroskleroz gelişmiş olan hastalarda meydana gelebilecek vasküler olayların azaltılabilmesi amaçlı aspirin haricinde yeni ilaçların geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu ihtiyaçlardan dolayı bulunan yeni antitrombositler ilaçlar;

- ✓ Tienopiridinler (Tiklopidin ve Klopidoğrel),
- ✓ Tromboksan sentaz inhibitörleri ve reseptör blokerleri (Dipiridamol),
- ✓ Trombosit Glikoprotein IIB/IIIa reseptör blokerleri (Absiksimab, Eptifibatide)

antitrombositik ilaçlar içinde sayılmaktadır.

Bu ilaçlardan aspirinden sonra en çok reçete edilen, klinik çalışmaları yapılan ilaç klopidoğreldir.

## 2.8 KLOPIDOGREL

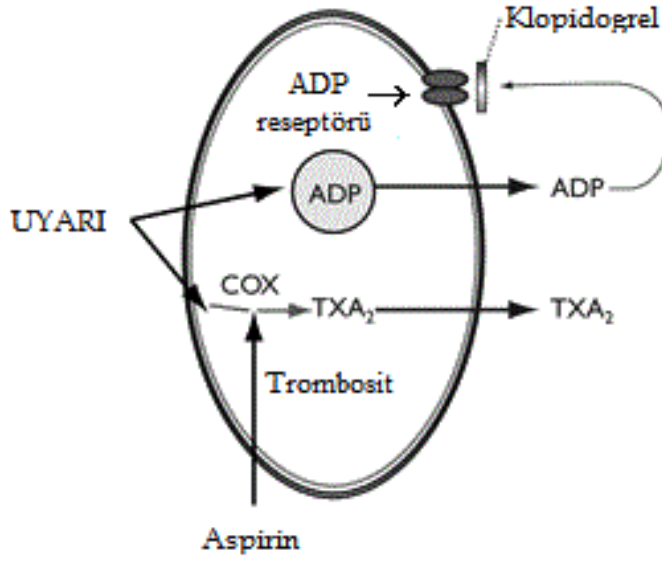
Tienopiridin grubu olan tiklopidin ve klopidoğrel, ADP aracılığıyla antagonist etki gösterirler. Antagonist etkilerini, Gp IIB / IIIa kompleksinin ADP aracılığı ile gerçekleşecek olan aktivasyonunu engelleyerek gösterirler (140).

Trombosit yüzeyinde 3 önemli purinerjik reseptör (P2X1, Y1 ve Y12) vardır. P2Y12 bu ilaçların her ikisinde bu reseptörü geri dönüşümsüz olarak inhibe eder.

Tiklopidin önceleri aspirine alternatif olarak tekrarlayan serebral iskemiler ve inmelerin önlenmesi için öne sürülmesine rağmen neden olduğu ölümcül yan etkiler (ciddi nötropeni ve trombotik trombositopenik purpura gibi) nedeniyle şu anda kullanılmamaktadır. Klopidoğrel, tiklopidine alternatif olarak geliştirilmiş ve bu grubun şu anda birincil ilacı durumundadır (141).

## 2.8.1 KLOPIDOGRELİN ETKİ MEKANİZMASI

Karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşmekte ve antitrombosit etkisini trombosit ADP reseptör alt tipi P2Y<sub>12</sub> 'yi yarışmasız olarak inhibe ederek göstermektedir (142). ADP 'nin klopidogrel ile blokajı trombosit aktivasyonunda anlamlı bir azalmaya neden olduğu görülmüştür (143).



**ŞEKİL2.15 Aspirin ve Klopidogrelin Etki Mekanizması**

*ADP: Adenozintrifosfat, COX: Siklooksijenaz, TXA<sub>2</sub>: Tromboksan A<sub>2</sub>*

Klopidogrelin etki mekanizması araşidonik asit metabolizması ile ilişkisi olmayıp, aspirinin etki mekanizmasından bağımsızdır. Farklı yolları etkilediklerinden birlikte kullanımlarının etki mekanizması açısından bir sakıncası yoktur (141).

Klopidogrel vasküler endotelial yaralanmalardan sonra trombosit adezyonunu azaltır. Tiklopidinde aynı etki olmasına karşın aspirinde böyle bir etki yoktur (144).

Klopidogrelin indirek fibrinojen bağlanmasına etki ettiği ve bu etkinin trombositlerin yaşam süreleri boyunca (yaklaşık 7 gün) devam ettiği görülmüştür (144,145).

## 2.8.2 KLOPIDOGRELİN FARMAKOKİNETİĞİ ve YAN ETKİLERİ

Klopidogrel 75 mg dozundaki oral uygulamaları takiben hızla emilmekte ve yaklaşık bir saat sonra plazmadaki pik seviyelerine ulaşmaktadır. Klopidogrel ve metaboliti plazma proteinlerine geri dönüşümlü bir şekilde bağlanmakta, hızlı hidroliz sürecinden geçerek karboksilik asit türevine dönüşmektedir (144).

Yarılanma ömrü ortalama 8 saattir. Doza bağımlı olarak ADP aracılıklı trombosit inhibisyonu yapar. 400 mg oral yükleme dozu ile 2 saat içinde trombositlerin yaklaşık % 40 'ı inhibe olur. Geri dönüşümsüz inhibisyon yaptığından, düşük ve tekrarlayan dozlarda alındığında ortalama 4-6 gün sonra yeterli trombosit inhibisyonu pik değerler ulaşır. Günde 50, 75 veya 100 mg kullanıldığında, eşit oranda trombosit inhibisyonu görüldüğünden, günlük doz için bir kez 75 mg önerilmektedir (141). Rezidüel antiagregan aktivite tedavinin 14. Gün sonrasında 5 gün olarak rapor edilmiştir (146,147,148).

Klopidogrel'in çift kör kontrollü çalışmada nifedipin, atenolol veya her ikisini alan hastalarda trombosit aktivitesini inhibe ettiği, nifedipin ve atenololun tedavi boyunca klinik etkilerini değiştirmediği gözlenmiştir (149).

Klopidogrel üstün güvenilirliğe sahip olup biyoyararlanımı besinle ve antiasit ilaçlar ile etkilenmemektedir (150).

Aspirin, heparin gibi ilaçlar ile etkileşimi olmamakta, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (151).

Tiklopidine benzer yan etkilerinin görülmemesine rağmen, özellikle yükleme dozlarında oldukça nadiren trombotik trombositopenik purpura görüldüğü bildirilmiştir (152).

## 2.8.3 KLOPIDOGRELİN KLİNİK KULLANIMI VE ÇALIŞMALARI

Pek çok klinik çalışmada aspirin ile birlikte kullanılsın ya da kullanılmasın klopidogrel'in etkinliği ispatlanmıştır (153). Fakat uzun dönem etkileri kıyaslandığında aspirine üstün bulunamamıştır. Koroner stent ya da vasküler stent kullanılan hastalarda aspirin ile birlikte bir yıllık bir tedavi standart tedavisi kabul edilmektedir (154).

Günde 75 mg tek doz klopidogrel kullanımının aspirine göre olumsuz kardiyovasküler olaylarda daha fazla azalma sağladığını gösteren CAPRIE çalışmasından (Clopidogrel versus

Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) sonra günlük tek doz 75 mg klopidogrel kullanımı FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (155).

CAPRIE çalışmasında iskemik riskli hasta gruplarında aspirin ile klopidogrel'in etkinliği kıyaslanmıştır. Her yıl risk azalımı % 0.51, relatif risk azalımı % 8.7 bulunmuştur. GİS yan etkiler aspirin grubunda daha fazla gözlemlenirken, nötropeni klopidogrel alanlarda % 0.1, aspirin alanlarda % 0.17 olarak rapor edilmiştir (156).

CLASSIC çalışmasıyla koroner stent uygulamasından sonra 1 ay süreyle aspirin ve klopidogrel'in birlikte kullanımı, standart tedavi haline gelmiştir (157).

Birçok klinik çalışmada, aspirin ve klopidogrel ile uygulanan antitrombotik tedavinin perkütan koroner girişim sonrasında majör kardiyovasküler olayları önlemede yalnızca aspirin tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. Kararsız angina ve ST yükselmesiz miyokard infarktüsü tedavi kılavuzunda aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımı yaygın olarak kabul gören bir tedavi şekli olmuştur. CURE ve PCI-CURE çalışmaları, ST yükselmesiz Akut Koroner Sendrom (AKS) 'da klopidogrel kullanımı konusunda yapılan ilk klinik çalışmalardır (158,159).

CURE çalışması (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) sonrasında ise AKS 'de 300 mg klopidogrel'in yükleme dozunun kullanımı onaylanmıştır (158). CURE çalışması, rutin olarak erken girişimsel prosedür uygulanmayan hastalarda yapılmış bir çalışmadır ve hastaların sadece % 23 'üne revaskülarizasyon uygulanmıştır. Kararsız angina veya ST yükselmesiz Mİ ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanmayan 12 562 hastada, ağrının ilk 24 saati içinde 300 mg klopidogrel veya plaseboyla randomize edilmiştir.

Klopidogrel grubu günde 75 mg klopidogrel ve aspirin kullanmış, plasebo grubu ise 3-12 ay (ortalama 9 ay) boyunca aspirin kullanmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupta, kardiyovasküler nedenlerden ölüme, primer sonlanım noktalarında (ölümle sonuçlanmayan Mİ ve inmeden oluşan) % 20 'lik görece ( $p<0.001$ ) ile beraber, % 2.1 'lik mutlak risk azalması saptanmıştır.

CURE çalışmasında majör kanama klopidogrel grubunda daha fazla izlenmiş ( $p=0.01$ ), fakat yaşamı tehdit edici kanama oranında artış olmamıştır. Kardiyovasküler olaylar açısından yüksek, orta veya düşük risk grubuna dahil hastalarda kombine tedavide (örneğin aspirin, lipid düşürücü tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ) klopidogrel'in olumlu etkisi kanıtlanmıştır (158).

Bu çalışma, kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanmayan hastalarda aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımını kuvvetli olarak desteklemektedir (160).

Fakat ST yükselmeli miyokard infarktüsü tedavisinde de klopidogrel etkisi hakkında çok fazla bilgi bulunmamasıyla birlikte, bu etkinin araştırılması çalışmaları başlamıştır ve yakın zamanlı iki randomize çalışmada (CLARITY-TIMI 28 Investigators ve COMMIT) ST yükselmeli Mİ 'de klopidogrel'in yararlı etkilerini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (161,162).

CREDO çalışması (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), çoğunluğu AKS 'li ve PKG (Perkutan girişim) planlanan hastalara işlem öncesi uygulanan klopidogrel tedavisinin önemi hakkında değerli bilgiler sağlamıştır (163). Klopidogrel 300 mg veya plaseboya randomize edilen hastalarda 28 gün içerisinde birleşik sonlanım noktası olarak kabul edilen ölüm, Mİ, acil hedef damar revaskülarizasyonunda farklılık izlenmemiştir ( $p=0.23$ ). Takip eden analizlerde, sonuçlar klopidogrel'in PKG 'den 3-6 saat, 6-12 saat ve 24 saat önce verilmesine göre değerlendirildiğinde, sadece PKG 'den en az altı saat önce klopidogrel verilen hastalarda 28 gün sonunda, plaseboya göre % 37 'lik görece risk azalması saptanmış, fakat bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p=0.051$ ). Birinci yılın sonunda, PKG sonrasında sadece dört hafta boyunca klopidogrel kullanan ve klopidogrelle bir yıl boyunca devam eden hastalar karşılaştırıldığında, klopidogrelle devam eden grupta primer sonlanım noktaları açısından % 44.4 'lük görece ( $p=0.02$ ) ve % 3 'lük mutlak risk azalması saptanmıştır (163).

MATCH (Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischemic attack or ischemic stroke) çalışması ise geçici iskemik olay ya da inme olan 7599 hastada 18 ay boyunca ASA (75 mg/gün) ve plasebo grubuna klopidogrel eklenerek yapılmış ve sonuçta kombinasyon tedavisi klopidogrel'in monoterapik tedavisine üstün bulunamamıştır (164).

COMMIT çalışmasında (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction) ST yükselmeli Mİ 'de klopidogrel kullanımı araştırılmıştır. Akut Mİ 'nin ilk 24 saati içinde başvuran 45852 hasta günde 162 mg aspirine ek olarak yükleme dozu olmaksızın 75 mg klopidogrel veya plaseboya randomize edilmiş, bu tedaviye taburcu olana kadar veya hastanede yatış süresince dört hafta kadar devam edilmiştir. Primer birleşik sonlanım noktası olan ölüm, tekrarlayan infarktüs ve inmede klopidogrel ile % 9 oranında görece risk azalması



sağlanmıştır ( $p<0.02$ ). Bu tedavi rejiminin yaşamı tehdit eden kanamaları artırmadığı ve güvenilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu geniş, randomize çalışmada aspirine eklenen klopidogrel akut Mİ geçiren hastalarda fibrinolitik ve antikoagulan gibi diğer standart tedavilerden bağımsız olarak mortalite ve majör morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (162).

COMMIT çalışmasının sonuçları CLARITY-TIMI 28 çalışmasının sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Klopidogrel akut Mİ 'de, fibrinolizisi iyileştirmekten çok damarın tekrar tıkanmasını önleyerek veya trombosit aktivasyonunun mikrovasküler etkilerini sınırlayarak olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir. COMMIT araştırmacıları, akut Mİ şüphesiyle hastaneye başvuran bütün hastalarda, yaş, cinsiyet ve diğer tedaviler göz önünde bulundurulmaksızın, kontrendikasyonu yoksa, tercihen yükleme dozuyla klopidogrelle başlanmasını önermektedirler. COMMIT ve CLARITY çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, hastaneye başvuran bir milyon Mİ ' li hastaya başlanan klopidogrel tedavisiyle, 5000 ölüm ve 5000 ölümlü sonuçlanmayan infarktüs ve inmenin önlenebileceği düşünülmektedir (161,162).

ACTIVE W( Atrial Fibrillation Clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular effects) çalışmasında ise inme geçirmesi için bir ya da birden daha fazla risk faktörü olan atriyal fibrilasyonlu 6706 hastada oral antikoagulan alımı ile klopidogrel ve ASA birlikteliği kıyaslanarak 18 ay boyunca takip edilmiş fakat erken bitirilmiştir. Sebebi ise oral antikoagulan tedavinin kombine tedaviye açık ara daha üstün bulunması olmuştur (165).

Klopidogrelin uzun süreli kullanımının kardiyovasküler sonuçlara etkisi tam olarak bilinmemektedir. Yakın zamanda açıklanan CHARISMA çalışması (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) klopidogrelin uzun süreli birincil ve ikincil korumadaki etkisi üzerine yeni bilgiler sunmaktadır. Bu çalışma, yüksek riskli geniş bir hasta grubunda klopidogrel ve aspirin kombinasyonunun, sadece aspirine göre, kardiyovasküler hastalıklara karşı daha fazla koruma sağlayacağı hipotezine dayanarak planlanmıştır (153).

Bilinen koroner, serebral veya periferik arter hastalığı bulunan veya çoklu risk faktörü taşıyan hastalar, günde 75 mg klopidogrel ile birlikte 75-162 mg aspirin veya plasebo ile birlikte aspirin gruplarına randomize edilmiş ve 28 ay boyunca takip edilmiştir. Miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm primer sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Primer sonlanım noktaları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Altgrup analizinde, semptomatik aterosklerozu olan grupta klopidogrel ile sonlanım noktaları daha az oranda görülmüştür. Ancak, bu grupta orta ve ağır şiddetteki

kanama oranlarında artış olmuştur. CHARISMA araştırmacıları, bilinen vasküler hastalığı bulunmayan kişilerde birincil koruma amacıyla klopidogrel kullanımını önermemektedirler (153).

BASKET-LATE alışmasının (Basel Stent Kosten Effektivitats Trial) arpıcı sonuçları, “ Klopidogrel tedavisine ne kadar süre devam edilmesi gerekir? ” sorusunu tekrar gündeme getirmiştir. Paklitaksel, sirolimus kaplı ve düz metal stent takılan hastalar altı ay boyunca klopidogrel kullanmış ve bu sürenin sonunda klopidogrel kesilmiştir. Altı ay boyunca kardiyovasküler olay yaşamamış olan hastalar, klopidogrel kesildikten sonra geç trombotik olaylar açısından bir yıl boyunca takip edilmiştir. Hasta grubunun yaklaşık % 60 ’ı AKS hastalarından oluşmuştur. İlaç kaplı stent takılan hastalarla düz metal stent takılan hastalar karşılaştırılmış ve klopidogrel kesildikten sonraki bir yıl içinde kardiyak ölüm veya Mİ ’den oluşan primer sonlanım noktaları ilaç kaplı stent grubunda % 4.9, düz metal stent grubunda % 1.3 oranında görölmüştür (p=0.01). Ölümle sonuçlanmayan Mİ ve kardiyak ölüm oranları ilaç kaplı stent grubunda daha fazla izlenmiştir. Yeniden darlık oranları ise her iki stent grubunda benzer bulunmuştur. Geç stent trombozu (anjiyografik olarak gösterilen tromboz ve trombotik klinik olaylar) ilaç kaplı stent grubunda % 2.6, düz metal stent grubunda ise % 1.3 oranında görölmüş, fakat aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.23). Geç trombotik olaylar, klopidogrel kesildikten ortalama 116 gün sonra görölmüş, fakat trombotik olay gelişimi bir yıl boyunca devam etmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının daha önceki klopidogrel çalışmaları sonuçları ile ciddi farklılık göstermesi çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunun kararsız angina veya ST yükselmeli Mİ hastalarından oluşmuş olması ile açıklanmıştır. BASKET LATE araştırmacıları, geç stent trombozunun önlenmesi için yeni stratejilerin geliştirilmesi gerektiğini ve klopidogrel-aspirin kombinasyonundan oluşan ikili antitrombosit tedaviye daha uzun süre devam edilmesinin şu an için en iyi geçici çözüm olduğunu söylemektedirler (166).

#### **2.8.4 KLOPIDOGREL CEVAPSIZLIğI**

Aspirin cevapsızlığına benzer olarak klopidogrel kullanımında da cevapsızlık tanımlanmıştır. Yeterli ve uygun dozda klopidogrel kullanımında, ADP aracılıklı trombosit inhibisyonunun görölmemesi olarak bilinir. Aspirin cevapsızlığı kadar yoğun olarak

çalışılmamış olmasına rağmen, özellikle hangi labortauvar yönteminin kullanılacağı konusunda çalışmalar devam etmektedir.

Aspirin ve klopidogrel gibi etkinlikleri ispatlanmış güçlü antitrombosit ilaçları kullanan bazı bireylerde tekrarlayan kardiyovaskuler olaylar ortaya çıkabilmektedir. Bu durum antitrombosit ilaç cevapsızlığı kavramının doğmasına sebep olmuştur. Varlığı ve tanımı tartışmalı olmakla birlikte, “klopidogrel cevapsızlığı” iki ana başlık altında incelenebilir. Bunlardan birincisi laboratuvar klopidogrel cevapsızlığı olup klopidogrel in yeterli in vitro antitrombosit etkisinin olmaması olarak tanımlanır. Diğer bir başlık ise klinik klopidogrel cevapsızlığıdır. Klinik cevapsızlık “tedavi yetersizliği” şeklinde değerlendirilebilir ve klopidogrel kullanımına rağmen tekrarlayan kardiyovaskuler olayların görülmesi şeklinde tanımlanır. Yapılan birçok çalışmada klopidogrel cevapsızlığı, in vitro ADP ile uyarılan trombosit agregasyon derecesinin ölçümü ile değerlendirilmiştir. Klopidogrel cevapsızlığı veya başka bir deyişle klopidogrel tedavisine cevap vermeyen hastaların sıklığı, klinik kullanım endikasyonları, doz, tedaviye başlama zamanı ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği test yöntemine bağlı olarak % 4-30 aralığında değişmektedir (167).

Kardiyovaskuler hastalıklarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi, oluşacak klinik sonuçların öngürülmesi ve antitrombosit ajanların etkinliğinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Örneğin perkutan koroner girişim uygulanan hastalardan klopidogrel cevapsızlığı bulunanlarda, akut veya subakut stent trombozu daha sıktır ve bu durum önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (168).

Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde çeşitli teknik zorluklar da mevcuttur. Örneğin, kan numunesinin alınmasından sonra testlerin hızlı bir biçimde yapılması gerekir. Çünkü alınan kandan CO<sub>2</sub> uzaklaşmasıyla pH yükselir, bu da trombosit etkinliğinin artmasına sebep olur. Aynı zamanda, bu değerlendirmeler agregan olarak kullanılan maddenin tipine ve antikoagulan kullanımına göre de değişmektedir. Örneğin sitrat kullanılan yöntemlerde, sitrat kalsiyum seviyesini azaltırken antitrombinler ile fizyolojik kalsiyum seviyesi korunur (169).

Trombosit fonksiyonlarının ve antitrombosit tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde in vitro uygulanan ışık transmisyon agregometrisi testi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bu tekniğin tekrarlanabilirliğinin kısıtlı ve hazırlanmasının zahmetli oluşu yaygın kullanımını kısıtlamaktadır (170). Klopidogrel in etkinliğini değerlendirmede en sık kullanılan yöntem ise adenozin difosfatla uyarılan trombosit agregasyonudur. Klopidogrel

tedavisi öncesi ve sonrasında, 5 µM ADP kullanılarak uyarılan trombosit agregasyon oranları arasında % 10 veya daha düşük fark olması klopidogrel cevapsızlığı olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu testin de önemli sınırlamaları vardır. Her ne kadar klopidogrel P2Y<sub>12</sub> reseptörü aracılığıyla ADP 'nin uyardığı trombosit agregasyonunu engellese de ADP klopidogrelden etkilenmeyen P2Y<sub>1</sub> reseptörü ile de geçici trombosit agregasyonuna yol açabilir (171). Ayrıca klopidogrel kullanan hastalarda P2Y<sub>1</sub> bağımlı trombosit agregasyonun yaygınlığı çeşitlilik göstermektedir. Kısaca, klopidogrel cevapsızlığının laboratuvar tanısında kullanılan tüm testlerin çeşitli sınırlılıkları mevcuttur ve aynı hastada iki farklı test ile farklı sonuçlar elde edilebilmektedir (124). Mevcut testler arasında ADP bağımlı trombosit P2Y<sub>12</sub> reseptör aktivitesini en iyi gösteren test, vazodilatör tarafından uyarılan fosfoprotein fosforilasyonu (VASP-P) seviyesinin belirlenmesidir. VASP-P analizi, ADP bağımlı trombosit P2Y<sub>12</sub> reseptör aktivasyonu sonucu oluşan trombosit fibrinojen bağlanması ve glikoprotein IIb/IIIa kompleksinin aktivasyonu ile ilişkilidir (172).

#### Klopidogrel Cevapsızlığından Sorumlu Tutulan Potansiyel Faktörler (127)

##### 1. Klinik Faktörler

- Hasta Uyumsuzluğu
- Yetersiz Doz Alımı
- İlaç Etkileşimi
- Değişken Absorbsiyon
- Vücut Kitle İndeksi
- İnsülin Cevapsızlığı
- Yaygın Aterosklerotik Hastalık

##### 2. Hücresel Faktörler

- Trombosit Aktivasyonunun Alternatif Yolları
  - P2Y<sub>12</sub> 'nin bağımsız yollarla up-regülasyonu (trombin, TxA<sub>2</sub>, Kollajen)
  - Katekolamin aracılı platelet aktivasyon inhibisyonunun yetersizliği
  - P2Y<sub>1</sub> bağımlı platelet agregasyonu
- ADP Salınımının Artmış Olması
- P2Y<sub>12</sub> Reseptörlerinin bireyler arası farklılık göstermesi
- Reseptör yollarından sinyalin defekti

##### 3. Genetik Faktörler

- P2Y<sub>12</sub> reseptör polimorfizmi

- P2Y<sub>1</sub> reseptör polimorfizmi
- CYP3A<sub>S</sub> polimorfizmi

## 2.8.5 KLOPIDOGRELİN CEVAPSIZLIK MEKANİZMALARI

Klopidogrel, karşı cevapsızlık gelişiminde birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Bu mekanizmalar; dış ve iç olarak iki ana gruba ayrılmaktadır.

Dış mekanizmalar;

- klopidogrel biyoyararlılığının azalmasına neden olan tedaviye uyumsuzluk,
- düşük doz kullanımı,
- artmış vücut yüzey alanı nedeniyle yetersiz ilaç dozu,
- emilim ve metabolizmadaki değişiklikler,
- ilaın biyotransformasyonunu etkileyen ilaç etkileşimidir (173).

İç mekanizmalar ise; P2Y<sub>12</sub> reseptör geni ve CYP3A4 gen polimorfizmleri ile CYP3A4 enziminin metabolik aktivitesindeki bireyler arası farklılıklardır.

## DIŞ MEKANİZMALARDAN UYUM VE İLAÇ ETKİLEŞİMİ

### 1. İLAÇ TEDAVİSİNE UYUM

Muhtemelen antitrombosit tedavinin yetersizliğinin önemli nedenlerinden biridir ancak değerlendirilmesi güçtür (174). Günlük 75 mg klopidogrel tedavisi ile maksimum trombosit inhibisyonu ortalama 5 gün içerisinde sağlanır. Perkutan girişim öncesinde daha hızlı inhibisyon sağlamak için en az 6-24 saat öncesinde 300 mg klopidogrel yükleme dozu verilmesi gerekir (175). Yeni yapılan çalışmalarda, 600 mg yükleme dozu ile 2 saat sonunda trombosit inhibisyonunun % 80 oranında sağlandığı saptanmıştır (176,177).

Perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda işlemden 4-8 saat önce verilen 300 mg ve 600 mg klopidogrel karşılaştırıldığı ARMYDA-2 çalışmasında, yüksek doz grubunda özellikle işlem sonrası Mİ oranları anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (178).

ALBION çalışmasında ise perkutan koroner girişim uygulanan akut koroner sendromlu hastalarda 600 mg ve 900 mg 'lık klopidogrel yükleme dozlarının 300 mg yükleme dozuna göre daha hızlı trombosit inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Kanama oranları ise her üç grupta benzer bulunmuştur. Her ne kadar 900 mg 'lık dozla 600 mg 'a göre daha yüksek

oranda trombosit inhibisyonu sağlanmış görünse de bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca etkilerinin başlaması açısından her iki yüksek doz arasında anlamlı farklılık yoktur (179). Yine klopidogrel'in yüksek yükleme dozlarını değerlendiren ISAR-CHOICE çalışmasında 900 mg yükleme dozu 600 mg 'a göre ek trombosit inhibisyonu sağlamamaktadır. Yazarlara göre 600 mg üzeri klopidogrel yükleme dozları gastrointestinal sistemden emiliminin yetersizliği sebebiyle ek bir üstünlük sağlamamaktadır (180).

## 2. İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Karaciğerde sitokrom P 450 izoenzimlerinin (3A4, 2C9, 2C19, 1A9) aktivitelerini değiştirebilen ilaç etkileşimleri klopidogrel'in etkinliğini azaltabilmektedir. Bu konuda özellikle lipofilik statinler, kalsiyum antagonistleri ve proton pompa inhibitorlerinden omeprazol suçlanmaktadır. CYP3A4 substratı olan veya bu enzimi bloke eden herhangi bir ilaç, bir ön ilaç olan klopidogrel'in aktif metabolitine çevrilmesini engeller. Bu ilaçlar arasında en önemlileri Hidroksimetilglutaril-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinlerdir (169).

Pravastatin hariç statinlerin çoğu lipofildir ve genellikle karaciğerden metabolize olurlar. Lovastatin ve simvastatin CYP3A4 'ya orta derecede afinite gösterirken, atorvastatin düşük afinite gösterir (181,182). Fluvastatin ve rosuvastatin ise CYP2C9 substratıdır (181). Şu anda kullanılan atorvastatin aktif asit formundadır ve CYP3A4 'un zayıf substratıdır, ancak bu form çeşitli enzimatik reaksiyonlarla lakton formuna dönüştürülür ve CYP3A4 'e yüksek afinite ile bağlanır (183). Yapılan çalışmalarda, statinler ve klopidogrel etkileşimi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Lau ve ark. perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda 40 mg atorvastatinin doz bağımlı ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde klopidogrel'in antitrombosit etkisini azalttığını göstermişlerdir. Bu etki stent takılması sonrasındaki 6. ve 7. günlere kadar önemli oranda devam etmekteyken, aynı ilişki pravastatin ile gözlenmemiştir (144).

Ancak PRONTO, CREDO, PLUS CREDO çalışmalarının retrospektif analizlerinde klopidogrel'in statin ile beraber kullanımında trombosit fonksiyonlarında ve klinik sonuçlarda herhangi bir etkileşim saptanmamıştır. Yapılan dört prospektif çalışmada ise statinler ve klopidogrel arasındaki bu etkileşimin olası olabileceği bildirilmiştir (184-187). Yüksek klopidogrel yükleme dozu ile yapılan iki çalışmada ise CYP3A4 ile metabolize olan statin kullanan hastalarda, klopidogrel 600 mg verilmesi ile antitrombosit etkide herhangi bir azalma gözlenmemiştir (184-187).

Mitsios ve ark.nın akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatırılan 45 hiperkolesterolemik hastayı 10 mg atorvastatin ve 40 mg provastatine randomize ettikleri çalışmalarında ne atorvastatinin, ne de provastatinin beş hafta sonunda klopidogrel antitrombosit etkisini azaltmadığı saptanmıştır (185).

Aspirin ve klopidogrelden oluşan çift antitrombosit tedavinin, aspirin ve plaseboya karşı değerlendirildiği CHARISMA çalışmasının sekonder analizinde ise; kullanılan statin tipi ile önemli son noktalar açısından klopidogrel ya da plasebo arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (188).

Statinlerle ilgili bu çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar, trombosit fonksiyonlarının ölçümünde farklı tekniklerin kullanımı, örneklemelerin küçük olması (184-187), eşit olmayan statin dozlarının karşılaştırılması (184), simvastatin ve lovastatin bilgilerinin atorvastatine karşı birleştirilmesi (144, 186) ve statin kullanımı öncesinde bazal trombosit fonksiyonlarının bilinmemesine (187) bağlanabilir.

Daha güncel bir konuda proton pompa inhibitörleri ile klopidogrel etkileşimidir. Proton pompa inhibitörleri ve klopidogrel sıklıkla birlikte reçete edilmektedir. Klopidogrel aktif ilaç haline dönüşümünden sorumlu olan sitokrom P450 enzimlerinden CYP2C19 enzimi proton pompa inhibitörlerinin de değişen oranlarda metabolizmasından sorumludur. OCLA çalışmasında, koroner stent takılan ve klopidogrel ile birlikte omeprazol kullanan hastalarda klopidogrel P2Y12 reseptörü üzerine olan inhibitör etkisinin klopidogrel ile birlikte plasebo kullanan hastalara göre azaldığı bulunmuştur (189). Omeprazolun bu olumsuz etkisine rağmen pantoprazol ve esomeprazol için böyle bir etkileşim gözlenmemiştir (190). Benzer bulgular hepatik sitokrom P450 enziminin inhibitörü olduğu bilinen kalsiyum antagonistleri ile de bildirilmiştir (191). Ancak bu etkileşimlerin klinik sonuçlarına ait veri yoktur.

## İÇ MEKANİZMALARDAN GENETİK

Adenozin difosfat bağımlı trombosit agregasyonu, P2Y12 reseptör geninin haplotipi ile ilişkilidir. P2Y12 gen polimorfizmi olan hastaların trombositleri ADP ile karşılaştıkları zaman şekil değiştirme kapasitelerinde azalma olur.

Angiolillo ve ark. klopidogrel alan hastalarda CYP 3A4 geni IVS10+12G>A polimorfizminin trombosit aktivasyonunu değiştirdiğini ve bu bireylerde klopidogrel etkinliğinin azalabileceğini göstermişlerdir (192).

Yakın zamanda yayınlanan Collet ve ark. nın çalışmasında, CYP2C19\*2 gen polimorfizminin genç yaşta (<45 yaş) Mİ geçirmiş ve klopidogrel kullanan hastalarda olumsuz prognoz ve stent trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (193).

Aynı sitokrom P 450 genetik varyantını taşıyan ve klopidogrel kullanan hastalar TRITON-TIMI 38 çalışmasında da incelenmiştir. Bu genetik varyantı taşıyan hastalarda, taşımayanlara göre, klopidogrel aktif metaboliti daha az oranda bulunmuş, trombosit inhibisyonu daha az olmuş ve stent trombozunu da içeren kardiyovasküler olaylar daha yüksek oranda gözlenmiştir (194).

Lau ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise klopidogrelle yanıtın CYP 3A4 enziminin metabolik aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle klopidogrel ile yeterli trombosit inhibisyonu olmayan bireylerde, klopidogrelle aktif şekline dönüştüren bu enzimin aktivitesi düşük bulunmuştur. İlginç şekilde bu enzimin aktivitesini artıran rifampin ile birlikte verilen klopidogrelin antitrombosit etkinliğinde düzelme izlenmiştir (195).

Tez projemizde, PAH 'nın konservatif tedavisinde en güncel tedavi modaliteleri olan aspirin ve klopidogrelin yukarıda adı geçen mekanizmalardan dolayı etkinliğini araştırmayı amaçladık.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Araştırma Protokolü**

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 15/11/2009-15/11/2010 tarihleri arasında, kliniğimize başvuran dökümanente periferik arter hastalığı olan ve en az 5 gündür aspirin veya klopidogrel tedavisi başlanmış olan hasta gruplarının kullandıkları ilaçların etkinliğinin araştırılması esasına dayalı olarak, 50 hastalık bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmamız Ankara 1 No 'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 11/11/2009 tarihinde 2009/11-1.05 numaralı karar ile onaylandı.

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya alındı.

- 18 yaşından büyük olan hastalar
- Dökümanente periferik arter nedeniyle ya girişimsel ya da cerrahi endikasyonu olan hastalar
- Kanama parametreleri normal olan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olmayan hastalar
- İleri derecede karaciğer ve ya böbrek bozukluğu olmayan hastalar



- Çalışmaya katılmak isteyen ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastalar Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri ise şunlar olarak kabul edildi.
- Çalışmaya katılmak istemeyen ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar
- 18 yaşından küçük olan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Kanama parametrelerinde bozukluk olan hastalar
- İleri derecede karaciğer ya da böbrek bozukluğu olan hastalar
- Antikoagulan tedavi alan hastalarda (heparin, varfarin, tiklopidin gibi)
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlar
- Salisilat ve aneljeziklere karşı aşırı hassasiyeti olan hastalar
- Kronik ya da aktif ülseri olan hastalar
- Peptik ülser ve intrakraniyal hemoraji gibi aktif patolojik kanaması olan hastalar

Gönüllülerin araştırmaya başladıktan sonra araştırmadan çıkarılma kriterleri ise verilerin toplanmasında ya da kaydedilmesinde yetersizlik olarak belirlendi. Ayrıca çalışmaya alınan her hastaya, sürecin herhangi bir aşamasında, istediği takdirde çalışmadan çıkabileceği bildirildi.

### **3.2 Hasta Grupları**

Gönüllü her hastanın, anamnez ve fizik muayenesi yapılarak yaş, cinsiyet, boy, kilo ve eşlik eden sistemik hastalıkları ile kullandığı ilaçlar kaydedildi. Özellikle antitrombositer ilacını düzenli kullanıp kullanmaması, antitrombositer ilacı ne zamandır kullandığı ve dozu, son bir hafta içinde varsa içtiği diğer ilaçlar sorgulanarak hasta takip formuna kaydedildi. Ayrıca hastalar etkilenen periferik arter lokalizasyonuna göre, tedavi prosedürüne göre ve ilaç kullanımına göre sınıflara ayrılarak hasta takip formuna kaydedildi. Hasta takip formu örneği aşağıda gösterilmiştir.

**HASTA TAKİP FORMU**  
**Periferik Arter Hastalığında Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel Cevapsızlığı**

Hasta Adı/Soyadı:

Tarih:

İletişim Bilgileri:

Dosya No:

Hastanın Yaşı:

Cinsiyeti:

Geçirdiği Cerrahi(ler) ve/ve ya Girişim(ler):

Ek Hastalıklar:DM:

Sigara:

Obesite:

Hiperkolesterolemi:

Kanama Diatezi:

İlaç Etkileşimi(NSAİİ):

GİS Emiliminde azalma:

Diğer:

Kullandığı İlaçlar:

Periferik Arter Hastalığının Süresi:

Etkilenen Arterin Lokalizasyonu:

A

B

C

D

Yapılan ya da Yapılacak Olan Girişimsel İşlem(ler):

1.SINIF

2.SINIF

3.SINIF

4.SINIF

Hangi İlacı Kullandığı ve İlacın Kullanılma Süresi:

i

ii

P2Y12 Test Sonucu:

Cevapsızlık Varsa Hangi İlacı Geçildiği:

Periferik Arter Hastaları aterosklerozun etkilediği arterlere göre 3 ana gruba ayrıldı.

A. Grubunda Extremitte arterlerinin etkilendiği grup

B. Grubunda Karın içindeki arterlerin etkilendiği grup

C. Grubunda Supraaortik arterlerin etkilendiği grup

D. Grubunda A,B,C Gruplarından herhangi ikisi ya da üçünün bir arada olduğu grup

Yine aynı hastalar tedavi prosedürüne göre 3 ana gruba ayrıldı.

1.Sınıfta Cerrahi Prosedür yapılmış ya da planlanan hastalar

2.Sınıfta İnvaziv radyolojik girişim yapılmış ya da yapılacak hastalar

3.Sınıfta Cerrahi ve/veya radyolojik girişim yapılmış ya da yapılacak olan hastalar

4.Sınıfta herhangi bir müdahale yapılamayan hastalar (konservatif tedavi)

olarak sınıflandırıldı.

Ayrıca aynı hastalar kullandıkları ilaç ya da ilaç kombinasyonlarına göre de 2 ana sınıfa ayrıldı.

- i) Asetilsalisilik Asit Kullanan hastalar
  - ii) Klopidoğrel Kullanan hastalar
- olarak gruplandırıldı.

Biyokimyasal tetkikler 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneği ile çalışıldı. Serum toplam kolesterolü (T. Kol), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG), üre, kreatinin, açlık kan şekeri, elektrolitler (Na, K, Ca) ve hemogramlar ölçüldü.

Sigara içiciliği ise son 12 ay içinde düzenli sigara kullanımının varlığı olarak tanımlandı.

Hastaların boy ve kilo ölçüleri alındı ve vücut ağırlığı (kg) \ boy uzunluğunun karesi (cm<sup>2</sup>) formülüne göre vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Obezite VKİ'nin  $\geq 30\text{kg/m}^2$  olarak tanımlandı (196).

SKB  $\geq 140$  mmHg ve/ veya DKB  $\geq 90$  mmHg 'dan yüksek olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Oral antidiyabetik veya insülin kullanan ya da iki kez ölçülen açlık kan şekeri değerinden en az biri  $\geq 126$  mg/dl olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

En az 1 haftadır aspirin veya klopidogrel kullanan dökümante (arteryel doppler USG ve DSA) periferik arter hastalığı mevcut hastalar çalışmaya dahil edildi.

### **3.3 Kan Örneklerinin Toplanması**

İlaç cevapsızlığı testi için Accumetrics VerifyNow System Cihazı kullanıldı. ASA ve/veya klopidogrel kullanan hastalardan ilaç alındıktan sonra 2.saatte, antekübital ven yoluyla 3cc venöz kan alınarak 2ml 'lik % 3,2 sodyum sitrat içeren Greiner Bio-One Vacuette özel tüplerine konuldu. Hastalardan alınan kan örnekleri, oda ısısında, aspirin için yarım saat, klopidogrel için 10 dakika bekletildikten sonra her ikisi için de 4 saatlik bekleme süresini aşmadan, uygun kitler vasıtasıyla VerifyNow System cihazı ile değerlendirildi.

### **3.4 VerifyNow Sistemi**

VerifyNow sistemi değişik antitrombositer ilaçlara karşı gelişen kandaki platelet agregatlarının oluşturduğu ışık değişikliklerinin oranı ve derecesine göre ölçüm yapan bir metoddur. Cihazın ölçüm tekniğinde ışık geçirgenliği ölçülerek bir değer ortaya konulur. Eğer

trombosit fonksiyonları inhibe olmuşsa düşük ışık geçirgenliği, trombosit fonksiyonları normal ise yüksek ışık geçirgenliğinden bahsedilir. Bu metod optik agregometri prensibine dayanılarak geliştirilmiş olup sonuçları optik agregometri ile paraleldir (197).

Klopidogrel için bakılan test; P2Y12 Reaksiyon Ünitesi (PRU) olarak sonuç verir. Bu test için 20  $\mu$ M ADP ve 22 nm PG E1 içeren tek kullanımlık kartuşlar kullanılır. P2Y1 ve P2Y12 pürinerjik reseptörleri aktive eden tek agonist ADP kullanılır. Kartuşa PGE1 'in eklenmesi ile de P2Y12 için testin spesifitesi artar. PRU ve referans aralığı üzerinden cihazın hesaplayarak bulduğu inhibisyon yüzdesi de yine ölçülebilen başka bir parametredir.

Marcucci ve ark. nın akut koroner sendrom nedeniyle koroner stent takılan 683 hastalık başka bir çalışmada da VerifyNow sistemi ile bakılan P2Y12 testinde PRU değerinin  $\geq 240$  olması cevapsızlık olarak kullanılmıştır (198). Price ve ark. ise başka bir çalışma da PRU değerini  $\geq 235$  önermektedirler (199).

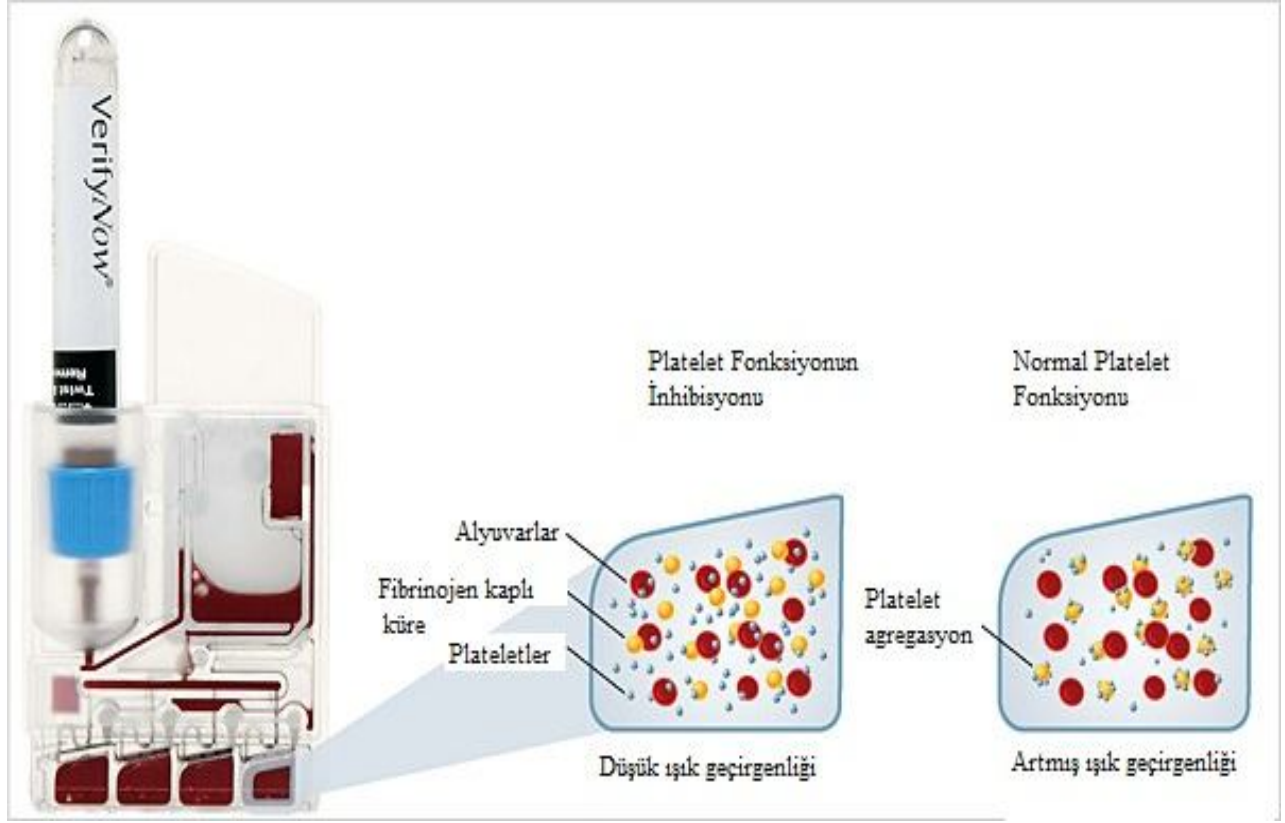
Aspirin sensitivitesi için de araşidonik asit (AA) içeren kartuşlar kullanılır. Sonuçlar, Aspirin Reaksiyon Ünitesi (ARU) olarak verilir. ARU değerinin  $\geq 550$  aspirin için cevapsızlık olarak yorumlanmıştır.

Thomas ve ark. stabil angina nedeniyle elektif koroner stente giden 122 hastalık çalışma grubunda VerifyNow sistemi kullanılarak ölçülen aspirin cevapsızlığı ARU değerinin  $\geq 550$  olması olarak değerlendirilmiştir (200).

VerifyNow System cihazı ve kan örneğinin çalışılması Şekil 3.1 'de sistemin simülasyonu ise Şekil 3.2 'de gösterilmektedir.



**ŞEKİL3.1 VerifyNow cihazı ve kan örneğinin çalışılması**



**ŞEKİL3.2 VerifyNow Sisteminin Simülasyonu**

### 3.5 İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama  $\pm$  standart sapma, n ] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler için gruplar arasında fark olup olmadığını kıyaslamada bağımsız gruplarda Student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney U-testi kullanıldı.

65 hastanın demografik verilerinin değerlendirilmesi, Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri ile yapıldı.

#### 4.BULGULAR

Bu çalışmada toplam 65 hasta yer aldı. Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 4.1).

	<b>Grup 1 (n=34)</b>	<b>Grup 2 (n=31)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	57,94±14,94 (23-88)	59,16±12,57 (28-79)	0,470
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	27/7	25/6	0,575
<b>DM (var/yok)</b>	7/27	8/23	0,618
<b>Hiperlipidemi (var/yok)</b>	16/18	17/14	0,531
<b>Sigara (var/yok)</b>	27/7	24/7	0,845
<b>Obezite (var/yok)</b>	11/13	15/16	0,188
<b>NSAİ (var/yok)</b>	5/29	4/27	0,834
<b>GİS emilim bozukluğu (var/yok)</b>	0/34	0/31	1,000
<b>Kanama diyatezi (var/yok)</b>	0/34	0/31	1,000

**Tablo4.1. Gruplardaki olguların demografik özellikleri [Ort±SS (Min-Maks), n]**

Gruplarda DM, hiperlipidemi, sigara içimi, obezite, GİS emilim bozukluğu, kanama diyatezi ve NSAİ kullanan hasta sayıları verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Gruplarda lokalizasyon dağılımı verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.2).

<b>Lokalizasyon</b>	<b>Grup 1 (n=34)</b>	<b>Grup 2 (n=31)</b>	<b>P</b>
<b>A (Extremite Arterleri)</b>	15 (44,11)	10 (32,3)	$X^2= 0,620$
<b>B (Karniçi Arterler)</b>	3 (8,8)	5 (16,1)	
<b>C (Supraortik Arterler)</b>	1 (2,9)	2 (6,5)	
<b>D (A,B,C guruplarından herhangi ikisi ya da üçü)</b>	15 (44,1)	14 (45,2)	

**Tablo4.2. Grupların lokalizasyon dağılımı verileri [n, (%)]**

Gruplarda yapılacak cerrahi uygulama veya girişim verileri Tablo 4.3 'de verildi. 1.Sınıf (cerrahi yapılan ya da yapılacak olan hastalar) hasta sayısı, Grup 1 'de Grup 2 'ye göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0,014), (Tablo 4.3). 3.Sınıf (cerrahi ve/veya invazif radyolojik girişim yapılan ya da yapılacak) hasta sayısı, Grup 1 'de Grup 2 'ye göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0,012). Diğer girişimlerin gruplar arasında benzer olduğu saptandı (Tablo 4.3).

	<b>1.SINIF</b> (Cerrahi yapılan ya da yapılacak)	<b>2.SINIF</b> (İnv. radyolojik girişim yapılan ya da yapılacak)	<b>3.SINIF</b> (Cerrahi ve/veya inv. radyolojik girişim yapılan ya da yapılacak)	<b>4.SINIF</b> (Konservatif)
<b>Grup 1</b> (Aspirin)	3	4	18	14
<b>Grup 2</b> (Klopidogrel)	11	4	7	13

**Tablo4.3. Hasta Yaklaşım Planı Verleri [Ort±SS (Min-Maks)]**

ARU ve PRU, base, inhibisyon (%) ölçümü ortalamaları Tablo 4.4 'de verildi.

	<b>Grup 1</b>
<b>ARU</b>	435,42±62,22 (3590-671)
	<b>Grup 2</b>
<b>PRU</b>	175,81±63,52 (8-259)
<b>Base</b>	267,77±36,71 (201-335)
<b>İnhibisyon(%)</b>	33,71±24,84 (0-97)

**Tablo4.4. ARU, PRU, Base, İnhibisyon (%) verileri [Ort±SS, (min-maks)]**

Gruplarda ilaç değişikliği yapılan hasta sayıları Tablo 4.5 'de verildi. Grup 1 'de 3 (8,8) hastada, Grup 2 'de ise 7 (22,6) hastada ilaç değişikliği yapıldı. İlaç değişikliği yapılan hasta sayısı verileri gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 4.5).

	<b>Grup 1 (n=34)</b>	<b>Grup 2 (n=31)</b>	<b>P</b>
<b>İlaç değişikliği</b>	3 (8,8)	7 (22,6)	0,125

**Tablo4.5. Gruplarda ilaç değişikliği verileri [Ort±SS, (min-maks)]**

Gruplardaki cevapsızlık yüzdeleri Tablo 4.6 'da verildi.

	<b>Cevapsızlık yüzdesi</b>
<b>Grup 1 (Aspirin)</b>	% 8,8
<b>Grup 2 (Klopidogrel)</b>	% 22,6

**Tablo4.6. Gruplarda cevapsızlık yüzdesi [Ort±SS, (min-maks)]**

Yaş, cinsiyet, ilaç dozu, ARU, Plt, Hct, ilaç kullanım süresi, PAH süresi ortalamaları Tablo 4.7 'de verildi. Plt ortalamalarının, ilaç değişikliği yapılan hasta grubunda ilaç değişikliği yapılmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,019$ ), (Tablo 4.7). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, PAH, ilaç kullanma süreleri, Hct miktarı karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, her iki grupta yaş, cinsiyet, PAH, ilaç kullanma sürelerinin, Hct miktarı ortalamasının benzer olduğu saptandı (Tablo 4.7).



	İlaç değişikliği yok (n=31)	İlaç değişikliği var (n=3)	p
<b>Yaş (yıl)</b>	57,81±15,44 (23-88)	58,67±10,26 (50-70)	0,579
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	(24/7)	(3/0)	0,489
<b>PAH süresi (saat)</b>	5,54±5,27 (0,5-20)	3,00±1,73 (2-5)	0,551
<b>Plt (10<sup>3</sup>g/l)</b>	252,87±81,92 (126-463)	155,00±37,98* (121-196)	0,019
<b>Hct (mL/dL)</b>	37,82±6,21 (24,60-48,70)	40,80±3,27 (38,00-44,40)	0,380
<b>İlaç dozu (mg/gün)</b>	203,23±101,60 (100-300)	183,33±104,08 (100-300)	0,955
<b>İlaç süresi (gün)</b>	976,32±1836,91 (7-7300)	254,00±412,33 (7-730)	0,645

**Tablo4.7. Grup 1 'de ilaç değişikliği yapılan veya yapılmayan hastalarda verilerin karşılaştırılması [Ort±SS, (min-maks), n]**

**\* p<0,05: İlaç değişikliği yapılmayan ile karşılaştırıldığında**

Yaş, cinsiyet, ilaç dozu, PRU, inhibisyon, base, Plt, Hct, ilaç kullanım süresi, PAH süresi ortalamaları Tablo 4.8 'da verildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, PAH, ilaç kullanma süreleri, Hct, Plt miktarı karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, her iki grupta yaş, cinsiyet, PAH, ilaç kullanma sürelerinin, Hct ve Plt miktarı ortalamasının benzer olduğu saptandı (Tablo 4.8).

	İlaç değişikliği yok (n=24)	İlaç değişikliği var (n=7)	p
<b>Yaş (yıl)</b>	58,33±13,32 (28-79)	62,00±9,88 (44-75)	0,579
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	(20/4)	(5/2)	0,413
<b>PAH süresi (saat)</b>	5,69±6,83 (0,08-30)	6,43±5,62 (0,5-15)	0,737
<b>Plt (10<sup>3</sup>g/l)</b>	250,04±86,18 (121-464)	258,42±155,75 (117-590)	0,571
<b>Hct (mL/dL)</b>	39,11±7,09 (12,80-50,90)	37,04±6,65 (27,30-45,30)	0,450
<b>İlaç dozu (mg/gün)</b>	75,00±0,00 (75-75)	75,00±0,00 (75-75)	1,000
<b>İlaç süresi (gün)</b>	347,17±730,80 (7-3285)	478,29±802,30 (6-1825)	0,602

**Tablo4.8. Grup 2 'de ilaç değişikliği yapılan veya yapılmayan hastalarda verilerin karşılaştırılması [Ort±SS, (min-maks), n]**

**\*p<0,05: İlaç değişikliği yapılmayan ile karşılaştırıldığında**

Olgular yaş, cinsiyet, DM, hiperlipidemi, sigara, obezite ve NSAİ ilaç kullanım durumuna göre incelendiğinde; her iki grupta ilaç değiştirilmesi ile ilgili korelasyon bulunmadı.

## 5.TARTIŞMA

### ASPIRİN

Aspirin yaklaşık yüzyılı aşkın zamandır vasküler rahatsızlıklara bağlı komplikasyonların önlenmesinde trombosit fonksiyonlarının geri dönüşümsüz inhibisyonunu sağlayarak klinikte antitrombositer tedavinin yapıtaşı olarak kullanılmaktadır. Günümüzde birçok kardiyovasküler hastalıkta antitrombositer tedavide aspirin, klopidogrel veya bu iki ilacın birlikte kullanılmalarına rağmen, aterotrombotik komplikasyonlar sık görülmektedir. Bu nedenle antitrombosit tedavi yetersizliği ve söz konusu ilaçların etkinlikleri araştırma konusu olarak ilgi görmektedir. Ancak halen klinikte aspirin ve/veya klopidogrel cevapsızlığını saptamak için rutin tarama yapılmasını öneren yeterli veri yoktur.

Cevapsızlık, bu iki ilacın herhangi birinin trombosit etkisini inhibe edememesinin laboratuvar testleri ile gösterilmesi, tedavi yetersizliği ise hastalarda antitrombosit tedavi kullanılmasına rağmen olumsuz kardiyovasküler olay görülmesi olarak tarif edilebilir. Genel olarak, in vivo veya in vitro yapılan testlerde trombosit agregasyonunu azaltmasındaki yetersizlik olarak tarif edilebilir (201).

Aspirinin, kardiyovasküler hastalıklarda primer ve sekonder korunmada etkinliği yapılan meta-analizlerde gösterilmiş ve vasküler hastalık hikayesi (akut MI, geçirilmiş MI, inme, GIA v.s) bulunan yüksek riskli durumlarda vasküler olay sıklığını 1/3 oranında ve vasküler ölümleri 1/6 oranında azalttığı belirtilmiştir. Yüksek doz (500–1500 mg), orta doz (160–325 mg) ve düşük doz (75–150 mg) aspirin yaklaşımının değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmaların meta analizinde, yüksek doz aspirin uygulamasının orta ve düşük dozlara üstünlüğü bulunmadığı aksine yüksek dozların gastrointestinal yan etkileri arttırdığı gösterilmiştir (55). Nitekim güncel kılavuzlar kardiyovasküler hastalıkların primer profilaksisinde düşük doz (75–160 mg/gün) aspirin önermektedir (202).

Aspirin cevapsızlığı sıklığı çalışılan popülasyonun büyüklüğüne göre ve kullanılan trombosit fonksiyon testine göre değişmekle beraber % 5.2-60 arasında bildirilmiştir (201,122). Yine başka çalışmalarda, KAH olan ve aspirini 325-1300 mg/gün doz aralığında kullanan hastalarda % 5.5-75'e kadar yükseldiği rapor edilmiştir (203).

Farklı bir başka çalışmada ise 129 inme hastasında aspirin cevapsızlığı ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişki gösterilememesine karşın kadınlarda aspirin cevapsızlığı insidansın daha fazla olduğunu ve artan yaşla paralellik gösterdiğini bildiren çalışmalar da

vardır (122,203,204,205,206). Bizim çalışmamızda her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılığa rastlanılmadı. Grup 1 'de E/K oranı 3/0 Grup 2 'de 5/2 şeklindedir (p=0.489).

Wai-Hong Chen ve ark. nın 2007 yılında yayınladıkları klinik araştırma serisinde KAH olan 468 hastada % 27.4 oranında cevapsızlık saptanmıştır. Cevapsızlık olan hastaların ileri yaş, kadın cinsiyet, renal yetmezlik ve düşük hemoglobin seviyesi olan hastalar olduğuna dikkat çekilmiştir (206). Çalışmamızda belirtilen parametreler ile ilgili anlamlı fark bulunmamıştır.

Kladikasyo intermitanli 100 hastayla yapılan bir başka çalışmada aspirin cevapsızlığının zaman içerisinde değiştiği gösterilmiştir ve cevapsızlık oranının % 60 'lara ulaşabileceği belirtilmiştir (201). Hastaların zaman içindeki takibi tarafımızca yapılamadığından bu konuda çalışmamız kısıtlı kalmıştır.

Roller ve ark. PAH olan hastaların yaklaşık % 40 kadarında PFA-100 yöntemiyle değerlendirilen etkinlik çalışmasında aspirine yetersiz cevap bildirilmişlerdir (207).

İnme geçiren ve yüksek doz aspirin alan (günde 3 kez 500 mg) hastalarda trombosit aktivitesi ölçülerek hastaların 1/3 'ünde aspirin cevapsızlığı tespit edilmiştir. İki yıllık takipte ise cevapsızlık saptanan hastaların % 40 'ında, saptanmayanların % 4.4 'ünde ciddi vasküler inme gözlenmiştir (208).

Bir başka analizde serebrovasküler hastalığı olan hastaların % 37 'sinde aspirine rağmen normal platelet fonksiyonu görülmüştür (207).

Bir alt grup analizi Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışmasında 75-325 mg/gün aspirin alan 976 yüksek riskli hastada, ortalama 4.5 yıllık takip sonrasında, idrardaki 11-dehidrotromboksan B2 konsantrasyonu araştırılmıştır. İdrardaki 11-dehidrotromboksan B2 miktarı en düşük olan grupla kıyaslandığında en yüksek olan grupta ciddi vasküler olay geçirme insidansı daha yüksek bulunmuştur (209).

Stejskal ve ark. yaptığı çalışmada da akut koroner sendromlu hastalarda, sağlıklı gönüllülere göre daha sık aspirin cevapsızlığı gözlenmiş (% 55 'e % 4, p<0,05) ve dört yıllık takip sonrası tekrarlayıcı kardiyovasküler olay oranı, aspirin cevapsızlığı olanlarda % 88, aspirin cevapsızlığı olmayanlarda % 46 (p<0.01) bulunmuştur (210). Aspirin cevapsızlığı oranı ise, tekrarlayıcı kardiyovasküler olay geçiren hastalarda, olay geçirmeyen hastalardan daha fazla bulunmuştur (72 'e karşılık % 8, p<0.01).

Aspirin cevapsızlık mekanizması için 700 hastalık yapılan bir çalışmada cevapsızlığının ADP bağımlı olduğu fakat rezidüel araşidonik asit-indüklenen platelet aktivasyonunun COX-1 ve COX-2'den bağımsız olduğu gösterilmiştir (211).

Pamukçu ve ark.nın yaptığı 2006 yılındaki bir çalışmada aspirin cevapsızlığı akut koroner sendromlu hastalarda majör kardiyovasküler olay (MACE) gelişiminden bağımsız olarak sunulmuştur (212).

Güncel ve yerli yayınlardan, sağlıklı ve 19 yaşından büyük 175 erkeğe 7 gün ve daha fazla 100 mg/gün aspirin verilerek optik trombosit agregometri (ADP ve Araşidonik asit kullanılarak) ile bakılan cevapsızlık çalışmasında aspirin cevapsızlığı % 28, aspirin yarı duyarlılığı % 62 ve aspirin duyarlılığı % 10 olarak saptanmıştır (213).

Aspirin cevapsızlığı üzerine olan 1993 ve 2006 arasındaki klinik çalışmaların hemen hemen tamamı koroner arter hastalığı üzerinedir. Bahsi geçen çalışmalarda da farklı yöntemler ve popülasyonlar kullanılmasına bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (203, 208, 214).

ÇALIŞMA	HASTALIK	HASTA SAYISI	DOZ ARALIĞI (mg/gün)	YÖNTEM	SIKLIK(%)
Grotemeyer ve ark.1993	İnme	180	1500	Trombosit Reaktivite İndeks	33
Helgason ve ark.1994	İnme	306	325	Optik Agregometri	25
Buchanan ve Brister ark.1995	CABG	40	325	Kanama Zamanı	43
Mueller ve ark.1997	PAH	100	100	Tam kan Agregometri	60
Buchanan ve ark.2000	KAH,CABG	289	325	Kanama Zamanı	55
Peters ve ark.2001	Stabl KAH	19	100	PFA-100	63
Macchi ve ark.2002	Stabl KAH	72	160	PFA-100	29
Anderson ve ark.2002	Stabl KAH	129	75-160	PFA-100	37
Christiaens ve ark.2002	Stabl KAH	50	>75	PFA-100	20
Roller ve ark.2002	PAH	31	100	PFA-100	40
Hazard ve	KAH,PKG	50	75-300	PFA-100	52

ark.2002				Optik Agregometri	19-38
Ziegler ve ark.2002	PAH	52	100	PFA-100	10
Eikelboom ve ark.2002	KAH	976	Belirtilmemiş	İdrarda 11-dehidro-TXB <sub>2</sub> Düzeyi	25
Sane ve ark.2002	KKY	88	325	Flow Sitometri Agregometri	57
Macchi ve ark.2002	Stabl KAH	72	160	PFA-100	29
Gum ve ark.2003	Stabl KAH	326	325	PFA-100 Optik Agregometri	9,5 5,5
Anderson ve ark.2003	AMI öyküsü(+)	202	161	PFA-100	35
Wang ve ark.2003	Stabl KAH	422	81-325	Ultegra RPFA	23
Grundmann ve ark.2003	İNme	53	100	PFA-100	34
Cotter ve ark.2004	KAH,Post-MI 6 ay	82	100	TxB <sub>2</sub>	12
Chen ve ark.2004	KAH,Elektif PKG	151	80-325	Ultegra RPFA	19
Malinin ve ark.2004	Risk faktörü(+)	141	325	RPFA LTA(Optik Agregometri)	7 0.7
Alberts ve ark.2004	İNme	129	<162 162-325	PFA-100	56 28
Lee ve ark.2005	Stabl KAH	468	80-325	RPFA	27
Tantry ve ark.2005	KAH	223	325	Optik Agregometri	0.4
Pamukçu ve ark.2005	Stentiçi restenoz	204	Belirtilmemiş	PFA-100	31,3
Hobikoğlu ve ark.2005	AKS ve Stabl KAH	204	Belirtilmemiş	PFA-100	40.3 27
Schwartz ve ark.2005	AMI MI	190 190	81-325 325	Optik Agregometri Optik Agregometri	9 0.5
Cheng ve ark. 2005	KAH	422	80-300	Ultegra RPFA	27
Yılmaz ve ark. 2005	CABG	28	189±100 214±90	PFA-100	29
Marcucci ve ark.2006	AMI	146	100	PFA-100	28
Lev ve ark.	PKG	150	81-325	LTA	13

2006					
Gianetti ve ark.2006	KAH	175	Belirtilmemiş	PFA-100	43
Fuchs ve ark.2006	AKS	208	Belirtilmemiş	PFA-100	Belirtilmemiş
Stejkal ve ark.2006	AKS	103	100	Spontan ve indüklenmiş (katyonik propil galat ile)plt.agregasyonu	55
Pamukçu ve ark.2006	AKS	195	100-300	PFA-100	10.1
Cuisset ve ark.2006	AKS	106	160	Optik Agregometri	24.5
Poston ve ark.2006	KABG(off-pump)	225	325	Tam kan Agregometri İdrarda TXB <sub>2</sub> Düzeyi	20
Ohmori ve ark.2006	SVO,İskemik kalp hastalığı	140	81	Optik Agregometri	25
Chen ve ark.2007	KAH	468	80-325	RPFA	27.4
Malek ve ark. 2007	AKS	91	75	PFA-100	9.9
Pamukçu ve ark.2007	Stabl KAH	234	100-300	PFA-100	22.22
Poulsen ve ark.2007	AMI	297	150	PFA-100	23.5

**TABLO 5. 1 Aspirin için yapılan bazı klinik çalışmalarının özeti (207,215, 216, 217)**

Görüldüğü gibi mevcut çalışmaların sonuçlarına göre aspirin cevapsızlığı sıklığı % 5.2 ile % 75 arasında değişmektedir (115). Bu geniş aralıktan, hasta sayısının yetersiz oluşu, farklı özelliklere sahip (yaş, cinsiyet, etnik köken ve klinik durum) hastalarda çalışılması, hasta ilaç uyumunun net bilinmemesi, aspirin cevapsızlığının değişik tanımlarının yapılması, farklı trombosit fonksiyon testlerinin kullanılmış olması sorumlu tutulabilir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ortaya çıkan % 8.8 aspirin cevapsızlığı, yukarıda sayılan tüm çalışmalarda benzer hasta gruplarındakine paraleldir. Çalışmamızda değerlendirilen hasta grubunun, diğer analizlerdeki grup içi analizlerinde elde edilen değerlerle farkı bulunmamaktadır. Unutulmaması gereken durum, diğer çalışmalarda aspirinin direnç ya da cevapsızlığı koroner arter hastalığına yönelik araştırmalar olmasıdır. Periferik arter hastalığı ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça düşüktür ve mantıklı analiz yapmayı güçleştirmektedir. Aspirin cevapsızlığı oldukça önemli

linik bir sorun olmasına rağmen aspirin cevapsızlığının nedeni halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

## **KLOPIDOGREL**

Alternatif tedavi ürünü klopidogrel'in cevapsızlığı veya başka bir deyişle klopidogrel tedavisine cevap vermeyen hastaların sıklığı da yine aspirine benzer şekilde, klinik kullanım endikasyonları, doz, tedaviye başlama zamanı ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği test yöntemine bağlı olarak % 4-30 aralığında değişmektedir (167).

Koroner girişimin ciddi bir komplikasyonu olan stent trombozunda trombosit aktivitesinin arttığı saptanmıştır ve klopidogrel'e yanıt vermeyen hastalarda stent trombozu daha sık izlenmektedir (218).

Muller ve ark., koroner arter hastalığı nedeniyle elektif girişim yapılan 105 hastada % 5-11 oranında ilaca yanıtızlık ve % 9-26 oranında yanıtta azalma saptamışlardır. Ayrıca, ilaca yanıtız hastalarda subakut stent trombozunun iki kat daha fazla olduğu izlenmiştir (184).

Wenaweser ve ark. nın çalışmalarında ise, farklı bir sonuçla, aspirin cevapsızlığı saptanan hastalarda stent trombozu daha sık gözlenirken, klopidogrel cevapsızlığı olan hastalarla kontrol grubu arasında fark izlenmemiştir. Ancak aspirin ve klopidogrel cevapsızlığının birlikte gözlendiği olgularda stent trombozunun daha sık olduğu saptanmıştır (219).

Matetzky ve ark. nın, ST segment yükselmeli Mİ geçiren ve primer girişim yapılan hastaların bazal ve 6. günde ADP ile uyarılan trombosit agregasyon inhibisyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, klopidogrel'e yanıtı en az olan grupta altı aylık izlem periyodunda % 40 oranında tekrarlayan kardiyovasküler olaylar saptanmıştır (220).

Wiviott ve ark. çalışmasında 5µmol/L ADP ile % 5 cevapsız ve % 9 yarı-cevapsız; 20 µmol/L ADP ile % 11 cevapsız ve % 26 yarı-cevapsız olarak gözlenmiştir (173).

Gurbel ve ark., koroner stent uygulanan hastalarda 300 mg ve 600 mg klopidogrel yükleme dozlarının klopidogrel'e yanıtızlık üzerine etkilerini incelemiştir. Yüksek yükleme dozu (600mg) kullanılan hastalarda ilaca yanıtızlık oranının; başka bir deyişle klopidogrel cevapsızlığının daha düşük olduğu saptanmıştır. (5 µM ADP ile klopidogrel'e yanıtızlık oranları % 8 'e karşılık % 28, 20 µM ADP ile % 8 'e karşılık % 32). Bu çalışmada



yine trombotik riski belirlemede, tedavi sonrası trombosit aktivitesinin klopidogrel cevapsızlığından daha önemli olduğu saptanmıştır (221).

Lev ve ark., ikili antitrombotik tedavi verilen hastalarda, aspirin cevapsızlığı saptanan grupta klopidogrele cevabın da azalmış olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda, her iki ilaca da cevapsızlığı olan hastalarda, perkutan girişim sonrası trombotik komplikasyonların arttığı gösterilmiştir (205).

Gori ve ark. nin prospektif çalışmalarında ise, ilaç kaplı stent takılan 746 hastada hem aspirin, hem de klopidogrele yetersiz yanıt veren hasta oranının çok yüksek olmadığı (% 6) bildirilmiştir. Ancak bu grupta, stent trombozu ve kardiyovasküler ölüm her iki ilaca yeterli yanıt veren ya da sadece birine yetersiz yanıt veren hastalara göre daha sık görülmüştür (222).

Alström ve ark. yaptığı 30 hastalık bir çalışmada flow sitometri, trombelastograf (platelet mapping) ve PFA-100 ile uzun dönem aspirin tedavisi alan hastalarda klopidogrel yükleme sonrası etkinlik bakılarak sonuçta flow sitometri ve platelet mapping yönteminin platelet inhibisyonunu önemini yansıttığını fakat PFA-100 yönteminin yetersiz kaldığını vurgulamışlardır (223). Bu da LTA (Light Transmittance Aggregometry) için altın standart olma özelliğini şüpheye düşürmüştür.

Klopidogrel tedavisine olan cevabın değişkenliği ve tedaviye cevap vermeyen hastalarda tekrarlayan iskemik olayların sıklığı, farklı tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Güncel kılavuzlar koroner stent takılan ancak stent trombozunun ölümcül olabileceği vakalarda (korunmamış sol ana koroner, sol ana koroner bifurkasyonu ya da son açık koroner arterin stentlenmesi vb.) klopidogrele yanıtın çeşitli testlerle değerlendirilmesini önermektedir. Bu testler sonucunda trombosit agregasyon inhibisyonu % 50 'nin altında ise klopidogrelin günlük 75 mg yerine 150 mg kullanılması sınıf IIb endikasyon olarak önerilse de bu uygulamayı destekleyecek yeterli veri yoktur (224).

Klopidogrele yanıtızsızlık yüksek oranda saptanmasına rağmen bu grupta da önemli oranda hastada herhangi bir iskemik olay gözlenmemiştir (199). Ancak özellikle iskemik komplikasyon gelişiminin ölümcül olabileceği hastalarda (sol ana koroner girişimleri, son açık damara girişim vb.) klopidogrele yanıt mevcut testlerle değerlendirilebilir. Devam eden **GRAVITAS** (Gauging Responsiveness With A Verifynow Assay-Impact On Thrombosis And Safety) ve **DANTE** (Dual Antiplatelet Therapy Tailored on the Extent of Platelet Inhibition) gibi çalışmaların sonuçları ile daha iyi bir antitrombotik tedavi stratejisi kurmak

mümkün olacaktır (126).Klopidogrel cevapsızlığı ile ilgili çalışmalar, aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

ÇALIŞMA	HASTALIK	HASTA SAYISI	YÖNTEM	DOZAJ(mg)	CEVAPSIZLIK
Baragan ve ark. 2003	Stent trombozu	16	Flowsitometri VASP-P	150 günlük 500 tiklopedin	% 63.28± 9.56
Matetzky ve ark. 2004	AKS-PKG	60	Optik Agregometri	300 yükleme 75 günlük	% 40-% 6.7
Mobley ve ark. 2004	PKG	50	Optik Agregometri	300 yükleme 75 günlük	Klinik sonuçlarla ilişkisi bulunamadı
Gurbel ve ark. 2005	PKG	192	Optik Agregometri TEG	300 ya da 600 yükleme 75 günlük	% 63±12, % 56±15 4.3±1.3dk,5.9±1.5dk
Gurbel ve ark. 2005	Stent trombozu	20	Optik Agregometri  VASP-P  Flowstometri	75 günlük ±300 yükleme	% 49±4, % 65±3  % 69±5  138±19
Ajzenberg ve ark. 2005	Stent trombozu	10	Shear Testi	300 yükleme 75 günlük	% 40.9±12.2 % 57.4±16.4
Buonamici ve ark. 2007	Stent trombozu	25	Optik Agregometri	600 yükleme 75 günlük	% 8.6

**TABLO 5. 2 Klopidogrel için yapılan bazı klinik çalışmaların özeti (215,225)**

## VERIFYNOW

Antitrombositer etkinliğinin değerlendirilmesinde birçok yöntem ve cihaz kullanılmıştır. Fakat son yıllarda gelişen teknolojik imkanlarla pratik şekilde otomatik cihazlar kullanılabilir. Tedavi sonrası yüksek platelet reaktivitesinin (High post-treatment platelet reactivity, HPPR) kardiyovasküler olaylar için artan risk ile ilişkili önemli rolü olduğunu laboratuvar yöntemiyle bildiren en yeni meta-analiz çalışması, Snoep ve ark.'na aittir (217,226).

Aspirin tedavisi altındaki hastalarda RPR ( Residual Platelet Reactivity) ve kardiyovasküler olayların tekrarlaması arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka meta-analiz çalışmasında aspirin cevapsızlığı RPR olarak kabul edilmiş ve bu oran yaklaşık çeşitli klinik denemelerde % 0-% 50 arasında değiştiği ifade edilmiş ve ortalama prevalansının yaklaşık % 25 olduğu belirtilmiştir (208,209,217,227).

Klopidogrel ile de agregasyon testlerinde yeterli yanıt izlenmesine rağmen bazı hastalarda tedavi sonrası trombosit etkinlikleri halen yüksek kalmaktadır. Bu durumda trombotik riskin asıl belirleyicisi klopidogrelle yanıt değil tedavi sonrası trombosit etkinliğidir (228). Gerek klopidogrel gerekse aspirin için yanıtı belirlemede altın standart ışık geçirgenliği argometrisi testidir. Ancak günlük uygulamada bu test pratik olmadığı için ADP ile uyarılan LTA (Light transmittance aggregometry) yerine VerifyNow cihazı geliştirilmiş ve sonuçları arasında korelasyon anlamlı bulunmuştur (197,229,230).

Price ve ark.nın yaptığı çalışmada, ki bu çalışma HPPR'nin eşik değerinin belirlenmesi konusunda yapılan ilk çalışmadır. Yüksek reaktivite eşik değeri için optimal cut-off değeri PRU  $\geq$  235 (sensitivite % 83,6, spesifite % 68,3) olarak belirlenmiştir (199). LTA ile VerifyNow'un kıyaslandığı bir başka çalışmada LTA ile bakılan platelet inhibisyon oranının  $\leq$  20 olmasının HPPR için cut-off değeri PRU  $\geq$  239 (sensitivite % 76,2, spesifite % 83,6) olduğu belirlenmiştir (231). HPPR, ADP ile indüklenen LTA ve VerifyNow ile bakılarak anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir. Risk sınıflaması ve ilaç tedavisine cevapsızlık değerlendirilmesinde VerifyNow pratik ve önerilen bir cihazdır (231).

Bizim çalışmamızda, yukarıda klopidogrel ile yapılan ve koroner arter hastalığını ilgilendiren analizlere paralel olmakla birlikte, tahminimizin üstünde cevapsızlık oranı ile karşılaştık. Elde edilen % 22,6 cevapsızlık oranı, birçok soruyu akla getirebilmektedir. Hasta standardizasyonu diğer çalışmalara göre optimuma daha yakın olup, hastane içersinde tedavi yaklaşımından dolayı hasta-ilaç uyumsuzluğu minimize edilmiştir. Yine de hasta sayısının azlığı, uzun dönemli sonuçların değerlendirilmemesi, doz arttırılmasına rağmen elde edilebilecek doz-cevap gibi verilerin değerlendirilmemesi, bu çalışmanın zayıf taraflarını oluşturmaktadır. Üretici firmaların periferik arter hastalığında kullanılmasını kuvvetle tavsiye ettiği bu molekül, çok az sayıda yapılan çalışmalarda da ortaya çıktığı gibi nispeten yüksek sayılan cevapsızlık oranları vermiştir. İlaç dozunun yükseltilmesi gibi alternatiflerin cevapsızlık oranını etkilemediği ilgili yayınlarca da desteklenmektedir. Cevapsızlık çalışmasında kullanılan testin güvenilirliği tartışılacak olunursa, yukarıda adı geçen çalışmalardan elde edilen veriler, VerifyNow Sisteminin güvenilirliğini kanıtlayacak sonuçlar sayesinde yeterli cevap bulacaktır.

## **CEVAPSIZLIK DURUMUNDA ALTERNATİF TEDAVİ**

Klinik göstergeler, tiyenopiridin olmayan purinerjik reseptör antagonistlerinin aspirin veya klopidogrel cevapsızlığı olan hastalarda alternatif bir tedavi yaklaşımı olabileceğini

göstermektedir. Bu bulgular ışığında, yeni konservatif tedavi seçenekleri üzerinde durulmalıdır. Bu alternatifler arasında aşağıda tabloda yer alan ilaçlar akılda tutulmalıdır.

İLAC	TİP	KULLANIM	ETKİ	DOZ	PLATELET İNHİBİSYON ORTALAMALARI
<b>Prasugrel (CS-747)</b>	Thienopiridin	Oral	Aktif metabolitin irreversibl bağlanıcısı	60mg yükleme dozu, 15mg idame dozu	~% 70 (<1 saat)
<b>Cangrelor (ARC-669931MX)</b>	ATP analogu-Direkt inhibisyon	Parenteral	Rekabetçi bağlanma	4 µg/kg/dak	~%95 (dakikalar içinde)
<b>AZD-6140</b>	Siklopetil-triazolopirimidin-Direkt inhibisyon	Oral	Rekabetçi bağlanma	180mg/günde iki kez	~% 95 (2-4 saat)
<b>DİĞER</b>					
<b>Silastazol</b>	PDE-3 enzim inhibitörü	Oral	cAMP↑	100mg/günde iki kez	?
<b>Tirofiban</b>	GP IIB/IIIA reseptör inhibitörü	Parenteral	Reseptöre bağlanma	0,4mcg/kg/dk 0,1mcg/kg/dk	?

**Tablo5.3 P2Y12 reseptör antagonistleri ve diğer alternatif ilaçlar (225,233)**

Ayrıca antitrombositer etki gösteren ilaçlardan diğer bir alternatif ilaç ise, fosfodiesteraz 3 enzimi inhibitörü olan silastazoldür. Silastazol restenoz çalışmasında aspirin ve klopidogrel kullanan 705 hasta, başarılı çıplak metal stent uygulanması sonucunda tedaviye silastazol eklenmesi ile restenoz oranının % 36 azaldığı saptanmıştır (232).

Tirofiban, trombosit agregasyonunu önleyen bir glikoprotein (GP) IIB/IIIA reseptör inhibitörüdür. Glikoprotein (GP) IIB/IIIA reseptör blokerleri akut koroner sendrom ve girişimsel kardiyojide kullanılan antiplatelet ajanlardır. GP IIB/IIIA reseptör blokerlerinin türleri 3 geniş grupta yer alır. Bunlar: Glikoprotein (GP) IIB/IIIA reseptörü için monoklonal antikor parçası, abciximab, tirofiban ve eptifibatide gibi intravenöz peptid ve peptid dışı küçük molekül inhibitörleri ve ksemilofiban, orbofiban, sibrofiban ve roksifiban gibi oral GP IIB/IIIA reseptör blokerleridir. Ülkemizde ise sadece tirobifan kullanılmaktadır (233).

## ÖZET SONUÇ

Mikro ya da makrovasküler aterotrombotik olayların önlenmesinde ve tedavisinde güncel yaklaşımların başarısızlığı karşımızda bir problem olarak durmaktadır. Sonuç olarak periferik ve özellikle koroner arter hastalığı dünyada ölüm riskleri arasında birinci sırada yer almaktadır.

Yapılan binlerce çalışma bu soruna neden ve alternatif aramaya çalışsa da klinik sonuçların ortaya çıkardığı oluşum iddia edilen başarıları yansıtmamaktadır. Özellikle ilaç üretici sektörün sponsorluğu ve dolayısıyla gölgesi altında yapılan değerlendirmelerin sonuçlarının orta ve uzun vadede klinik sonuçlarla örtüşmediği açıktır.

Bugün mikro ya da makro arter hastalığının tedavisinde akıla gelen konservatif ilaç tedavileri arasında aspirin ve klopidogrel başı çekmektedir. Aspirin yüzyılı aşkın bir süredir kullanılan ve kullanım profili bakımından geniş yelpazesi bulunan bir ajan olup özellikle yan etkileri ve cevapsızlığı ile ilgili veriler kimi zaman abartılarak yeni ilaçların peşine düşülmüş ve elde edilen moleküllerin mükemmel yakın üstünlükleri lanse edilmiştir. Bunlardan biri de klopidogrel'dir ve 30000 hasta üzerindeki sonuçları bu konuyla ilgili tüm bilimsel analizlerde yer bulmaktadır. Üretici firmaların iddia ettiği üstünlük ve effektivite maalesef klinikte aynı başarıyı yakalayamamış ve cevapsızlık ya da cevapsızlığın varolduğu gerçeği, işte bu klinik gözlemler yüzünden ortaya atılmıştır. Cevapsızlık üzerine de bu çalışmada görüldüğü gibi yüksek hacimli yayınlar ortaya çıkmıştır.

Ortaya çıkan gerçek özet olarak aspirin ve klopidogrel'in bazı insanlarda istenilen düzeyde koruma ve tedavi yapmamasıdır. Cevapsızlık sebeplerini tam olarak ortaya koymak tüm boyutları ile mümkün olmamakla birlikte elde edilen sonuçlar bizim ülkemiz gibi sağlık giderlerine giderek artan masrafların basit yöntemlerle azaltılabileceğine yönelik kuvvetli deliller sunmaktadır. Hangi hastada hangi ilacın verilebileceği gibi basit bir soruyu cevaplamak teknik bir konudur. Teknoloji ilerledikçe teknolojiden faydalanmak, hasta profilini daha iyi analiz eden yaklaşımları kullanmak, geniş kapsamlı çalışmalar yaparak elde edilen verilerin klinik uygulamalarını yapmak yukarıda sorulan sorunun cevabına yaklaştıran önlemlerdir.

## 6.KAYNAKLAR

1. Hansson GK, Nilsson J. Aterosklerozun Patogenezi. In: Dursun AN, editors. Crawford Kardiyoloji. 1. Baskı. İstanbul: Düzey Matbaacılık Ltd. 2003;1.1-1.12.
2. Akçali Y. Vasküler Cerrahi: Arteryel ve Lenfovenöz Hastalıklar, EÜTF yayınları, 1999, No.52, Cilt I, s.70-80.
3. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58: 513-22.
4. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/kitaplar/76.pdf>.
5. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92: 1355-13.
6. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92: 657-71.
7. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91: 2844-50.
8. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Qie E, et al. Atherosclerotic plaque stability-What determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51: 183-94.
9. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet I, et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unrevealing the thread. *Am Heart J* 2008;156: 1065-73.
10. Poole J, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1958;75: 245-52.
11. Ross R, Glomset J.A, Kariya B, Harker LA. A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71: 1207-11.
12. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70: 1753-6.
13. Brown MS, Goldstein JL, A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
14. Breslow JL, Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996; 272: 685-8.

15. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier-selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7: 269-73.
16. Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1993;4: 385-391.
17. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Ying and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol* 1996;16: 831-42.
18. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65 (12 Pt 2) :S140-6.
19. Seifert PS, Hugo F, Hansson GK, Bhakdi S. Prelesional complement activation in experimental atherosclerosis. Terminal C5b-9 complement deposition coincides with cholesterol accumulation in the aortic intima of hypercholesterolemic rabbits. *Lab Invest* 1989; 60:747-54.
20. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991;251:788-91.
21. Quinn MT, Parthasarathy, S. Steinberg, D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82: 5949-53.
22. Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of the arterial wall. *Molec Med Today* 1996; 372-9.
23. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Myata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 8264-8.
24. Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL, editors. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia; Edinburgh: Saunders Elsevier; 2008.
25. Hansson GK. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8: 301-11.
26. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD-40 signalling. *Nature* 1998;394:200-3.

27. F. Montecucco, F. Mach, Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis, *Rheumatology* 2009;48: 11–22.
28. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310: 1137-40.
29. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;97: 1195-1206.
30. Knight CJ. New insights into the pathophysiology of acute coronary occlusion. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl F) :F3-F6.
31. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, Mehran R, Sharma SK, Nemerson Y, Fuster V, Fallon JT. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina: implications for cell mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996; 94: 3090-97.
32. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Regnstrom J, Fuster V. Human monocyte- derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92: 1565-69.
33. Wan der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture- pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 334-44.
34. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet J, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999; 99: 348-53.
35. Kockx MM, De Meyer GR, Buysens N, Knaapen MW, Bult H, Herman AG. Cell composition, replication, and apoptosis in atherosclerotic plaques after 6 months of cholesterol withdrawal. *Circ Res* 1998; 83: 378-87.
36. Newby AC, Zaltsman AB. Fibrous cap formation or destruction- the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 345-60.
37. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82 (suppl II) :II38-II46.
38. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:242-250, 310-8.



39. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
40. Davies MJ. Stability and instability: two face of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;94: 2013-20.
41. Lassila R, Badimon JJ, Vallabhajosula S, Badimon L. Dynamic monitoring of platelet deposition on severely damaged vessel wall in flowing blood: effects of different stenosis on thrombus growth. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 306-15.
42. Davies MJ. The role of plaque pathology in coronary thrombosis. *Clin Cardiol* 1997;20 (Suppl I) :I2-I7.
43. Ruggeri ZM. Thrombocytes in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8: 1127-1234.
44. George JN. Haemostasis and fibrinolysis. IN: Stein JH et al, 5th edn. St Louis: Mosby 1998:534-540. George JN. Trombosit. *Lancet* 2000; 355:1531-1539.
45. Farndale RW, Sixma JJ, Barnes MJ, De Groot PG. The role of collagen in thrombosis and hemostasis. *J Throm Haemost* 2004; 2: 561-573.
46. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased trombosit sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000;31: 591-5.
47. Michelson A, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Trombosit GP IIIa PLA polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000;101:1013-18.
48. Berrin U. Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Anatol J Cardiol* 2006; 6 suppl.1;13-19.
49. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. 1243-79.
50. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH et al. Role of CD39 (NTPDase-1) in thromboregulation, cerebroprotection, and cardioprotection. *Semin Thromb Hemost* 2005;31: 234-246.
51. Christopher P. Martin, Pharm.D.; Robert L. Talbert, Pharm.D., FCCP. Aspirin Resistance: An Evaluation of Current Evidence and Measurement Methods. *Pharmacotherapy*. 2005;25: 942-953.
52. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchrath J, Schror K. Cyclooxygenase-2 in human thrombocytes as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999;353:900.

53. Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality and incidence rates. *J Cardiovasc Risk*. 1999; 6: 63-8.
54. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000. 11-25.
55. Antithrombotic Trialist' Colloboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
56. Jimbo M. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2002;287:314-5.
57. Fried RE. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2002;287:315-6.
58. İslamoğlu F, Posacıoğlu H, Çalkavur İT, Özbaran M, Durmaz İ. Risk stratification for combined carotid and peripheral vascular disease. *T Klin Araştırma* 2001, 19: 42-47.
59. Pulathan Z. Aortailiyak Tıkayıcı Damar Hastalığında Cerrahi Tedavi. Duran E. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. 1.Baskı. İstanbul; Çapa Tıp Kitabevi.2004;53: 757-769.
60. Köksoy C, Aterosklerotik Periferik Arter Hastalıkları, Türkiye Klinikleri *J Gen Surg-Special Topics* 2008;1(3):1-14.
61. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines: *J Hypertension* 25: 1105-1187, 2007.
62. Transatlantic Inter-Society Concensus (TASC) (2000) Management of peripheral arterial disease(PAD), investigation of patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 31(Part 2):S62-72.
63. Merenstein JH. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2002;287(3):314.
64. Bunt TJ, Moore W. Optimal proximal anastomosis/tunnel for axillofemoral grafts. *J Vasc Surg* 1986; 3: 673–676.
65. Taylor LM Jr, Park TC, Edwards JM, Yeager RA, McConnell DC, Moneta GA, Porer JM, McConnell DC, Moneta GA, Porter JM. Acute disruption of polytetrafluoroethylene grafts adjacent to axillary anastomoses: a complication of axillofemoral grafting. *J Vasc Surg* 1994; 20: 520–526.
66. Barlas S. Thromboangitis Obliterans. Duran E. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi 2004; 55: 779-782.

67. Anthony S, Charles MM, Steven FH, Lois S, Julius HJ, Jonathan LH. Femoral Pseudoaneurysm following Nonpenetrating Trauma in a Patient with Aortic Insufficiency. *The American Journal of Medicine* 1985; 78: 719-720.
68. Trubel W, Staudacher M, Wolner E. Aneurysm spurium after iatrogenic arterial puncture- incidence, risk factors and surgical therapy. *Wien Clin Wochenschr* 1993; 105 (5): 139-43.
69. [http://www.medicine.ankara.edu.tr/cerrahi\\_tip/genel\\_cerrahi/files/arteryel\\_anevrizmal\\_ar.pdf](http://www.medicine.ankara.edu.tr/cerrahi_tip/genel_cerrahi/files/arteryel_anevrizmal_ar.pdf)
70. Ö.Karabay, İ.Yürekli, Ü.Açikel, Periferik arter anevrizmaları, *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006, 2(25):57-63.
71. Csara Dzsiniç, Aortic Dissection, *European Manual of Medicine-Vascular Surgery, Part 4. 2: S277- 297.*
72. Erbel R, Alfanso F, Boileau C et al (2001) Diagnosis and management of aortic dissection. Task force report. *Eur Heart J* 22: 1642-1681.
73. Kürüm T, Doğutan H. Koroner Arter Hastalığına Yol Açan Ateroskleroz Dışı Nedenler-Eğitim, *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3: 348-52.
74. Mulliken JB, Cutaneous vascular anomalies. *Semin Vasc Surg* 1993;6-204.
75. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/kitaplar/138.pdf>
76. Tawes RL Jr, Aberdeen E, Waterston DJ, Bonham-Carter RE. Coarctation of the aorta in infants and children: A review of 333 operative cases, including 179 infants. *Circulation* 1969;39-40: 173-184.
77. Çomoğlu S, Güner Y. Early Onset Stroke Due To Fibromuscular Dysplasia in a Child, *Turk J Med Sci* 2006; 36 (4): 251-253.
78. Yenigün C.E, Ata N. Renovasküler Hipertansiyonda Tedavi Seçimi. *Güncel İç Hastalıkları Derg Cilt/Vol 1/Sayı 1/2008(25-31).*
79. Kılıç A ve ark. Psödoksantoma Elastikumlu İki Olgu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007, 17 s269-272.
80. Buka R, Wei H, Sapadian A, Mauch J, Lebwohl M, Rudikoff D. Pseudoxanthoma elasticum and calsinosis cutis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 312-5.
81. Wenstrup R, Zhao H. Heritable disorders of connective tissue with skin changes. *Freedberg IM, Eisen AZ, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Dermatology in general medicine, 6th ed. New York: Mc Graw Hill; 2003. p.1496-507.*

82. Weenink AC, Dijkman G, De Meijer PHEM. Pseudoxantoma elasticum and its complications: two case reports. *Neth J Med* 1996;49: 24-9.
83. Green PH. On a new variety of the femoral artery: With observations. *Lancet* 1832;1: 730-1.
84. Karabay Ö. ve ark. Persistan Siyatik Arter Anevrizmasının Perkütan Endovasküler ve Cerrahi Girişim ile Tedavisi: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Damar Cer Derg* 2008;17(3):134-9.
85. Vohra R, Thomson GJ, Carr HM, Sharma H. Comparison of different vascular prostheses and matrices in relation to endothelial seeding. *Br J Surg* 1991;78: 417-20.
86. Higgins JP, Higgins JA. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *J Epidemiol.* 2003 Jan;13(1):1-14.
87. Novo S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab.* 2002 Mar;4 Suppl 2
88. Albeyoğlu Ş, Filizcan U, Çınar B, Aydoğan H, Göksel O, Şahin V, Sargın M, Eren E. Yaygın aterosklerozisli hastalarda simultane koroner arter bypass ve periferik revaskülarizasyon. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2006;14(4):249-253.
89. Gentile AT, Taylor LM, Moneta GL, Porter JM. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in patients undergoing infrainguinal bypass surgery. *Arch Surg* 1995;130:900-4
90. Thrombosis prevention trial: Randomised trial of low-dose intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351: 233-41.
91. Vane J.R, Botting R.M. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research* 2003;110: 255–258.
92. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessels walls. *N Eng J Med* 1979; 300:1142-1147.
93. Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK. Aspirin resistance: current concepts. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5: 156-63.
94. Patrono C, Collier B, FitzGerald G.A, 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; 126:234–264.

95. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–62.
96. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 563–71.
97. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study: II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1–13.
98. Farrel B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UKTIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044–1054.
99. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569–81.
100. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641–9.
101. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2179–84.
102. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 9. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabcılık; 2000; 3,45: s581-612.
103. Jack H, James ED, Valentine F, et al. Aspirin and Other Platelet- Active Drugs: The relationship Among Dose, Effectiveness and Side Effects. *Chest* 1995, Supplement; 108, 4: 247-257.
104. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–360.
105. Schwartz L, Bourarra M, Lesperance J. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1998; 318: 1714-9.

106. White C, Chitman B, Lassar T, et al. Antiplatelet agents are effective in reducing the immediate complications of PTCA. Results of the ticlopidine multicenter trial (abstract) *Circulation* 1987; 76 (suppl 4): 400.
107. Popma JJ, Weitz J, Bittl JA. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1998; 114(Suppl 5): 728-741.
108. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985; 1: 840–842.
109. Uzan S, Beaufils M, Breart G, et al. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991; 337:1427–1431.
110. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343:619–629.
111. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da Preeclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 39–47.
112. Askie L, Duley L, Henderson-Smart D, Stewart L, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369:1791–1798.
113. Berkane N, Hertig A, Rondeau E, Uzan S. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2008, 20: 107–109.
114. Castinuovo AD, de Gaetano D, Donati MB, Iacoviello L. Trombosit glycoprotein receptor IIIa polymorphism PLA1/PLA2 and coronary risk: a meta-analysis *Thromb Haemost* 2001;85: 626-33.
115. Hankey G, Eikelboom J. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;9510:606-17.
116. Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 456-465.
117. Hart RG, Leonard AD, Talbert RL, et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy* 2003;23: 579–84 40.
118. Dippel DWJ, van Kooten F, Leebeek FWG, et al. What is the lowest dose of aspirin for maximum suppression of in-vivo thromboxane production after a transient ischaemic attack or ischaemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2004;17: 296–302.

119. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998; 135: 170-8.
120. Atilla B, Osman K, Mustafa S ve ark. Aspirin Cevapsızlığı (derleme). *MN Kardiyoloji* 2005; 12: 300-304.
121. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003;1: 1710–13.
122. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88: 230-5.
123. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel. Efficacy, safety and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;2: 1980–87.
124. John WE, Jack H, Jeffrey IW, et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-1655.
125. Malinin A, Spergling M, Muhlestein B, Steinhubl S, Serebruany V. Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15: 295–301.
126. Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1:mechanisms and clinical measurements. *Nature Reviews Cardiology* 6, 273-282.
127. Lepantalo A, Individual Variation in In Vitro Efficacy of Antiplatelet Medication, Aspirin and Clopidogrel, Academic Dissertation, Helsinki 2007.
128. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, Defranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95: 973– 975.
129. Hankey GJ, Eikelboom J. Aspirin resistance. *Br Med J* 2004;328:477-9.
130. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H. Aspirin non responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2003; 108: 37-42.
131. Fitzgerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 2003; 361:542-4.
132. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Trombosits* 2002;13: 37-40.
133. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N. Prevalance of aspirin resistance in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2005; 42: 99-103.

134. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 13-7.
135. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 49-56.
136. Cipollone F, Rocca B. Cyclooxygenase 2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 246-55.
137. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000;102:1007-13.
138. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase-1: effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73(1):122-30.
139. Szczeklik A, Sanak M, Undas A. Trombosit glikoprotein IIIa pI(a) polymorphism and effects of aspirin on thrombin generation. *Circulation* 2001;13:103:33-4.
140. Schror K. Antiplatelet drugs: a comparative review. *Drugs* 1995; 50: 7- 28.
141. [http://www.thd.org.tr/doc/kurs\\_pdf/2007thtk\\_07.pdf](http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk_07.pdf)
142. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107: 32-7.
143. Pollack CV Jr. Utility of platelet ADP receptor antagonism in the emergency department: a review. *J Emerg Med* 2003;24: 45-54.
144. Herbert JM, Tissiner A, Defreyn G et al. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1171- 1179.
145. Gachet C, Stierle A, Cazenave JP et al. The thienopyridine PCR4099 selectively inhibits ADP induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoprotein IIb- IIIa complex in rat and in man. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 229- 238.
146. Roald HE, Barstad RM, Kierulf P et al. Clopidogrel a platelet inhibitor which inhibits thrombogenesis in non- anticoagulated human blood independently of the blood flow conditions. *Thromb Haemost* 1994; 71: 655- 662.



147. Caplain H, Kieffer G, Thiercelin JF et al. Tolerance and clinical pharmacology of repeated administration of clopidogrel a new antiplatelet agent, at three dose levels in normal healthy volunteers. *Thromb Haemast* 1989; 62: 410.
148. Boneu B, Destelle G. Platelet antiaggregating activity and tolerance of clopidogrel in atherosclerotic patients. *Thromb Haemost* 1996; 76: 939- 943.
149. Forbes CD, Belch JJF, Bridges AB et al. Pharmacodynamic compatibility of clopidogrel with atenolol and nifedipine co-medication in patients with atherosclerotic disease. *Eur Heart* 1996; 17: 160.
150. Mc Even J, Strauch G, Perles P et al. Clopidogrel bioavailability is unaffected by food or antacids. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 856.
151. Mark A Creager. Results of CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vascular Medicine* 1998; 3: 257- 260.
152. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Eng J Med* 2000;342:1773-1777.
153. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. for CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706- 1717.
154. Mayr FB, Gilma B. Current developments in anti-platelet therapy. *Wien Med Wochenschr* 2006;156(17-18):472-480.
155. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
156. Creager MA. Results of CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vascular Medicine* 1998; 3: 257- 260.
157. Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.
158. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

159. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. *Lancet* 2001;358:527-33.
160. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1366-74.
161. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. CLARITY-TIMI 28 Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89
162. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005;366:1607-21.
163. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. *JAMA* 2002;288:2411-20.
164. Diener et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-37.
165. ACTIVE Investigators, Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W) : a randomised controlled trial. *Commentary Lancet* 2006, vol. 367, n°9526, [Note(s): 1877-1878,1903-1912 [12 p.]] (33 ref.)
166. Pfisterer ME, Kaiser CA, Bader F, Brunner-La Rocca HP, Bonetti PO, Buser PT. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective

randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. Program and abstracts from the American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session; March 11-14, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 422-11.

167. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27: 647-54.

168. Pregowski J, Witkowski A, Sitkiewicz D. Significance of aspirin and clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5: 135-40.

169. Güray ve ark. Klopidoğrel cevapsızlığı. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 231-7

170. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998; 135: 170-8.

171. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 175-80.

172. Horstrup K, Jablonka B, Honig-Liedl P, Just M, Kochsiek K, Walter U. Phosphorylation of focal adhesion vasodilator-stimulated phosphoprotein at Ser157 in intact human platelets correlates with fibrinogen receptor inhibition. *Eur J Biochem* 1994; 225: 21-7.

173. Wiviott S.D., Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-7.

174. Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, Huber K. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007; 97: 385-93.

175. Heptinstall S. Variable therapeutic effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 539-41.

176. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110: 1916-9.

177. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 2560-4.

178. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction

in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-106.

179. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-8.

180. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-50.

181. Transon C, Leemann T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 209-15.

182. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 343-70.

183. Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, Kirchner G, Sewing KF, Kollman PA, et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1369-78.

184. Muller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2003; 108: 2195-7.

185. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 1335-8.

186. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al . Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2051-7.

187. Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, Mocz A, Joost A, Schomig A, et al. Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients

receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004; 25: 1898-902.

188. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, et al; CHARISMA Investigators. Lack of Evidence of a Clopidogrel and Statin Interaction in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 291-5.

189. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.

190. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-9.

191. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1557-63.

192. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1895-900.

193. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17.

194. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.

195. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-71.

196. WHO Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997; 98-1.

197. Paniccia R, Antonucci E, Gori AM, Marcucci R, Giglioli C, Antonucci D, Gensini GF, Abbate R, Prisco D. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. *J Thromb Haemost* 2007;5: 1839-1847.

198. Rossella Marcucci, MD, Cardiovascular Death and Nonfatal Myocardial Infarction in Acute Coronary Syndrome Patients Receiving Coronary Stenting Are Predicted by Residual Platelet Reactivity to ADP Detected by a Point-of-Care Assay: A 12-Month Follow-Up. *Circulation* 2009;119:237-242.
199. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992-1000.
200. Thomas Cuisset, MD, Relation of Low Response to Clopidogrel Assessed With Point-of-Care Assay to Periprocedural Myonecrosis in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting for Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 2008;101:1700–1703.
201. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al. Variable thrombocyte response to low dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997;78: 1003-7.
202. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA: AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases (AHA Scientific Statement). *Circulation* 2002;106:388–391.
203. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Part 4. Effect of aspirin. *Atherosclerosis* 1978; 31: 169-75.
204. Bornstein NM, Karepov VG, Aronovich BD, Gorbulev AY, Treves TA, Korcyn AD. Failure of aspirin treatment after stroke. *Stroke* 1994;25: 275-7.
205. Lev et al. Low Response to Clopidogrel in Aspirin Resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 27-33.
206. Wai-Hong Chen et al. Aspirin Resistance and Adverse Clinical Events in Patients with Coronary Artery Disease. *The American Journal of Medicine* 2007;120:631-635.
207. Pamukçu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function test, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:213-22.

208. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt JW. Two year follow-up of aspirin responders and aspirin non-responders. A pilot study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71: 397–403.
209. Eikelboom JW, Hirsh J, White JJ, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at risk of high for cardiovascular event. *Circulation* 2002;105:1650–55.
210. D. Stejskal J. Vaclavík, B. Lacnak, J. Proskova. Aspirin resistance measured by cationic propyl gallate platelet aggregometry and recurrent cardiovascular events during 4 years of follow-up *European Journal of Internal Medicine* 2006;17: 349–354.
211. Frelinger AL, Furman ML, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, Michelson AD. Residual Arachidonic Acid-Induced Platelet Activation via an Adenosine Diphosphate-Dependent but Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2-Independent Pathway: A 700-Patient Study of Aspirin Resistance. *Circulation* 2006;113;2888-2896.
212. Pamukçu et al. 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* 2006;22: 103-110.
213. Cansu et al. Aspirin resistance frequency in healthy males. *Turk J Hematol* 2008; 25: 83-6.
214. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA et al.(1994) Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 25: 2331-2336.
215. Maree AO and Fitzgerald DJ. Variable Platelet Response to Aspirin and Clopidogrel in Atherothrombotic Disease. *Circulation* 2007;115:2196-2207.
216. Dalen JE. *The American Journal of Medicine*. Jan 2007;Vol 120, No:1-4.
217. Sofi F. et al. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events — A meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 128 (2008) 166-171.
218. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 295-302

219. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1748-52.
220. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.
221. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1392-6.
222. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G, Paniccia R, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 734-9.
223. Alström U. et al. The platelet inhibiting effect of a clopidogrel bolus dose in patients on long-term acetylsalicylic acid treatment. *Thrombosis Research*(2007) 120,353-359.
224. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III et al. 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 the 2001). *Circulation* 2006; 113: e166-286.
225. Gurbel PA, Tantry US. Aspirin and Clopidogrel Resistance: Consideration and Management. *J Interven Cardiol* 2006;19:439-448.
226. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–231.
227. Hovens MMC, Snoep JD, Eikelboom JCJ, Van der Bom JG, Mertens BJA, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153;175-81.
228. Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res* 2005; 115: 89-94.
229. Malinin A. et al. Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12 rapid analyzer: The VERify Thrombosis risk ASsessment (VERITAS) study. *Thromb Res* 2007;119(3) 277-84.



230. Jakubovski JA, Payne CD, Li YG et al. The use of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y12 inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Thromb Haemost* 2008;99 :409-15.
231. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/29/17/2186.full.pdf>
232. Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZM, et al; Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112: 2826-32.
233. N.Açıköz ve ark. Tirofiban tedavisi sonrası gelişen trombositopeni olgusu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 17 (1) 55-57 (2010).

## 7.ÖZET

Aterosklerozun konservatif tedavisinde antitrombositler ilaçlar vazgeçilmez ajanlardır. Günümüzde yapılan çalışmalar ışığında mükemmel yakın klinik sonuçlar ortaya çıktığı rapor edildiği halde, hastalarda ortaya çıkan ikincil kardiyovasküler olaylar bu ajanlara karşı bir cevapsızlığın olabileceği ihtimalini doğurmuştur. Birçoğu, koroner arter hastalığı üzerine yapılan bu cevapsızlık araştırmaları, periferik arter hastalığında da cevapsızlık ihtimalini gündeme getirmekle birlikte periferik arter hastalığını ilgilendiren anti-trombositler cevapsızlığı konusu çok az çalışılmıştır. Bizim amacımız, bu konuda bir prospektif çalışma yaparak konunun kapsamlı bir açıklığa kavuşması için ışık tutmaktır.

Bu amaçla, 15/11/2009-15/11/2010 tarihleri arasında periferik damar hastalığı nedeniyle kliniğimize başvuran 65 hasta imzalı onamı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar aspirin ve ya klopidogrel kullanan hastalar ile etkilenen arter lokalizasyonuna ve uygulanan ya da uygulanacak olan cerrahi ya / ya da invaziv girişim ve/veya medikal tedavi yaklaşımına göre de sınıflandırılmıştır. Hastalardan alınan kan numuneleri VerifyNow cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir. Cihazda ölçülen parametreler aspirin için ARU, klopidogrel için PRU, base ve inhibisyon yüzdesi şeklinde raporlanmıştır. Parametrelerin istatistiksel analizi için Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri kullanılmıştır.

65 hastanın 34 'ü aspirin 31 'i klopidogrel kullanmaktaydı. Hastalarda aspirin kullanan grupta E/K:27/7, klopidogrel kullanan grupta E/K:25/6 idi. Ortalama yaş aspirin kullanan grupta 57,94±14,94 iken klopidogrel kullanan grupta 59,16±12,57 idi. Hastaların etkilenen arter lokalizasyonları ve uygulanan tedavi yaklaşımı arasında anlamlı fark bulunamazken, platelet ortalamalarının, ilaç değişikliği yapılan hasta grubunda ilaç değişikliği yapılmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0,019) Aspirin kullanan hasta grubunda cevapsızlık % 8,8 , klopidogrel kullanan hasta grubunda cevapsızlık ise % 22,6 oranında tespit edilmiştir.

Sonuç olarak aspirin ve klopidogrel arasındaki cevapsızlık oranının anlamlı farklılığının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Tüm teknolojik gelişmelere rağmen aspirin günümüzde hala maliyeti düşük, etkinliği büyük olan yegane ilaçtır. Bu etkinliği göstermek için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

## 8.EKLER

### KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	PINARBAŞI MAHALLESİ ARDAHAN SOKAK NO:25 KEÇİÖREN /ANKARA
TELEFON	0312 356 90 31-0312 356 90 00 / 2054-1146
FAKS	0312 356 90 31
E-POSTA	keahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Periferik Arter Hastalığında Asetil Salisilik Asit ve Klopidoğrel Cevapsızlığı		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.V. Yıldırım İMREN		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp ve Damar Cerrahisi		
	KOORDİNATORUN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATORUN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi B Blok 2.Kat Beşevler-Ankara		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
FAZ 2		<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
BE/BY		<input type="checkbox"/>		
DiĞER		<input checked="" type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz:Gözlemsel				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Belge Adı		Tarih	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
SIGORTA	<input type="checkbox"/>			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ILAN	<input type="checkbox"/>			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DİĞER	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2009/11-İCS	Tarih:11.11.2009
	Doç.Dr.V.Yıldırım İMREN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına / bulunduğuna ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Uz.Dr. K.Okhan AKIN	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Uz.Dr.K.Okhan AKIN-BAŞ.	Biyokimya	K.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.H.Ekmel OLCAY BAŞ.YRD.	Farmakoloji	R.S.H.M.B.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Deniz ERBAŞ-ÜYE	Fizyoloji	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Meral TUNÇBİLEK-ÜYE	Farmasötik Kimya	A.Ü.E.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mustafa NİLHAN-ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Serap ŞAHİNOĞLU-ÜYE	Deontolog	A.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Mehmet Fatih TAŞAR-ÜYE	Eğitim	G.Ü.E.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Ayşe Serap KARADAĞ-ÜYE	Cildiye	K.E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Şamil HIZLI-ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	K.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr.Baran ACAR-ÜYE	K.B.B.	K.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz.Neriman BULUT-ÜYE		K.E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Nazmiye DOĞAN-ÜYE	Hukuk	R.S.H.M.B.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Dr.Fersin KESKİN-ÜYE	İstatistik	H.Ü.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

## **9.ÖZGEÇMİŞ**

**Adı:** Elif

**Soyadı:** COŞKUN

**Doğum Tarihi Ve Yeri:** Trabzon – 13.07.1979

### **Eğitim Durumu:**

İlkokul: Dumlupınar İlköğretim Okulu/Trabzon (1985-1990)

Ortaokul: Kanuni İlköğretim Okulu/Trabzon (1990-1993)

Lise: Affan Kitapçioğlu Lisesi/Trabzon (1993-1996)

Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi/Samsun (1997-2003)

Doktora: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi/Ankara (2004-....)

**Yabancı Dili:** İngilizce

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği

Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği

### **Bilimsel Etkinlikler:**

05-06 Mayıs 2006 Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği Ven Hastalıkları Ankara Günleri/1.Toplantı

01-05 Kasım 2006 Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 9.Ulusal Kongresi

01 Aralık 2006 Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Antitrombotik Yaklaşımlar Sempozyumu

01-04 Ekim 2007 Gazi Üniversitesi Pediatrik Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahi Günleri

31 Ekim-01 Kasım 2007 Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği Ven Hastalıkları Ankara Günleri/2.Toplantı

17-18 Nisan 2008 Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Telenjektazik ve Retiküler Varislerin Transdermal Tedavisi

15-19 Mayıs 2009 XIV. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi

01-04 Ekim 2009 Gaziantep Üniv. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği Güncel Konular Sempozyumu

09-13 Şubat 2010 World Symposium of Cardiovascular Diseases

**YAYINLAR:**

1. Grbolar A, Qaradaghi L, Imren Y, Tasoglu I, Coskun E, Avcı T. Bronchopericardial fistula, an unusual complication of oxytetracycline sclerosis therapy. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7:280-281.
2. Grbolar A, Qaradaghi L, Erener E, Tümer NB, Coşkun E, Oktar GL, Arslan M. Çalışan Kalpte Aort Cerrahisinin Kapılarını Açmak. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(1):110-4