

163864

**T.C.  
OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ESKİŞEHİR BÖLGESİNDE  
SAĞLIKLI ERKEKLERDEKİ  
ASPİRİN REZİSTANSI SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Döndü ÜSKÜDAR**

**ESKİŞEHİR 2005**

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR.....	47
ÖZET.....	51
KAYNAKLAR.....	53

## KISALTMALAR

<b>5-HPETE</b>	5-hidroperoksieikozatetraenoik asit
<b>5-HT</b>	5-hidroksitriptofan
<b>AA</b>	Araşidonik asit
<b>ADP</b>	Adenosine difosfat
<b>ASA</b>	Asetil salisilik asit
<b>ATP</b>	Adenosine trifosfat
<b>Ca</b>	Kalsiyum
<b>COX-1</b>	Siklooksijenaz 1
<b>COX-2</b>	Siklooksijenaz 2
<b>GpIIb-IIIa</b>	Glikoprotein IIb-IIIa
<b>Hb</b>	Hemoglobin
<b>HbA1c</b>	Hemoglobin A1c
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>IL-1</b>	İnterlökin-1
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>M</b>	molar
<b>mg/kg</b>	miligram/kilogram
<b>µl</b>	mikrolitre
<b>NSAİİ</b>	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
<b>OH</b>	Hidroksil

<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>PGF<sub>2α</sub></b>	Prostaglandin F <sub>2 α</sub>
<b>PGG<sub>2</sub></b>	Prostaglandin G <sub>2</sub>
<b>PGH<sub>2</sub></b>	Prostaglandin H <sub>2</sub>
<b>PLT</b>	Platelet
<b>PPP</b>	Trombositten fakir plazma
<b>PRP</b>	Trombositten zengin plazma
<b>SD</b>	Standart deviasyon
<b>Sedim</b>	Sedimentasyon
<b>TxA<sub>2</sub></b>	Tromboksan A <sub>2</sub>
<b>vWF</b>	von Willebrand faktör

# GİRİŞ VE AMAÇ

Asetil salisilik asit (ASA) ilk olarak 1838'de İtalya'da bulunmuştur. Endüstriyel alanda kullanımı ise 1859 yılında başlamıştır. Asetil salisilk asitin analjezik antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri yüzlerce yıldır bilinmektedir. Ancak siklooksijenaz (COX-1) enziminin inaktivasyonu ve irrversibil asetilasyonu ile trombosit agregasyonunu inhibe ettiği sadece son 50 yıldır bilinmektedir. COX-1 enziminin trombositlerde irrversibil inhibisyonu güçlü bir vazokonstrüksiyon ve trombosit agregasyon indükleyicisi olan tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)'nin araşidonik asitten oluşumunu engeller. 100 mg'lık tek doz ASA, trombositin ömrü boyunca TxA<sub>2</sub> oluşumunu engeller. Trombosit aktivasyonunu inhibe ettiği dozlarda endotel hücre prostaglandin sentezini özellikle güçlü bir vazodilatatör olan prostasiklin I<sub>2</sub> sentezini inhibe etmez.

Bu bulgular iskemik stroke ve akut miyokard infarktüsü gibi trombotik olayları önlemede ASA'nın antitrombotik etkisinden faydalanmak için klinik araştırmalar yapılmasına yol açmıştır. ASA trombotik aterosklerotik olayların primer ve sekonder önlenmesinde oldukça etkilidir ancak günlük ASA tedavisine karşın trombotik atak geçiren hastalar mevcuttur. Bunun yanında ASA tedavisi sonrasında trombosit agregasyonunu inceleyen çalışmalarda antitrombotik etkisinde farklılıklar saptanmıştır.

ASA'ya karşı azalmış yanıt ASA rezistansı olarak adlandırılır ve ASA rezistansı olan hastalar için standart tanı kriterleri yoktur. Ancak trombosit agregasyon yöntemi ile rezistans gösterilebilir. ASA rezistansı, ASA'nın standart kullanımındaki antitrombotik dozlarında %10-40 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir.

Bu alışmada Eskişehir bölgesindeki, sağlıklı erkeklerde ASA rezistansı sıklığının trombosit agregometri yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.



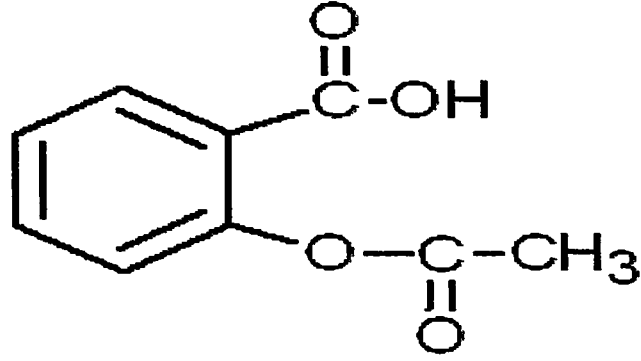
# GENEL BİLGİLER

## 1.ASETİL SALİSİLİK ASİT

### 1.1. TARİHÇESİ

Aspirin potent antiplatelet etkisi olan nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçtır. 1763 yılında İngiliz rahip Edmund Stone söğüt ağacı kabuğunun ateşe iyi gelen etkisini gözlemesi ile ASA'nın keşfine öncülük etmiştir (1). 1828 yılında Alman Buchner Münich Farmakoloji Enstitüsünde aktif glikozid salisilini izole etmiş, 1829'da ise Fransız Leroux ilk kez saf salisilini izole etmiş ve antipiretik etkisini belirlemiştir. 1838'de söğüt ağacının kabuğundan elde edilen glycoside salisinden salisilk asit identifiye edilmiştir. Asetil salisilik asit (Resim 1) ise ilk defa 1853'de Von Gerhardt tarafından salisilik asit ve asetik asit karıştırılarak sentezlenmiştir (1,2,3).

1860'da Kolbe ve öğrencileri kimyasal sentezini gerçekleştirmiş ve 1874'de ilk fabrika kurulmuştur. 1899'da Bayer şirketi tarafından "Aspirin" ticari ismi ile patenti alınmıştır. Başlangıçta analjezik ve antipiretik olarak kullanılmış, antiinflamatuvar etkilerine ise 1971 yılında farkına varılmıştır. Aspirinin etki mekanizması (prostaglandin sentez inhibisyonu) Sir John Vane tarafından açıklanmış ve 1982 yılında Nobel ödülü almıştır (1,2,3).



Resim 1: Asetil salisilik asit

## 1.2 ETKİ MEKANİZMASI

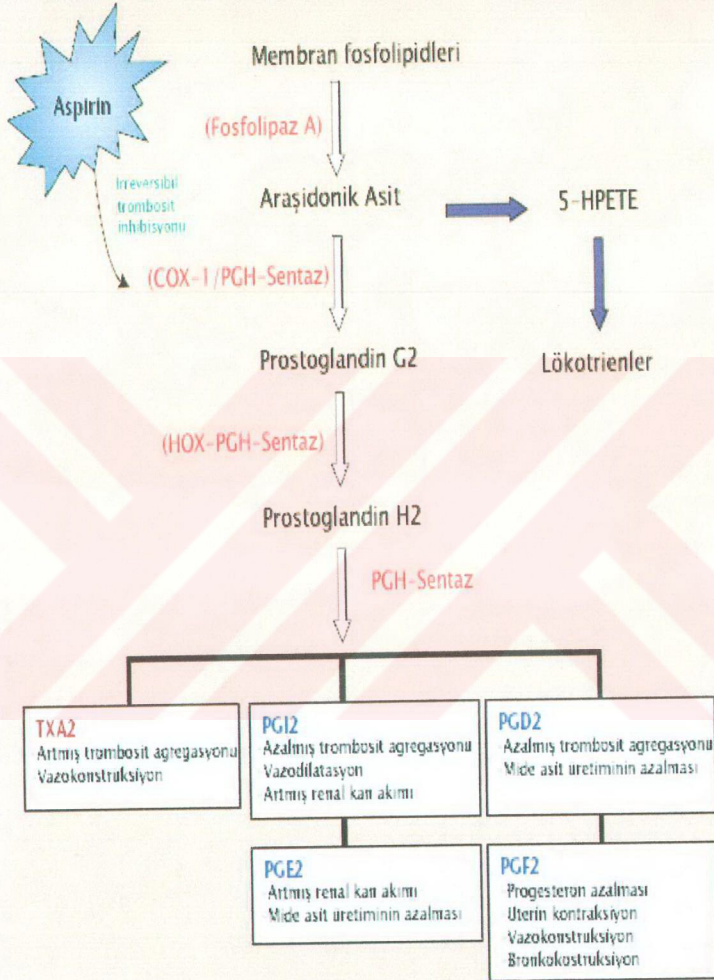
### Araşidonik Asit Metabolizması

1971 yılına kadar salisilatların etki mekanizmaları konusunda belirli bir hipotez yoktu. Analjezik etkisinin periferik analjezi şeklinde olduğu, antipiretik etkisinin santral olduğu anlaşılmıştı. Trombosit agregasyonunun bloke edici etkisini su ve tuz tutucu etkisini, mide üzerindeki irritasyon etkisini o güne kadar açıklamak mümkün olmamıştı. 1971 yılında Dr. John Vane doku zedelenmesinde prostaglandinlerin rolü yanında, radyoaktif işaretli araşidonik asit kullanarak, ASA ve benzeri ilaçların prostaglandin E<sub>2</sub> ve F<sub>2a</sub> biyosentezini inhibe ettiğini gösterdiler. Aspirin analjezik, antipiretik ve antiagregan etkilerini temel olarak santral ve periferik dokularda prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterir. Prostaglandin sentezi fosfolipidlerden başlar. Fosfolipidlerden ilk önce araşidonik asit



oluşur. Araşidonik asit, lipooksijenaz yoluyla 5-hidroperoksiieikozatetraenoik asit (5-HPETE)'e ve siklooksijenaz yoluyla PGG<sub>2</sub>'ye dönüşür (Resim 2). 5-HPETE ise daha sonra lökotrienlere çevrilir. PGG<sub>2</sub> ise prostasiklin, prostaglandin ve tromboksana dönüşür. Lökotrienler, tromboksanlar, lipoksinler ve prostaglandinler lokal hormonlardır. Bunların yarı ömürleri kısadır. Tromboksan A<sub>2</sub> trombositler tarafından sentez edilir. Tromboksan A<sub>2</sub> reseptörü bir G proteinine kenetlenmiş tipik bir serpantin reseptörüdür. Tromboksan B<sub>2</sub> temel olarak tromboksan A<sub>2</sub> 'nin metabolitidir. Damar yatağında bir hasar sonrası trombositler tarafından tromboksan A<sub>2</sub> salgılanır. Prostasiklin ise trombosit agregasyonunu inhibe eder (4).

Aspirinin yıllardır kollagen yada ADP gibi uyarılara yanıt olarak meydana gelen, trombosit agregasyonunu ve agregate olan trombositlerden düz kas kasılmasını sağlayan prostaglandin F<sub>2α</sub> salınımını engellediği bilinmektedir. Trombositlerden, agregasyon sonrası salınan lizozomal bir enzim olan fosfolipaz A<sub>2</sub> ile prostaglandinler açığa çıkar. Bu enzim trombositlerin membran fosfolipidlerinden araşidonik asiti serbeşleştirir ve prostaglandin sentezini başlatır. Aspirinin fosfolipaz üzerindeki inhibitör etkisi antiagregan özelliğini açıklar (2).



Resim 2: Araşidonik asit metabolizması ve aspirin (18).

## Siklooksijenaz Enzimi

Siklooksijenaz, COX-1 ve COX-2 olarak bilinen iki izoforma sahiptir. COX-1 pek çok dokunun yapısında mevcuttur ve özellikle mide mukozası, trombositler, endotel ve böbreklerde hücre koruyucu fizyolojik prostaglandinlerin yapımından sorumludur. COX-1 araziidonik asitten kararsız bir ara ürün olan PGH<sub>2</sub> oluşumunu katalizler, tromboksan sentaz ise PGH<sub>2</sub>'den kuvvetli bir vazokonstrüktör ve trombosit agregasyon indükleyicisi olan tromboksan A<sub>2</sub> oluşumunu sağlar. COX-2 ise temel olarak mitojenler, sitokinler ve endotoksinler tarafından uyarılan ve inflamatuvar etkili prostaglandinlerin sentezinden sorumlu olan enzimdir. COX-2 indüklenabilir bir enzimdir. ASA yapısal form olan COX-1'e, COX-2'ye oranla 150-200 kat daha fazla afinite gösterir. Bu durum ASA'nın antitrombotik etkisinin (COX-1) ve antiinflamatuvar etkisinin (COX-2) neden farklı dozlarda ortaya çıktığını açıklar (5).

ASA trombosit siklooksijenazını daha fazla inhibe eder. ASA'nın trombosit siklooksijenazını damar endotelindeki prostasiklin sentezini yapan siklooksijenaza göre daha fazla inhibe etmesinde 2 olayın rol oynadığı ileri sürülmüştür.

**1.** Trombositlerden farklı olarak, damar endotel hücresinde çekirdek bulunduğundan orada inhibe edilen enzimin yerine yeni enzim sentez edilir. Bundan dolayı endoteldeki inhibisyon reversibildir.

2. Oral alınan ASA karaciğerden geçerken hızlı bir şekilde asetil grubunu kaybedip salisilata dönüşür. İlk geçiş eliminasyonuna uğrar. Trombositler portal kandaki yüksek konsantrasyonlu ASA'ya maruz kaldıklarından onların siklooksijenazı düşük konsantrasyonda ASA'ya maruz kalan endotel hücrelerindeki göre çok daha fazla asetillenip inhibe edilir (4).

## Trombüs Oluşumu

Damar duvarı hasar gördüğünde dolaşan trombositler buraya yapışır ve agregre olur bu da hemorajiyi önler. Trombosit ve damar duvarı arasındaki bu etkileşim kolay gösterilebilir (2).

Trombositler kandaki en küçük hücrelerdir ve kemik iliğinde megakaryositlerden oluşur. Yarı ömrü 8-11 gündür ve normal şartlarda birbirlerine ya da diğer kan hücrelerine yapışmazlar. Mitokondri, kompleks bir mikrotübül sistemi ve 3 tip granül içerirler.

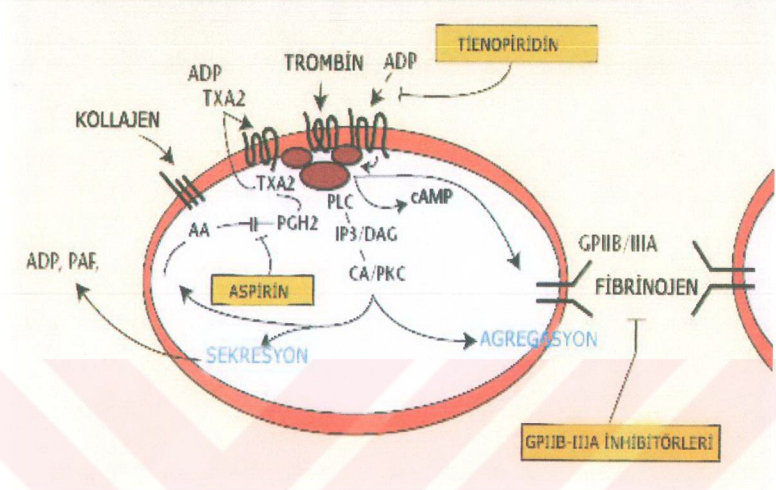
Bu granüller;

1. **Alfa granüller:** Fibronektin, VWF, trombospondin, fibrinojen, trombosit faktör 4,5,8, çeşitli büyüme faktörleri içerir.
2. **Dens granüller:** 5-HT , ADP, ATP ve Ca içerir.
3. **Lizozomlar:** Hidrolaz enzimi içerir (2).

Arteriyel trombüs damar duvar hasarı ya da lokal kan akımının bozulduğu durumlarda meydana gelir. Trombositler hem kendi salgıladıkları hem de endotel hücreleri tarafından salgılanan vWF isminde spesifik bir adezyon proteini ile subendotelin bağ dokusuna adeze olur. Bu adezyon proteini hem trombositlere hem de subendotelyal kollagene bağlanarak bir köprü meydana getirir. Trombositler suni yüzeylere ya da invitro kollagene farklı mekanizma ve yollarla adeze olabilir. Prostaglandin trombositin subendotele adezyonunu inhibe ederken kollagene adezyonunu engelleyemez (2).

Trombositlerin adezyon ve agregasyonuna etki eden bir başka kimyasal faktör ise özellikle eritrositlerden salınan ADP'dir (Resim 3). Trombositler tam kanda, özellikle eritrositin lizise uğradığı durumlarda trombositten zengin plazmaya göre daha hızlı adezyona ve agregasyona uğrarlar. Serbest ADP kanda trombositleri aktive edecek kadar yüksek konsantrasyonda bulunur ( $10^{-7}$ - $10^{-6}$  M). Adezyona uğrayan trombositlerden ADP ve 5-HT salınır ve tromboxan A2 oluşur. Bu da akım halindeki kandan trombositlerin bağ dokusuna adezyonunu sağlar ve trombosit agregasyonu sağlar (2).

Trombositlerin kollagene adezyonu membran glikoprotein Ia ve Ib , subendotelyal yüzeydeki vWF ve fibronektin gibi adezyon proteinleri ile meydana gelir (6).



Resim 3: Trombosit aktivasyonu (18)

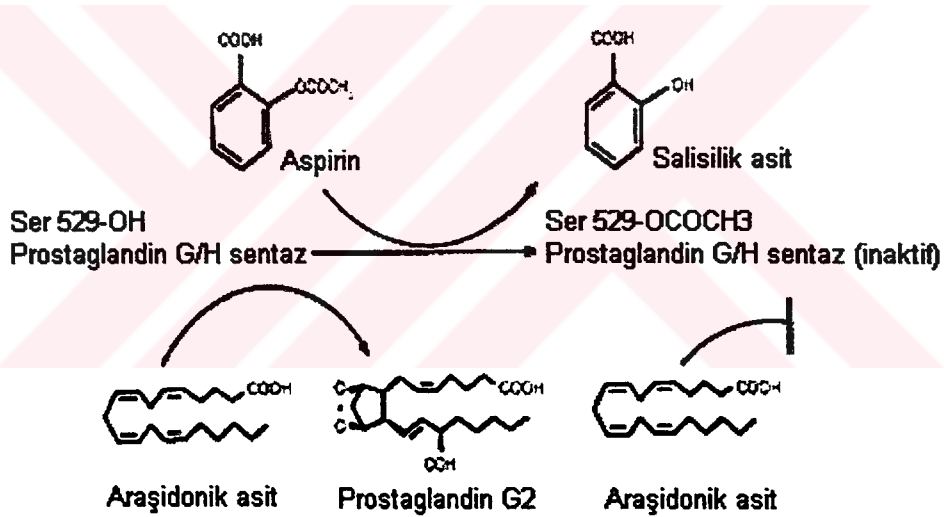
## ASA'nın Trombositler Üzerindeki Etkisi

ASA'nın siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak asetil grubu ile inhibe ettiği ve trombositlerdeki tromboxan sentezini bozduğu ortaya konulmuştur (5,7).

Tromboxan A<sub>2</sub> trombosit membranı üzerindeki fibrinojen reseptörlerinin ekspresyonunu artırır ve plak meydana getirmek için trombositler arasında fibrin çapraz bağları oluşumunu hızlandırır. Tromboxan A<sub>2</sub> trombosit agregasyonunu hızlandırmak için ADP,

fibrinojen ve FaktörV gibi aktive trombositlerden salgılanan diğer ürünlerle sinerjistik olarak etkileşir.

ASA selektif olarak trombosit prostaglandinG/H sentaz1'in polipeptid zincirindeki 529 pozisyonundaki tek bir serin rezidüsünün -OH grubunu selektif olarak asetiller (Resim 4). Bu da siklooksijenaz aktivitesinin irriversibil olarak inhibe edilmesini sağlar. Araşidonik asitten PGG<sub>2</sub> dönüşümünün ve PGG<sub>2</sub>'den sentezlenen PGH<sub>2</sub> ve Tromboxan A<sub>2</sub>'nin azalması ile sonuçlanır (8).



Resim 4: Aspirinin antiplatelet etki mekanizması (8)

ASA trombositlerin siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak asetilize ederek uzun süreli antitrombosit etki gösterir ve kanama zamanını uzatır.

ASA'nın antitrombositik etkili en küçük dozu 0.5 mg/kg (30-50 mg) olarak bulunmuştur. Bu doz erişkinde trombositlerde

tromboksan A<sub>2</sub> biyosentezini tümüyle bloke etmesi, 7-10 günlük bir uygulamadan sonra mümkün olur. Tek doz olarak ağızdan verilen 300 mg aspirin normal deneklerde kanama zamanında 4-7 gün süren bir uzamaya neden olur (9,10).

Aspirinin dolaşımında plazma yarı ömrü 20 dakikadır. Hızlıca asetile olarak salisilata dönüşür ve salisilatın COX-1 ve COX-2 aktivitesi üzerinde etkisi yoktur (11).

## **ASA'nın Diğer Etkileri**

### **1. Antiinflamatuvar Etkileri**

ASA çoğu akut ve kronik inflamasyon durumlarında antiinflamatuvar etki gösterir. Bu çoğu modelde prostanooidlerin mononükleer hücre migrasyonu ile ilişkili olan rolü açıktır. Ancak yeni tanımlanan adezyon moleküllerinin saptanması ile bu fenomen ileri araştırma gerektirir. Aspirin prostanooidlerin oluşumunu inhibe etmenin yanı sıra bu moleküllerin ekspresyonunda da rol oynayabilir (7).

### **2. Analjezik Etki**

Ağrı organizmaya zarar verici uyarılara karşı geliştirilen koruyucu bir mekanizmadır. Aspirin ve benzeri ilaçların ağrı tedavisindeki rolü kronik inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir ancak



cerrahi, kanser, doğum ve menstrüasyondan kaynaklanan ağrılara da etkilidir. Migren ve diğer başağrısı tiplerinde de kullanımı gündemdedir. Romatolojik hastalıklarda ağrı tedavisinde ve inflamasyonu gidermekte kullanılabilir (12).

Randomize çift kör bir çalışmada inoperabil malignensili hastalarda 650 mg aspirinin, 65 mg kodein veya 65 mg propoksifenden daha etkili olduğu saptanmıştır (13).

Aspirinin analjezik etkisi antiinflamatuvar etkisinin bir sonucudur. Antiromatizmal etkisi analjezik etkisine paralel değildir. Çoğu zaman analjezik etkisi için gerekenden çok daha yüksek dozda antiromatizmal etki gösterir (14).

### **3. Antipiretik Etkisi**

Salisilatların antipiretik etkisi ilk kez 1763 yılında Stone tarafından saptanmıştır. Ancak 1970'e kadar enfeksiyonların ateşe nasıl neden olduğu ya da antipiretik ilaçların ateşi nasıl düşürdüğüne dair bilgi yoktu (15).

Hastalıkların tüm semptomları içerisinde ateş en kolay tanımlananıdır. Organizmalara karşı verilen immün cevabın akut faz komponentlerinden bir tanesidir. Ateş, mikroorganizmalar gibi eksojen pirojenlerin etkisi ile konağın çeşitli hücrelerinden salınan

endojen pirojenler (IL-1 ) tarafından tetiklenir. IL-1 monosit ve makrofaj gibi periferik hücrelere etki ederek prostaglandin E2 gibi eikozonoidlerin sentez ve salınımını uyarır. Buradaki etki mekanizması fosfolipaz A2 enzimi üzerindedir. Oluşan prostaglandin E2 santral sinir sistemine girer ve ön hipofizin preoptik alanında ısı yollarını aktive eder ve ısı kaybını sağlayan yolları inhibe eder. Sonuç olarak vücut ısısı yükselir ve ateş meydana gelir (7).

Aspirin de dahil olmak üzere tüm nonsteroid antiinflatuar ilaçlar etkilerini yağ asidi siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterirler. Siklooksijenaz enzimi prostaglandin E2 sentezinde gereklidir. Prostaglandin E2'nin periferik hücrede sentezlenmesi nedeni ile aspirinin antipiretik etkisi periferiktir (7).

### **1.3 ASPİRİN REZİSTANSI**

Aspirin kullanan hastalarda tekrarlayan vasküler olayların gelişmesine aspirin rezistansı denir. Bu terim biyokimyasal olduğu kadar klinik bir fenomendir. Çünkü aspirin rezistansı trombosit fonksiyon testleri ile saptanan persistan trombosit aktivasyonu (biyokimyasal aspirin rezistansı) veya terapötik dozlarda aspirin kullanan hastalarda vasküler olayların tekrarlaması ile (klinik aspirin rezistansı) tanımlanır (16). Klinik tablo non spesifiktir ve "tedavi yetersizliği" olarak adlandırılabilir.

## **Aspirin rezistansı tipleri**

### **1. Tip I: Farmakokinetik tip**

Bazı hastalarda 100mg/gün aspirin ile en az 5 gün tedavi kollagene bağlı trombosit agregasyonunda yada tromboxan oluşumunda etkiye sahip değildir. Buradaki olası neden düşük doz kullanımında aspirinin farmakokinetik etkisindeki değişkenliktir. Aslında hasta uyumsuzluğuda Tip I rezistansı dűşündürebilir. Tip I aspirin rezistansı aspirin dozu artırılmasından fayda görebilir (17).

### **2. Tip II: Farmakodinamik tip**

Bu grup hastalarda ek doz aspirin tromboxan oluşumunu parsiyel (<%90) inhibe eder ve kollagene bağlı trombosit agregasyonunu inhibe etmez. Tip II aspirin rezistansının mekanizması bilinmemektedir. Olası bir mekanizma aspirine daha az duyarlı olan COX-2'nin artmış ekspresyonudur. Bazı hastalarda ise serin 529 yada Arjinin 121'i etkileyen COX-1 gen polimorfizmi aspirin rezistansına yol açabilir. Ancak bu mekanizmanın kanıtlanmaya ihtiyacı vardır (17).

### **3.Tip III: Pseudorezistans**

Bu hastalarda ilave aspirin dozu tromboxan sentezini ya da kollagene bağlı agregasyonu inhibe etmemiştir. Bu tip rezistans pseudorezistans olarak adlandırılır. Çünkü aspirin beklenen farmakodinamik etkiyi gösterir. Ancak trombosit fonksiyonlarda artış vardır. Düşük konsantrasyonda kollagende trombosit agregasyonu meydana gelir (17).

### **Aspirin Rezistansı Mekanizması**

Aspirin rezistansının mekanizması kesin olmamakla beraber trombosit fonksiyonlarını etkileyen genetik özelliklerine bağlıdır.

Klinik açıdan alışkanlıklar (örneğin sigara) eş zamanlı kullanılan ilaçlar (nonsteroidler) aspirine cevabı değiştirir (18) (Tablo 1). Pek çok hasta ilaçlarını tarif edildiği gibi almaz ve tedaviye cevap vermez. Tedaviye uyumsuzluk da aspirin rezistansına neden olur. Aspirin kullanmalarına rağmen hastalarda prostetik kapak hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, infektif endokardit varlığı rekküren embolilere neden olabilir. Sigara kullanımının aspirinin trombosit agregasyonunu azaltması üzerine negatif etkisi olduğuna dair yayınlar vardır (19).

**Tablo 1. Aspirin Rezistansının Olası Mekanizmaları**

<p style="text-align: center;"><b>I. Ekstresek Mekanizmalar</b></p> <p><b>A.</b> Tromboza eğilimin eksojen maddelerle artırılması (sigara) <b>B.</b> İlaçlar. Aspirinle COX-1 asetilasyonunda etkileşen ilaçlar (NSAİİ) <b>C.</b> Artmış trombosit turnoverı <b>D.</b> Yetersiz aspirin dozu</p>
<p style="text-align: center;"><b>II. İntrensek Mekanizmalar</b></p> <p><b>A.</b> Düşük doz aspirin tarafından yeterli inhibe edilemeyen COX-2 <b>B.</b> COX-1 gen polimorfizmi <b>C.</b> Makrofaj ve vasküler endotel hücreleri gibi çekirdekli hücrelerde İnhibe olmayan COX-2 <b>D.</b> Gp Iİb/IIIa reseptör kompleksi polimorfizmi</p>

Sigara, unstabil angina, hiperlipidemi ve diabet isoprostan olarak bilinen prostaglandin  $F_{2\alpha}$  üretimini arttırarak aspirinle etkileşir.  $F_2$  isoprostanlar vazokonstrüksiyonu indüklerler ve trombositlerin diğer agonistlere olan cevabını arttırarak protrombotik etki gösterirler. Ibuprofen ve indometasin gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar aspirinin antiagregan etkisini inhibe eder. Nonsteroidler aspirinin serin rezidüsüne bağlanmasını engellerler. Bu etkileşim önemlidir. Çünkü aspirin kullanan hastalar eş zamanlı olarak da nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları da kullanmaktadırlar. Bu zamana kadar rekküren vasküler olay geçiren hastalarda aspirinle NSAİİ aynı anda kullanımını araştıran bir çalışma yoktur (20).

COX-2'nin sitokinlerle indüksiyonu prostaglandin $H_2$  üretimi için alternatif bir yol oluşturur ve tromboksan  $A_2$  sentezini aspirin varlığında bile devam ettirir. Aspirin COX-1'e kıyasla COX-2'ye 170 kez daha az potenttir. Bu yüksek trombosit COX-2 ekspresyonu olan hastalarda aspirin rezistansını açıklayacak bir mekanizmadır. Aspirinin antirombotik etkisi için tromboksan $A_2$ 'nin %90'dan fazla inhibe edilmesi gerekir ve düşük COX-2 konsantrasyonu bile klinik olarak belirgin etkiye sahiptir (21).

Aspirin rezistansı için olası bir başka mekanizma da GpIIIa polimorfizmidir. Trombosit agregasyonundaki ortak son yol fibrinojenin GpIIb/IIIa reseptör kompleksine bağlanmasıdır. Bu kompleksin IIIa alt biriminde genetik varyasyonlar tanımlanmıştır.

P1A2 polimorfizmi olarak tanımlanan bu durumda aspirinin trombosit agregasyonunda inhibitör etkisi azalmıştır (21).

Oksidatif stres aspirin tarafından bloke edilmeyen yollardan tromboksan  $A_2$  sentezini arttırabilir. Nonenzimatik lipid peroksidasyonu sonucunda araşidonik asitten prostaglandin  $F_2$  benzeri bileşikler üretildiği belirlenmiştir. Bu prostaglandinler vazokonstrüksiyonu ve trombosit agregasyonunu arttırabilir. Unstabil anginalı hastaların idrarlarında isoprostan konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır. Bu da artmış serbest oksijen radikalleri ve aspirine dirençli tromboksan sentezi arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek biyokimyasal bir yoldur (21).

## **Aspirin Rezistansının Ölçümü**

Trombositlerin aktivasyonu; şekil değişikliklerinin saptanması, trombosit metabolizma ürünlerinin kan ve idrarda saptanması ile ölçülebilir. Biyokimyasal aspirin rezistansı trombosit aktivasyonu ölçümü ile değerlendirilir. Bu ölçüm in vivo ve ex vivo yöntemler ile yapılır.

### **1. İn vivo testler**

#### **a. Üriner Tromboxan $B_2$**

Araşidonik asit yolağının son ürünü olan tromboxan $B_2$  trombosit aktivite seviyesinin göstergesidir (22,23). Bu test rölatif

olarak basit ve ucuz olduğundan çalışmalarda kullanılır (24). Ancak ürünler tromboxan B<sub>2</sub>, tromboxan üretiminin trombosit ve trombosit dışı kaynaklardan oluşumunu gösterdiğinden spesifik değildir (25).

### **b. Trombosit membranında P-selektin ekspresyonu**

Selektinler tüm kan hücrelerinde ekspresse olan adezyon proteinleridir (26). Trombositler aktive olduğunda P selektin plazma membranına yerleşir ve yüzeydeki artmış P selektin ekspresyonu trombosit aktivasyonunu gösterir (27). Ancak bu test pahalı ekipman ve dikkat gerektiren koşullar gerektirir.

### **c. Soluble P-selektin**

Bu proteinin artmış plazma düzeyi artmış trombosit aktivasyonunu gösterir. Bu testin uygulanması kolaydır ancak pahalıdır (28).

## **2. Ex vivo testler**

### **a . Optik trombosit agregasyon testleri**

Trombositlerin değişik ajanların varlığında ve çeşitli koşullarda agregate olduğu bilinmektedir. Trombosit agregasyonu; bir



trombositin diğetine yapışmasını ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Bu durum, trombositten zengin plazma (PRP) veya tam kana agrege edici ajanların eklenmesi ile indüklenir. Agregasyon; kalsiyum, fibrinojen, bir veya birçok plazmatik faktör ve agrege edici ajanın varlığına bağlıdır.

Agrege edici ajanların seçimi teorik temellere bağlıdır. ADP ve epinefrin (adrenalin) trombositlerin depo granüllerinde bulunur ve primer hemostatik tıkaçın oluşumu sırasında salınarak trombosit kümeleşmesine katkıda bulunur. Bu ajanlara invitro trombosit yanıtı hastanın kanama bozukluğunun yapısını belirlemede yardımcıdır. Kollagen ise trombositler tarafından ihtiva edilmez, damar duvarında bulunur ve vasküler travma sonrası trombositlerin karşılaştığı öncül agrege edici veya prokoagülan faktör olarak kabul görür. Böylece kollageni invitro trombosit yanıt çalışması tanısal açıdan önemlidir. En sık kullanılan agonistler trombin, kollagen, araşidonik asit, ristosetin, ADP ve epinefrindir (29,30).

Trombosit agregasyon testi; trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde günümüzde kullanılan en değerli invitro testlerden biridir. Kalıtsal ve edinsel trombosit disfonksiyon durumlarının teşhisi ve uygun tedavi şeklinin seçiminde klinik öneme sahiptir.

Üç çeşit agregasyon testi mevcuttur:

1. PRP ile optik agregasyon
2. Tam kan ile impedans agregasyon
3. ATP salınımının ölçümü (luminesans)

Bu testler çeşitli substratların eklenmesi (ADP ve kollagen gibi) ve eritrosit ve kan akımı yokluğunda trombosit agregasyonu ile plazmada oluşan optik değişiklikleri ölçer (29,30).

### **b. PFA-100:**

PFA-100 yarı otomatik trombosit fonksiyon analizörüdür. Trombosit adezyon ve agregasyonunu hızlı saptamayı sağlar. PFA-100 yüksek akım hızı altında primer hemostazı stimüle eder. Düşük doz aspirinin antitrombotik etkilerini saptamada spesifik ve sensitif değildir (25).

### **3. Diğer testler**

- Akım sitometri
- Rapid platelet function assay
- Tam kan agregometrisi
- Trombosit agregat oranı
- Trombosit reaktivasyon indexi
- Kanama zamanı

# GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır.

## 1. Denek seçimi

Çalışmaya Eskişehir bölgesinde yaşayan normal populasyondan yaşları 19 ile 54 arasında olan 155 sağlıklı erkek alındı. Çalışmaya katılan bireylerin KAH risk faktörlerinden sigara kullanımı, obezite, hiperlipidemi ve ailede koroner arter hastalığı öyküsü sorgulandı. Çalışmaya alınan deneklere 100 mg/gün ASA 7 gün verildi.

## 2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Değerlendirmeden 1 hafta önce GpIIb-IIIa inhibitörü, ticlopidin, dipiridamol, non steroid antiinflamatuvar ilaç, klopidogrel veya steroid kullanımı, 24 saat önce heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımı olanlar
- Ailesel kanama veya trombotik hastalık öyküsü olanlar
- Trombosit sayısı  $<100000/\mu\text{l}$  veya  $>450000/\mu\text{l}$

### **3. Çalışılan parametreler**

- Tam kan sayımı
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Kan biyokimyasal incelemeleri (Glukoz, HbA1c)
- Lipid profili (Trigliserit, Total Kolesterol, HDL Kolesterol)
- Trombosit Agregasyon testleri (Kollagen, ADP, Araşidonik asit)

#### **Hematolojik parametreler:**

Tam kan sayımı için kan örnekleri, venöz yoldan, Beckton Dickinson (BD) Vacutainer marka hazır antikoagulanlı tüplere alındı ve Beckmann Coulter Gen-SSM, USA otomatik kan sayım aleti ile sayım yapıldı.

Sedimentasyon hızı için kan örnekleri, venöz yoldan sodyum sitratlı sedimentasyon tüpüne 1.6 ml alınarak Greniner cihazında çalışıldı. 1.saat sedimentasyon değerleri alındı.

#### **Biyokimyasal testler:**

Kan lipidleri en az 12 saatlik açlık sonrası venöz yoldan SST-II tüplerine en az 5 cc kan alınarak Roche/Hitachi cihazlarında çalışıldı.

Referans aralıkları;Trigliserid mg/dl,total kolesterol mg/dl ve HDL-kolesterol mg/dl olarak alındı.

Hba1c ve glukoz en az 12 saatlik açlık sonrası venöz yoldan SST-II ve LH 170 IU tüplerine kan alınarak Roche/Hitachi cihazlarında çalışıldı.

### **Trombosit Agregasyon Testleri:**

Trombositten Zengin Plazmada CHRONOLOG MODEL 560 Ca agregometresi ile optic yöntem trombosit agregasyonu çalışılmıştır. Bunun için kan örnekleri saat 09:00-10:00 arası 7 gün aspirin alımından sonra hafif turnike eşliğinde 19 G iğneli plastik enjektörler kullanılarak % 3,2 sitratlı (1/10) tüplere 4,5 cc alındı. Alınan kan örnekleri Eppendorf 5810 R santrifüjünde 200 G'de 10 dakika santrifüj edilerek PRP (platelet rich plasma) elde edildi. PPP (platelet poor plasma) arta kalan kan örneğinin 2000 G de 15 dakika resantrifüj edilmesi ile elde edildi.

Trombosit sayımı PRP'de yapıldı ve PPP kullanılarak trombosit sayısı  $200 \times 10^3 / \mu\text{l}$  –  $300 \times 10^3 / \mu\text{l}$  arasında olacak şekilde ayarlandı. Agonist olarak ADP, kollagen ve arasıdonik asit kullanıldı.

**Tablo 2. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarına ait Normal Optik Agregasyon (PRP) Referans Değerleri (Mean±SD)**

<b>Agonist</b>	<b>Konsantrasyon</b>	<b>Agregasyon Mean±SD (alt-üst sınır)</b>
AA	0.5mM	64-90
Kollagen	2µg/ml	50-80
ADP	5µM	64-89

Laboratuvarımıza ait referans değerlerine göre ADP agregasyonu ile aspirin rezistansı %64'ün üstünde olarak anlamlı kabul edildi. AA'ya göre aspirin rezistansı ise %20 ve üzeri olarak kabul edildi (20). Aspirin rezistansına altın standart AA'ya göre agregasyon kabul edildi.

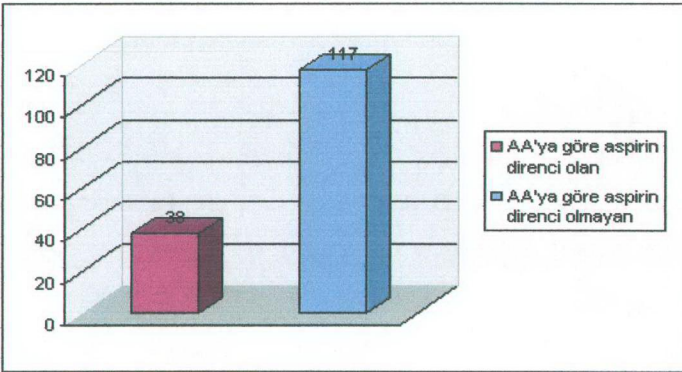
Çalışma verileri SPSS programında analiz edildi. İstatistiksel analizler Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Analiz için tek yönlü varyans analizi ve gruplar arasındaki farklılığın karşılaştırılmasında Chi-Square ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya Eskişehir bölgesinde yaşayan yaşları 19 ile 54 arasında değişen toplam 155 kişi alındı. Çalışma verileri aspirin rezistansı olan ve rezistansı olmayan şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirildi.

Aspirin rezistansı; trombositten fakir plazmada çalışılan trombositin Araşidonik Asit ile indüklenen agregasyonunun %20 ve altında olanlar (20) ve ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda %64 ve altında olanlar olarak kabul edildi. AA'ya göre 155 denekten 38'inde (%24,5) aspirin rezistansı olduğu, 117 deneğin (%85,5) ise aspirin rezistansının olmadığı saptandı (Grafik 1).

**Grafik1. Deneklerde aspirin rezistansı**



Araşidonik asit ile indüklenen trombosit agregasyonu %0 ile %108 arasında değişmekteydi ve ortalama değer rezistansı olan grupta %34,32 iken rezistansı olmayan grupta %7,31 olarak saptandı.

AA'ya göre aspirin rezistansı olan grupta yaş ortalaması 37.22 iken rezistansı olmayan grupta 31.47 idi ( $p < 0.01$ ).

AA'ya göre aspirin rezistansı olan grupta ailede koroner arter hastalığı öyküsü %18,9 ( $n=7$ ), rezistansı olmayan grupta ise %15,5 ( $n=17$ ) olarak saptandı ( $p > 0,05$ ).

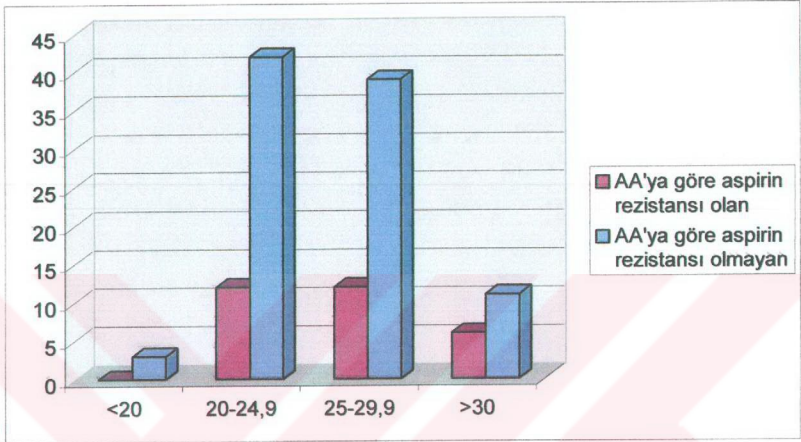
AA'ya göre aspirin rezistansı olan grupta vücut kitle indeksi (VKİ)  $< 20$  olan kişi yok iken, 20-24.9 olan 12 kişi, 25-29.9 olan 12 kişi ve  $> 30$  olan 6 kişi idi. Rezistansı olmayan grupta ise VKİ  $> 30$  olan 11 kişi (%11) mevcut idi ( $p > 0.05$ ) (Tablo3) (Grafik 2).

**Tablo 3. Obesite ile Aspirin rezistansı arasındaki ilişki**

	VKİ <20 (n)	VKİ 20-24.9 (n)	VKİ 25-29.9 (n)	VKİ >30 (n)	TOTAL (N)
AA'ya göre Aspirin rezistansı olan grup	0	12	12	6	30
AA'ya göre Aspirin rezistansı olmayan grup	3	42	39	11	95
TOTAL	3	54	51	17	125



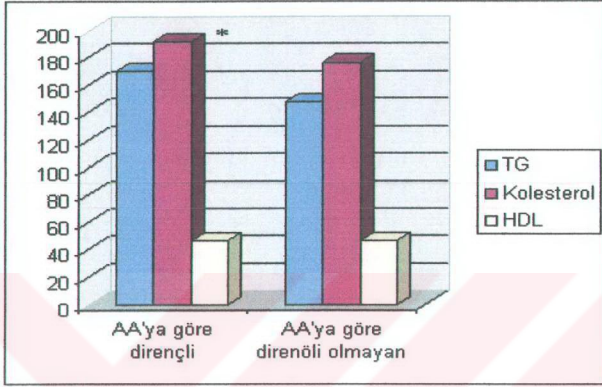
**Grafik 2. AA'ya göre aspirin rezistansı olan ve olmayan grupta Obesite karşılaştırılması**



AA'ya göre aspirin rezistansı olan grupta sigara içenler ile içmeyenler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

AA'ya göre aspirin rezistansı olan grupta trigliserid düzeyi ortalama 169.72 mg/dl, rezistansı olmayan grupta 147.60 mg/dl; total kolesterol düzeyi rezistanslı grupta 191.11 mg/dl, rezistanslı olmayan grupta 176.26 mg/dl; HDL düzeyi rezistanslı grupta 46.78 mg/dl, rezistansı olmayan grupta 46.63 mg/dl olarak saptandı. Bu değerlerden rezistansı olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında total kolesterol değerleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.005$ ) (Grafik 3).

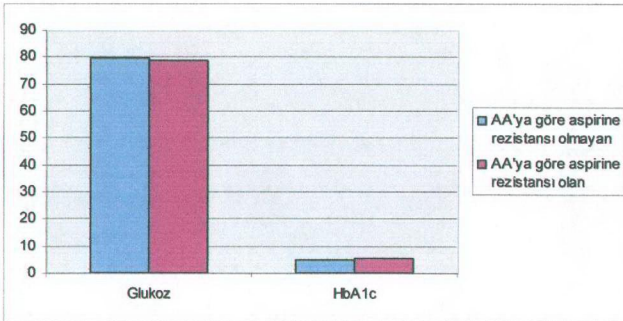
**Grafik3. AA'ya aspirin rezistansı olan ve olmayan gruplarda lipid profilinin karşılaştırılması**



\* p<0,05

AA'ya göre aspirin rezistansı olan grupta glukoz düzeyi ortalaması 78.66 mg/dl, HbA1c 5,31 iken diğer grupta glukoz düzeyi ortalaması 79.65mg/dl, HbA1c ise 5,13 idi (p>0.05), (Grafik 4).

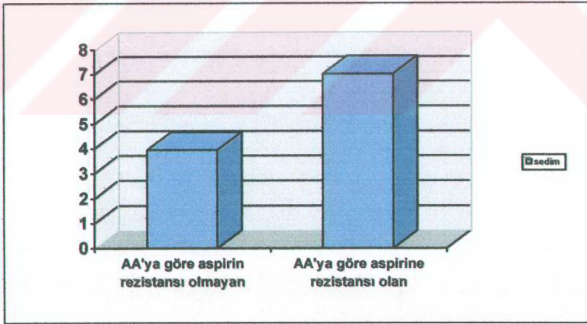
**Grafik 4. AA'ya göre aspirin rezistansı olan ve olmayan grupta glukoz ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması**



Hematolojik parametrelerden tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldığında AA'ya göre aspirin rezistansı olan grupta Hb değeri ortalama 15,239 gr/dl, Lökosit 7660,53, trombosit 257052,63 olarak saptanırken; aspirin rezistansı olmayan grupta Hb değeri 15,536 gr/dl, lökosit 7363,25, trombosit 241675,21 olarak saptandı ( $p>0,05$ ).

Her iki grup, eritrosit sedimentasyon hızı açısından karşılaştırıldığında aspirin rezistansı olan grupta 1. saat sedimentasyon hızı ortalaması 7,03 mm/saat, rezistansı olmayan grupta 3,95 mm/saat olarak saptandı ( $p<0,05$ ) (Grafik 5).

**Grafik 5. AA'ya göre aspirin rezistansı olan ve olmayan gruplarda sedim düzeyleri**



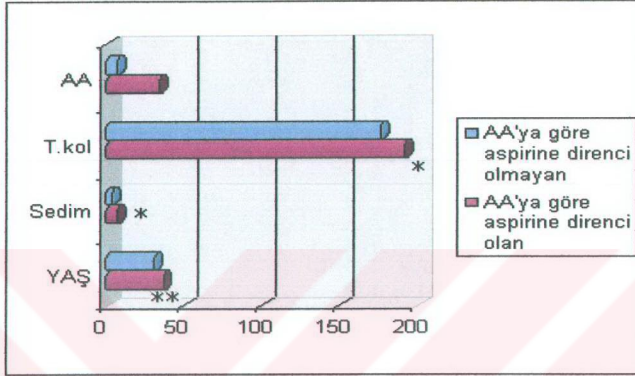
AA'ya göre aspirin rezistansı olan ve olmayan gruplarda ADP ve kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu karşılaştırıldığında rezistansı olan grupta ADP ile agregasyon düzeyi ortalaması 90,71,

rezistansı olmayan grupta 81,09 olarak bulundu ( $p=0,01$ ). Kollagen ile agregasyon da ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4. AA'ya göre aspirin rezistansı olan ve olmayan grupların karşılaştırılan verileri**

Karşılaştırılan veriler		N	Ortalama+SD	P
Yaş	Rezistansı olan	36	37,22±9,97	<b>&lt;0,01</b>
	Rezistansı olmayan	108	31,47±9,77	
Trombosit	Rezistansı olan	38	257052,63±57062,29	<b>&gt;0,05</b>
	Rezistansı olmayan	117	241675,21±53414,42	
Hb	Rezistansı olan	38	15,239±0,81	<b>&gt;0,05</b>
	Rezistansı olmayan	117	15,536±0,82	
Lökosit	Rezistansı olan	38	7660,53±1774,22	<b>&gt;0,05</b>
	Rezistansı olmayan	117	7363,25±1756,15	
Sedimentasyon	Rezistansı olan	36	7,03±8,15	<b>&lt;0,01</b>
	Rezistansı olmayan	110	3,95±3,96	
Glukoz	Rezistansı olan	32	78,66±14,17	<b>&gt;0,05</b>
	Rezistansı olmayan	93	79,65±12,46	
Trigliserit	Rezistansı olan	36	169,72±118,137	<b>&gt;0,05</b>
	Rezistansı olmayan	110	147,60±86,040	
Total Kolesterol	Rezistansı olan	36	191,11±40,182	<b>&lt;0,05</b>
	Rezistansı olmayan	111	176,26±42,526	
HDL	Rezistansı olan	36	46,78±10,108	<b>&gt;0,05</b>
	Rezistansı olmayan	11	46,63±9,994	
HbA1c	Rezistansı olan	29	5,31±0,504	<b>&gt;0,05</b>
	Rezistansı olmayan	99	5,13±0,335	
Kollagen	Rezistansı olan	38	92,53±11,268	<b>&gt;0,05</b>
	Rezistansı olmayan	117	89,26±17,641	
ADP	Rezistansı olan	38	90,71±9,268	<b>=0,01</b>
	Rezistansı olmayan	117	81,09±17,413	

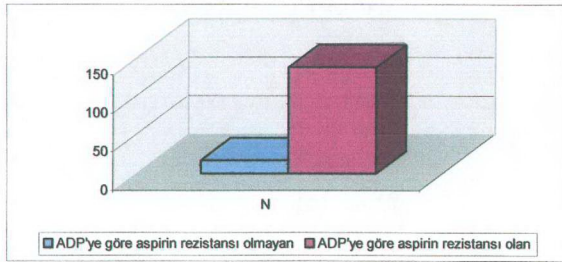
**Grafik 6. AA'ya göre aspirin rezistansı olan ve rezistansı olmayan grupta istatistiksel anlamlılığı olan parametreler**



\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonuna göre rezistans değerlendirildiğinde ise 155 denekten 138'inde (%89) aspirin rezistansı, 17'sinde (%11) ise aspirin rezistansının olmadığı saptandı (Grafik 7).

**Grafik7. ADP'ye agregasyon yanıtına göre aspirin rezistansının sıklığı**



ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu değerleri %25 ile %113 arasında değişmekteydi ve ortalama değer aspirin rezistansı olan grupta %87.68, aspirin rezistansı olmayan grupta %49.06 olarak saptandı.

ADP'ye göre ise aspirin rezistansı olan grubun %48.09'u (n=63), aspirin rezistansı olmayan grubun %33'ü (n=5) sigara içmekteydi ( $p>0.05$ ).

ADP'ye göre aspirin rezistansı olan ve olmayan gruplar arasında hiperlipidemi, ailede koroner arter hastalığı, hematolojik parametrelerden Hb, lökosit ve sedimantasyon hızı; biyokimyasal parametrelerden glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

ADP'ye göre aspirin rezistansı olan grup ile aspirin rezistansı olmayan gruplar AA ve kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon düzeyleri açısından karşılaştırıldı. ADP'ye göre aspirin rezistansı olan grupta kollagenle indüklenen trombosit agregasyonu düzeyleri ortalama 92.77, aspirin rezistansı olmayan grupta 68.06 idi ( $p<0.001$ ).

ADP'ye göre aspirin rezistansı olan grupta AA ile indüklenen trombosit agregasyonu düzeyleri 14.91, aspirin rezistansı olmayan grupta 6.00 olarak saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5. ADP ye göre aspirin rezistansı olan ve olmayan grupta kollagen ve AA ile indüklenen agregasyonların karşılaştırılması**

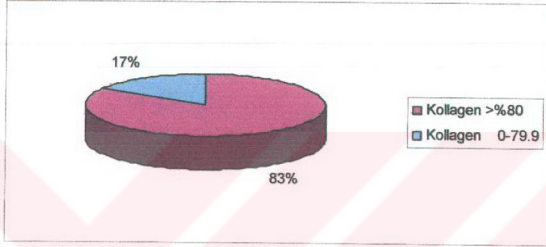
		ORTALAMA DEĞER+SD	P
<b>KOLLAGEN</b>	ADP 0-63.9	68,06±16,873 92,77±14,119	<0.001
	ADP>64		
<b>AA</b>	ADP 0-63.9	6,00±7.738 14,91±15,702	<0.05
	ADP>64		

**Tablo 6. ADP ile indüklenen trombosit agregasyonuna göre aspirin rezistansı olanların ve olmayanların karşılaştırılması**

Karşılaştırılan veriler		N	Ortalama+SD	P
Yaş	ADP %0-63.9	15	29,80±8,978	>0,05
	ADP >64	129	33,27±10,196	
Trombosit	ADP %0-63.9	17	258588,24±68078,13	>0,05
	ADP >64	138	243826,09±52719,18	
Hb	ADP %0-63.9	17	15,494±0,70	>0,05
	ADP >64	138	15,459±0,84	
Lökosit	ADP %0-63.9	17	7288,24±1299,94	>0,05
	ADP >64	138	7454,35±1810,96	
Sedimentasyon	ADP %0-63.9	15	3,47±2,9	>0,05
	ADP >64	131	4,85±5,65	
Glukoz	ADP %0-63.9	12	80,08±14,61	>0,05
	ADP >64	113	79,32±12,74	
Trigliserit	ADP %0-63.9	16	159,31±74,97	>0,05
	ADP >64	130	152,28±97,3	
Total Kolesterol	ADP %0-63.9	16	168,00±43,32	>0,05
	ADP >64	131	181,35±42,13	
HDL	ADP %0-63.9	16	49,3±8,44	>0,05
	ADP >64	131	46,34±10,13	
HbA1c	ADP %0-63.9	15	5,13±0,22	>0,05
	ADP >64	113	5,17±0,40	
Kollagen	ADP %0-63.9	17	68,06±16,87	<0,001
	ADP >64	138	92,77±14,11	
AA	ADP %0-63.9	17	6,00±7,73	<0,05
	ADP >64	138	14,91±15,702	

Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu da değerlendirildi. Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon düzeyi %80 ve üzerinde olan %83.7 birey (n=129) mevcut idi (Grafik 8).

**Grafik 8. Kollagen ile trombosit agregasyon değerlerine göre bireylerin dağılımı**



Kollagenle indüklenen trombosit agregasyon düzeyleri ile hiperlipidemi, ailede koroner arter hastalığı, hematolojik parametrelerden Hb, lökosit ve sedimantasyon hızı; biyokimyasal parametrelerden glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6).

Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu düzeyleri ile ADP ve AA ile indüklenen trombosit agregasyon düzeyleri karşılaştırıldı. Kollagen ile agregasyon düzeyi %80 ve üzerinde olan grupta ADP ile agregasyon düzeyi ortalaması %87.37 ( $p<0.001$ ) ve



AA ile agregasyon düzeyi ortalaması %14.86 saptandı ( $p<0.05$ ), (Tablo 7).

**Tablo 7. Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu ile AA ve ADP ile agregasyonların karşılaştırılması**

		<b>ORTALAMA DEĞER+SD</b>	<b>P</b>
<b>ADP</b>	Kollagen 0-79.9 Kollagen >%80	63,96±17,439 87,37±12,974	<b>&lt;0.001</b>
<b>AA</b>	Kollagen 0-79.9 Kollagen >%80	9,31±12,230 14,86±15,695	<b>&lt;0.05</b>

# TARTIŞMA

Çalışmamızda Eskişehir bölgesinde yaşayan, yaşları 15-54 arasında değişen 155 kişiye 7 gün boyunca 100 mg/gün ASA vererek aspirin rezistansını araştırdık. Aspirin rezistansını tanımlamada Araşidonik asit ile agregasyonun %20 ve üzerinde, ADP ile ise %64 ve üzerinde olmasını kriter olarak aldık. Buna göre aspirin rezistans sıklığını AA'ya göre değerlendirildiğimizde %24,5, ADP'ye göre ise %89 olarak saptadık. Kollagene agregasyon yanıtını ise %83,7 olarak bulduk. Literatürde değişik yöntemler aspirin rezistansını tanımlamak için kullanılmıştır ve son yıllarda bu çalışmalar artmıştır.

Mueller MR ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre AA ile agregasyon ortalama %20'nin üzerinde ya da ADP ile ortalama agregasyon %70 üzerinde iken aspirin rezistansı olduğu kabul edilmiştir (31). Gum ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise stabil kardiovasküler hastalığı olanlarda optik trombosit agregometre ile aspirin rezistansı insidansı %5 olarak saptanmıştır (18). Mammen EF ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada aspirin rezistansı PFA-100 ile değerlendirilmiş ve 127 hastanın %5.5'inde aspirin rezistansı saptanmıştır (32).

Yapılan çoğu çalışmada aspirin rezistansı trombosit agregasyon testleri ile %5-9 arasında saptanmış ve bu sonuçlar

Eikelboom JW ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada (24) %25'lik bir oran ve Gad Cotter ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %29 oranında olarak bulunmuştur (33). Bizim çalışmamız da Eskişehir bölgesinde aspirin rezistansının literatürde verilen oranlara benzer düzeyde olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda ADP ile indüklenen trombosit agregasyonuna göre aspirin rezistansını %89 olarak saptadık. Gum ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada kardiyak hasta grubunda ADP ile ortalama agregasyon %70'in üzerinde olduğunda aspirin rezistansı olarak kabul edilmiş ve %5.2 olarak saptanmıştır (34). Çalışmamızda bu oran oldukça yüksek olup bizim toplumumuzda ADP ile agregasyon çalışmanın aspirin rezistansının göstermede uygun olmayacağını düşündürmüştür. Oranın neden bu derece yüksek olduğunu tek bir nedene bağlamak mümkün görünmemektedir. Bu konunun yapılacak yeni çalışmalarla aydınlatılması gerekli görülmektedir. Ancak bu şekilde yüksek oranların bulunduğu başka çalışmalar da mevcuttur. Sane ve arkadaşları tarafından yapılan kalp yetmezlikli (EF<%40) 88 hastanın incelendiği bir çalışmada asprine rezistans aşağıdaki 5 parametreden 4'ünün varlığı ile değerlendirilmiştir. Bu parametreler:

- 1) Kollagenle indüklenen agregasyon >%70
- 2) ADP ile indüklenen agregasyon >%60
- 3) Tam kan agregasyonu >18 ohm

4) Gp IIb / IIIa ekspresyonu > 220 logmean / fluorescence units

5) P-selektin membran reseptör pozitifliği >%8

Çalışma sonucunda bu parametreler ile değerlendirilen aspirin rezistansı %56.8 olarak saptanmıştır (35).

Çalışmamızda aspirin alanlarda kollagen ile agregasyonu değerlendirdik ve kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon düzeyi %80 ve üzerinde olan sağlıklı birey oranını %83,7 olarak bulduk. Weber AA ve arkadaşları tarafından 100 periferik arter hastası ile yapılan bir çalışmada düzeltilmiş tam kanla yapılan kollagenle indüklenen agregasyonda aspirin rezistansı %60 olarak saptanmıştır (36). Literatürde aspirin alan hastalarda kollagen ile agregasyonun arttığı gösterilmiştir (37,38). Aspirin rezistansının trombositlerin kollagene artmış duyarlılığına bağlı olarak geliştiği ileri sürülmektedir (37,38).

Yaptığımız çalışmada yaş arttıkça aspirin rezistansının arttığını gördük. Aspirin rezistansı olan grupta yaş ortalaması 37,22 iken rezistansı olmayan grupta 31,47 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Gum AP ve arkadaşları tarafından stabil kardiyovasküler hastalığı olan 326 kişi değerlendirilmiş ve aspirin rezistansı yaşa göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (39). Aynı grup tarafından yapılan başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (40,41). Ancak bizim çalışmamız, yaşın artmasının

aspirin rezistansını arttırdığını göstermiştir. Bu konu yeni yapılacak, iyi standardize edilmiş çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

Yaptığımız çalışmada aspirin rezistansı ile total kolesterol seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptadık. Çalışmamızda total kolesterol seviyesi aspirin rezistansı olan grupta ortalama 191,11mg/dl, rezistansı olmayan grupta 176,26mg/dl olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Trigliserid ve HDL kolesterol seviyeleri karşılaştırıldığında aspirin rezistansı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sane DC ve arkadaşları tarafından konjestif kalp yetmezliği olan 88 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada aspirin rezistansı olan hastaların %60'ında hiperkolesterolemi mevcutken, rezistansı olmayan grupta hiperkolesterolemi %36 oranında mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu çalışmada total kolesterol'ün >220 mg/dl olması hiperkolesterolemi olarak değerlendirildi (35). Sonuç olarak kolesterol düzeyinin artması aspirin rezistansını arttırmaktadır.

Bizim çalışmamızda aspirin rezistansı ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hung J. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sigaranın aspirin rezistansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (42). Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda aspirin rezistansı ile sigara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (37,40).

Çalışmamızda hematolojik parametrelerden aspirin rezistansı olan ve olmayan grup arasında Hb, lökosit ve trombosit sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gum AP ve arkadaşları tarafından stabil kardiyovasküler hastalığı olan 326 kişi değerlendirilmiş ve aspirin rezistansı ile Hb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (39). Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada 325 kardiyovasküler hastalığı olan birey değerlendirilmiş ve bu kez aspirin rezistansı ile Hb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamız bunu göstermemiştir ve bu konunun aydınlatılmaya gereksinimi vardır.

Çalışmamızda her iki grubun açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri kıyaslandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu konu ile ilgili literatürde veri yoktur.

Çalışmamızda aspirin rezistansı olan grupta sedimentasyon düzeyi aspirin rezistansı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Ancak literatürde bu konuyla ilgili herhangi bir veriye rastlanmamış olup, ilk olarak bizim çalışmamızda gösterilmiştir. Sedimentasyon ve diğer akut faz reaktanları ile ileri araştırmalar yapılması aspirin rezistansını öngörmek açısından uygun olacaktır.

Çalışmamızda AA'ya göre aspirin rezistansı olan ve olmayan gruplarda ADP ve kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu karşılaştırıldığında, rezistansı olan grupta ADP ile agregasyon rezistansı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Kollagen ile agregasyonda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu.

Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon düzeyi ADP ve AA ile indüklenen trombosit agregasyon düzeylerini karşılaştırdığımızda kollagen düzeyi %80 ve üzerinde olan grupta ADP ve AA ile agregasyon düzeyi ortalaması arasında anlamlı derecede ilişki mevcut idi.

Tüm bulgularımız birlikte değerlendirildiğinde kanımızca:

- 1. Aspirin rezistansını AA agregasyonu yanıtı ile değerlendirmek altın standart olabilir görülmektedir.**
- 2. ADP ile saptanan rezistans oranları oldukça yüksektir ve değerlendirme kriterleri tekrar gözden geçirilmeye muhtaçtır.**
- 3. Eskişehir bölgesindeki sağlıklı erkeklerde aspirin rezistansının sıklığı %24,5 oranında olup önemli bir sorun olarak görülmektedir ve aspirin alan hastaların aspirin rezistansı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.**

## SONUÇLAR

1. Çalışmaya yaş ortalaması  $32,91 \pm 10,103$  olan, Eskişehir bölgesinde yaşayan 155 sağlıklı erkek alındı. AA'ya aspirin rezistansı olan grubun yaş ortalaması  $37,22 \pm 9,97$ , AA'ya göre aspirin rezistansı olmayan grupta ise  $31,47 \pm 9,77$  idi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

2. AA'ya göre 155 deneğin %24,5 inde aspirin rezistansı mevcuttu.

3. AA ile indüklenen trombosit agregasyonu %0 ile %108 arasında değişmekteydi ve ortalama değer, aspirin rezistansı olan grupta %34,32 iken aspirin rezistansı olmayan grupta %7,31 idi.

4. AA'ya göre aspirin rezistansı olan ile olmayan grup arasında ailede KAH öyküsü, VKİ, sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5. AA'ya göre aspirin rezistansı olan grupta total kolesterol değerleri rezistansı olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak trigliserid ve HDL düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.



**6.** AA'ya göre aspirin rezistansı olan grupta glukoz düzeyi ve HbA1c değerleri arasında aspirin rezistansı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**7.** AA'ya göre aspirin rezistansı olan grup ile rezistansı olmayan karşılaştırıldığında hematolojik parametrelerden Hb, lökosit ve trombosit sayıları açısından anlamlı fark saptanmadı.

**8.** AA'ya göre aspirin rezistansı olan grup eritrosit sedimantasyon hızı açısından diğer grup ile kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aspirin rezistansı olan grupta sedim 7,03 mm/saat iken aspirin rezistansı olmayan grupta sedim 3,95 mm/saat idi.

**9.** AA'ya göre aspirin rezistansı olan ve olmayan gruplarda kollagen ve ADP ile agregasyon karşılaştırıldığında ; ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu aspirin rezistansı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Kollagen ile agregasyonda ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**10.** ADP ile indüklenen trombosit agregasyonuna göre aspirin rezistansı değerlendirildiğinde %89 oranında aspirin rezistansı saptandı. Aspirin rezistansı olan grupta ADP ile agregasyon değeri ortalama  $\%87,68 \pm 11,048$  idi.

**11.** ADP'ye göre aspirin rezistansı olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında hiperlipidemi, ailede koroner arter hastalığı, hematolojik parametrelerden Hb, lökosit ve sedimantasyon hızı; biyokimyasal parametrelerden glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**12.** ADP'ye göre aspirin rezistansı olan grupta kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon düzeyleri ortalama  $92,77 \pm 14,119$  saptandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı idi.

**13.** Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyon düzeyi %80 üzerinde olan 129 (%83,7) denek mevcuttu.

**14.** Kollagenle indüklenen trombosit agregasyon düzeyleri ile hiperlipidemi, ailede koroner arter hastalığı, hematolojik parametrelerden Hb, lökosit ve sedimantasyon hızı; biyokimyasal parametrelerden glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**15.** Kollagen ile indüklenen trombosit agregasyonu düzeyleri ile ADP ve AA ile indüklenen trombosit agregasyon düzeyleri karşılaştırıldığında ; kollagen ile agregasyon düzeyi %80 ve üzerinde olan grupta ADP ile agregasyon düzeyi ortalaması %87.37, AA ile

agregasyon düzeyi ortalaması %14.86 bulundu ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi.



## ÖZET

Aspirin; miyokard infarktüsü, strok ve kardiyovasküler ölümlerin primer ve sekonder olarak önlenmesinde; miyokard infarktüsü, unstabil anjina ve embolik strokun akut tedavisinde yeri olan, etkinliğinin bireyler arasında farklılık gösterdiği çeşitli çalışmalarla saptanan, ucuz ve etkin bir ajandır. Buna karşın yapılan çalışmalarda antitrombotik dozlarda kullanıldığında aspirine karşı %10-40 oranında rezistans saptanmıştır. Aspirin rezistansını saptamada çeşitli yöntemler kullanılmış ve her bir çalışmada farklı oranlarda sonuçlar elde edilmiştir.

Biz çalışmamızda, Eskişehir bölgesinde yaşayan sağlıklı erkeklerdi aspirin rezistansı sıklığını araştırdık. Aspirin rezistansını saptamak için PRP'de AA, ADP ve kollagen ile trombosit agregasyonu çalıştık. Buna yönelik olarak 155 denek çalışmaya alındı. Deneklerin yaş, ailede KAH öyküsü, obesite, tam kan sayımı, sedim, lipid profili, HbA1c, glukoz ve AA, ADP ve kollagen ile trombosit agregasyon değerlerini kıyasladık.

Aspirin rezistansı; araşidonik asit ile agregasyonun %20 ve üzerinde, ADP ile ise %64 ve üzerinde olması olarak alındı. Buna göre Eskişehir bölgesindeki sağlıklı erkeklerde aspirin rezistansı sıklığını AA'ya göre %24,5 , ADP'ye göre ise %89 olarak bulduk ve aspirin alanlarda kollagen ile agregasyonu artmış olarak tespit ettik.

AA ile indüklenen trombosit agregasyonuna göre aspirin rezistansını değerlendirdiğimizde; yaş, sedim, total kolesterol değerlerini aspirin rezistansı olan grup ile aspirin rezistansı olmayan grup arasında kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Ailede KAH öyküsü, obezite, tam kan sayımı, trigliserid düzeyi, HDL kolesterol, HbA1c ve glukoz değerleri iki grup arasında farklılık göstermedi.

Sonuç olarak aspirin rezistansını AA agregasyonu yanıtı ile değerlendirmek altın standart olabilir görülmektedir. ADP ile saptanan rezistans oranları oldukça yüksektir ve değerlendirme kriterleri tekrar gözden geçirilmeye muhtaçtır. Eskişehir bölgesindeki sağlıklı erkeklerde aspirin rezistansının sıklığı %24,5 oranında olup önemli bir sorun olarak görülmektedir ve aspirin alan hastaların aspirin rezistansı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

# KAYNAKLAR

- 1.** Vane JR, Botting RM. The history of aspirin. In: Vane JR Botting RM, editors. Aspirin and other salicylates. London: Chapman and Hall, 1992:3-16
- 2.** John R.,Regina M.B.Aspirin and other salicylates.The History of aspirin.First adition.1992;3-16:40-45:246-248
- 3.** Pawar D.,Shahani S.,Maroll S.Aspirin the novel antiplatelet drug HKMJ.1998;4:415-8
- 4.** Cerletti C at al.Pharmacokinetics of entericcoated aspirin in inhibition of platelet thromboxane A2 and vascular prostocyclin generation in humans. Clin.Pharmacol. Ther.1987;42:175
- 5.** Schror K.Aspirin and platelets.The antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophaxis. Ser:Thromb.Hemost. 1997;23:349-56
- 6.** Baumgartner HR.Muggli R.Tschopp T and Turitto V.Platelet adhesion, release and aggregation in flowing blood.Effects of surface properties and platelets function.Thromb.Haemotasis.1976;35:124-38
- 7.** Pappas JM, Westengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelets function.Implications for clinic trials and therapy. Arch Pathol Lab Med. 1994;118:801-4
- 8.** Carlo Patrono.Aspirin as an antiplatelet drug. .N.Engl.J.Med Volume 330 :1287-1294, May 5 1994
- 9.** Hirsh..The relationship between dose of aspirin,side effects and antithrombotic effectiveness.Stroke 1985;16:1

- 10.** Hirsh J et al..Dose of antiplatelet agents:the relationship among side effects and thrombotic effectiveness.Arch.Int.Med.1986;146:465
- 11.** Raul A,Hector L,Juan M. The antithrombotic profile of aspirin.Aspirin resistance or simply failure?.Thrombosis Journal.2004,2:1
- 12.** Reynolds J.E.F.Analgesics Antiinflammatory Drugs and Antipyretics. The extra pharmacopoeia RoyalPharmaceutical Society,London 1996
- 13.** Moertel C.G, Ahmann D.L, Taylor W.F and Schwartz N. A comparative evaluation of marketed analgesics drugs.N.Engl.J.Med.1972;286:815-18
- 14.** Clissold.S.P. and Berekford,R Proquazone.A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in rheumatic diseases and pain states.Drugs. 1987;33:478-502
- 15.** Goodman,L.S. and Gilman ,A.The pharmacological Basis of Therapeutics,4th edn, The Macmillan Company,New York.1970
- 16.** Patrono C.Aspirin resistance:definition mechanisms and clinical read-outs J.Thromb.Haemost.:2003;1:1710-3
- 17.** Artur Aron W,Boris P, Andrea S,Thomas H.Towards a definition of aspirin resistance a typological approach platelets(2002)13,37-40
- 18.** Peter J.Mason,Jane E Freedman.Aspirin Resistance Current Concepts Rev.Cardiovasc.Med.2004;5(3);156-163
- 19.** Simon S, Jon E, Trevor B.Aspirin Resistance and Its Clinical Implications.Ann Inter Med.2005;142:370-380

- 20.** Catell Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, Tournier B et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-17
- 21.** Patricia A Howard. Aspirin Resistance *Ann Pharmacother* 2002;36:1620-4
- 22.** Perneby C, Granstrom E, Beck O, Fitzgerald D, Harhen B, Hjemdahl. Optimization of enzyme immunoassay for 11-dehydrothromboxan B<sub>2</sub> (2) urine : comparison with GCMS *Thromb res.* 1999;96:27-36
- 23.** Bruno A, Mc Conell JP, Mansbach HH 3rd, Cohen SN, Tietjen GE, Bang NU. Aspirin and urinary 11-dehydrothromboxane B (2) in African American stroke patients. *Stroke.* 2002;33:57-60
- 24.** Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JJ, Johnston M, Yi Q, Yusuf A, Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction stroke or myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650
- 25.** J.W Eikelboom and G.J Hankey, Aspirin resistance a new independent, a new independent predictor of vascular events? *Circulation* 2002;105:1650-5
- 26.** J. Am .Coll Cardiol. 41;966-968 Carlos TM, Harlan JM leucocyte endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-101
- 27.** O'Connor cm, Gurbel PA, Serebruany VL, Usefulness of soluble And surface bound P selectin in detecting heightened platelet activity in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83:1345-9
- 28.** Blann AD, Lip GY. Hypothesis is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? *Atherosclerosis?* 1997;128:135-8



- 29.** De Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance a revival of platelet aggregation tests. *Thromb Hemost.* 2003;1:2048-50
- 30.** Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation :assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561-71
- 31.** Mueller MR, Salat A, Strangi P, Murabito M, Pulakis, Boehm D, Kappensteiner R, Ergun E, Middleboeck N, Schreiner W, Losert U, Wolner E. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost.* 1997;78:1003-1007
- 32.** Mammen EF, Comp PC, Gonelin R, Greenberg G, Hoots WK, Kessler CM, Larkin EC, Nugent DJ. PFA-100 system a new method for assessment of platelet dysfunction. *Thromb Hemost* 1998;24:195-202
- 33.** Gad Cotter, Eyal Shemesk et al. Lack of aspirin effect: Aspirin resistance or to taking aspirin? *Am Heart J* 2004;147:293-300
- 34.** Gum PA, Kotke Marchant K, Weish PA. A prospective blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:961-5
- 35.** Sane DC, Mc Kee SA, Malihin AI, Frequency of aspirin resistance in patient with congestive heart failure treated with antecedent aspirin.
- 36.** Weber AA, Zimmerman KC, Myerer KirchRATIN, Schrör Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999;33:900.
- 37.** Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J: Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000, 31:591-5

**38.** Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Brizard A: Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002, 107:45-9

**39.** Patricia A.Gum et al.A prospective Blinded Determination of the Natural History of Aspirin Resistance Among Stable Patients With Cardiovascular Disease vol 41:No 6.2003

**40.** Patricia.Gum.Kandice Kottke-Marchant et al.Aspirin resistance in Patients with Cardiovascular Disease .*Am J Cardiol* 2001;88:230-235

**41.** Yılmaz BM, Balbay Y, Korkmaz Ş. Aspirin direnci. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4:59-62

**42.** Hung J,Lam JY,Lacoste L.Letavhacovski G.Cigarette Smoking acutely increases platelet thrombus formation patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*.1995,92:2432-2436