

Kararlı Koroner Arter Hastalığı Olanlarda Aspirin Direnci Sıklığı, Klinik ve Laboratuvar Bulgularla İlişkisi

The Frequency of Aspirin Resistance and Its Relationship with Clinical and Laboratory Parameters in Patients with Stable Coronary Artery Disease

Nilgün TEKKEŞİN,^a
Hasan ARDAL,^b
Şermin TETİK^{c,d}

^aBiyokimya Bölümü,
^bKardiyovasküler Cerrahi Bölümü,
Özel Şişli Memorial Hastanesi,
^cBiyokimya AD,
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
İstanbul
^dBiyokimya AD,
Kıbrıs Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Lefkoşa

Geliş Tarihi/Received: 10.01.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 17.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nilgün TEKKEŞİN
Özel Şişli Memorial Hastanesi,
Biyokimya Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
niltek@hotmail.com

ÖZET Amaç: Aspirin, kardiyovasküler tıpta antitrombosit tedavinin temelini oluşturur. Aspirin ile yetersiz trombosit baskılanması sonucu aspirine dirençli tanımlanan koroner arter hastalarında (KAH), kardiyovasküler olaylardan zarar görme riski yüksek olabilir. Dolayısıyla, trombosit fonksiyonlarını ölçerek bu hastaların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmanın amacı, 100 mg/gün aspirin kullanan stabil KAH'ı olan 123 hastada (69 erkek, 54 bayan; ortalama yaş±SS: 56±0,8 yıl) referans bir metot kullanarak aspirin direncinin frekansını ve klinik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisini araştırmaktır. Aspirin cevabı, hızlı bir araç, hasta başı metot olan VerifyNow testi ile belirlendi, ve aspirin direnci araşidonik asit ile uyarılan trombosit agregasyon hızınının 550 ARU (aspirin reaction unit)'nun üzerinde olması diye tanımlandı. **Bulgular:** Otuz bir hastada aspirin direnci saptandı (%25,2). Aspirin direnci ile hipertansif ve sigara içen hastalar arasında belirgin bir ilişki saptandı. Aspirine dirençli olan hastalarda hassas olanlara göre fibrinojen ve hsCRP (hassas CRP) düzeyleri anlamlı düzeyde yüksekti (fibrinojen: dirençli 748±67,8 mg/dL, hassas 347±41,9 mg/dL, hsCRP: dirençli 8.7±1.8 mg/L, hassas 3.2±0.9 mg/L, p <0,0001). Lipidler dışında diğer laboratuvar parametrelerinin hiçbiri, aspirine dirençli ve hassas olan hastalar arasında farklı değildi. **Sonuç:** Bulgularımıza göre aspirin direncini belirlemede ilk adım olarak fibrinojen ve hsCRP düzeylerinin ölçümünün kullanılabileceği önerilmektedir. Bununla birlikte aspirin direnci olan hastalarda antitrombosit tedaviyi optimize edebilmek üzere major kardiyovasküler olayların riskini belirlemek için daha ileri çalışmalarla ihtiyacımız vardır.

Anahtar Kelimeler: Aspirin; trombosit agregasyon inhibitörleri; fibrinojen; koroner arter hastalığı

ABSTRACT Objective: Aspirin is the cornerstone of antiplatelet therapy in cardiovascular medicine. Patients with coronary artery disease (CAD) with inadequate platelet inhibition by aspirin, referred to as aspirin resistance, might have an increased risk of suffering cardiovascular events. Therefore, identification of these patients by measuring platelet function is of great importance. **Material and Methods:** The aim of this study was to investigate the frequency of aspirin resistance using a reference method and related clinical and biochemical parameters in 123 patients (69 males, 54 females; mean age±SD: 56±0.8 years) with stable coronary artery disease (CAD), who received 100 mg/day aspirin. Aspirin responsiveness was determined using a rapid tool, point-of-care (POC) method, VerifyNow assay, and resistance was defined as arachidonic acid-induced platelet aggregation rate above 550 ARU (aspirin reaction unit). **Results:** Aspirin resistance was detected in 31 patients (25.2%). A significant relation was investigated between aspirin resistance and hypertensive and smoking patients. Patients who were resistant to aspirin showed significantly higher fibrinogen and hsCRP (high sensitive CRP) levels than those of aspirin-sensitive patients (fibrinogen: resistant 748±67.8 mg/dL, sensitive 347±41.9 mg/dL, hsCRP: resistant 8.7±1.8 mg/L, sensitive 3.2±0.9 mg/L, p <0.0001). No laboratory parameters other than lipids differed significantly between the aspirin-resistant and -sensitive patients. **Conclusion:** Our findings suggest that measurements of fibrinogen and hsCRP levels may be used as a first step test in predicting aspirin resistance. However, we need further studies to evaluate major cardiovascular events risk in aspirin resistant subjects in order to optimize antiplatelet therapy.

Key Words: Aspirin; platelet aggregation inhibitors; fibrinogen; coronary artery disease

doi: 10.5336/medsci.2014-38779

Copyright © 2014 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34(4):363-72

Günümüzde koroner arter hastalığı (KAH) ülkemizde ve dünyadaki en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır.¹ KAH gelişiminde yer alan ciddi vasküler olayların (non-fatal miyokard infarktüsü, non-fatal inme ve vasküler ölüm) patofizyolojisinde, aterosklerotik zeminde gelişen arteriyel trombüslerin olduğu ve arteriyel trombüs oluşumunda da trombositlerin önemli bir role sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir.²

Aspirin (asetilsalisilik asit), yaklaşık 100 yıldır tanınan ve aterotrombotik kardiyovasküler olayların önlenmesinde kullanılan ucuz ve güçlü bir antiagregandır. Yapılan birçok deneysel ve randomize çalışma, aspirin tedavisinin miyokard infarktüsü (MI), inme ve kardiyovasküler ölümü ikincil olarak önlemede etkili olduğunu net olarak göstermiştir.^{3,4} Koroner kalp hastalığı (geçirilmiş MI, kararsız angina pektoris) ve serebrovasküler hastalığı olan olgular üzerinde yapılmış 145 randomize çalışmayı içine alan bir meta-analizde, 75 ila 300 mg/gün dozunda aspirin tedavisinin ölümle sonuçlanmayan MI riskini %35, vasküler olay riskini de %18 oranında azalttığı gösterilmiştir.^{5,6} Antitrombotic Trialists' Collaboration, son çalışmasında, tıkaçıcı vasküler olay sıklığının arttığı hastalıklarda antitrombotik tedavi ile ciddi vasküler olay sıklığının %25 azaldığını ortaya koymuştur.⁷

Bununla birlikte aspirinin antiagregan etkinliği tüm hastalarda aynı düzeyde görülmemekte ve uygun tedavi dozlarında kullanılmasına rağmen trombotik veya embolik vasküler olay yaşayan hastaların olduğu bildirilmektedir. Mehta ve ark. 1978 yılında, kateterizasyon uyguladıkları 10 hastaya işlem öncesinde 650 mg aspirin vermişler ve işlem sırasında ve sonrasında trombosit fonksiyonlarının sadece üç hastada normal seyrettiğini gözlemişlerdir.⁸ Aspirin almasına rağmen hastaların %10-20'si ilk olayı takip eden beş yıl içinde ikinci bir kardiyovasküler hastalık geçirdiği bildirilmektedir.⁹ Bazı insanlarda trombosit fonksiyonlarının inhibe olabilmesi için bilinenden yüksek dozlarda aspirin gerekli olmaktadır. Aspirin kullanmasına rağmen rekürren aterotrombotik olaylar geçirmekte olan hastalar için aspirin direncinden bahsedilir. Aspirin direncinin önemli bir klinik tanı olduğu ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkisinin bulunduğunu or-

taya koyan ilk randomize çalışma Gum ve ark. tarafından kararlı angina pektorisli hastalarda agregometre ve PFA-100 testleri kullanılarak yapılmıştır.¹⁰ Yaklaşık iki yıllık takip sonrasında, aspirin direnci bulunan hastalarda ölüm, MI ve serebrovasküler olay gelişimi yönünde üç kattan fazla risk artışı saptanmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, 325-1300 mg/gün doz aralığında %5,5-75 oranında aspirin direnci geliştiği bildirilmiştir.^{8,11-19}

Gerek klinik olarak, gerekse trombositlerin değerlendirildiği laboratuvar yöntemleriyle ortaya konan bu durumu kesin ve tam olarak tanımlamak kolay değildir; çünkü çok yönlü olan bu fenomen için literatürde çevresel ve kalıtsal faktörlerden, aspirinin farmakokinetiğine kadar değişen etkenlerin sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Çeşitli kardiyovasküler hastalıkları olan bireylerde aspirinin trombosit işlevini baskılayıcı etkinliğinin ölçülmesi amacı ile çok sayıda yöntem ve cihaz geliştirilmiştir ve kullanılan laboratuvar yöntemine göre çok büyük farklılıklar gösterdikleri dikkat çekmektedir. Can ve ark., 52 çoklu risk faktörü olan aterokslerotik kalp hastasında aspirin direncini PFA-100, "Multiplate" ve "VerifyNow" cihazlarıyla %0 bulmuştur.²⁰ Diğer taraftan periferik arter hastalarında aspirin direnci oranı %60'lara kadar çıkabilmektedir.²¹

Laboratuvar testlerinde aspirin etkisinin zayıf veya yetersiz olduğu durumlar için "incomplete-responders", "poor-responders", "aspirin failure" gibi terimler kullanılmış; aspirinin tromboksan sentezini yeterli düzeyde inhibe etmesine karşın, trombosit agregasyonunun sürdüğü durumlar için "aspirin direnci" yerine "aspirine yanıtızlık -non-responders" terimi önerilmiştir. Klinik ve laboratuvar özellikleriyle aspirin direnci aşağıdaki gibi tanımlanabilir:²² 1. Klinik olarak direnç; bilinen bir koroner, serebrovasküler veya periferik arter hastalığı varlığında, aspirin tedavisi gören bir hastanın aterotrombotik yeni bir olay geçirmesi. 2. Laboratuvar olarak direnç; aspirin tedavisi sürüyorken, trombosit fonksiyonlarına yönelik testlerde, yeterli antitrombotik etkinliğin gösterilememesi (kanama zamanı, trombosit agregasyonu düzeyi, kan tromboksan A2 düzeyi, idrarda tromboksan B2 ve metaboliti 11-dehidro tromboksan B2 düzeyi gibi).

Bu çalışmada, kararlı KAH tanısı ile takip edilen ve 100 mg/gün aspirin kullanan hastalarda hızlı trombosit fonksiyon analiz yöntemi kullanılarak aspirin direnci sıklığı ve aspirin direnci ile ilişkili klinik ve biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu hastane tabanlı, retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Nisan 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında kardiovasküler kliniğine başvurmuş ve antiagregan tedavi alan, in vitro aspirin direnci çalışılmış ve kayıtlarına ulaşılabilen 123 hastanın verileri dahil edildi. Antiagregan tedavi alma endikasyonu koroner arter hastalığı tanısı almış olmalarıydı. Bu hastalara ileriye dönük çalışma hakkında bilgi verildi ve imzalı rıza formları alındı. Çalışma Hastane Etik Kurulu tarafından onaylandı.

HASTA GRUBU

Çalışmaya kararlı KAH nedeniyle tıbbi tedavi altında izlenen ve son dört haftadır düzenli olarak 100 mg/gün aspirin kullanan 123 hasta (69 erkek, 54 kadın; ortalama yaş $56 \pm 0,8$ yıl) dahil edildi. Daha önce yapılan koroner anjiyografileri değerlendirilerek koroner damarlarında %50 ve daha fazla lezyon saptanan hastalar koroner arter hastası olarak kabul edildi. Anjinal ve anjinasız geçirilen MI, perkütan koroner girişim veya koroner by-pass ameliyatı, anjiografik olarak kanıtlanmış ateroskleroz veya girişimsel olmayan testlerde miyokard iskemisi kanıtlarının bulunduğu belirlenen hastalar kararlı koroner hastalığı olan bireyler olarak kabul edildi. Anjinada en az iki aydan beri semptom kompleksinin kararlı olması, anjinanın sıklık, süre, kolaylaştırıcı faktörlerinde değişim olmamasına dikkat edildi.

Son altı hafta içinde geçirilmiş MI, kararsız angina pektoris, miyeloproliferatif hastalık, kolajen doku hastalığı, akut ve kronik karaciğer hastalığı, malignensi öyküsü olanlar, son bir haftada majör cerrahi işlemi geçirmiş olanlar ve/veya son iki hafta içinde aktif enfeksiyon geçirenler, kanama zamanı bozukluğu, trombosit sayısı $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ veya $> 450 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobün değeri $< 10 \text{ g/dL}$ olanlar, son bir hafta içinde steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç, diğer COX inhibitörleri, alternatif antit-

rombosit tedavi, antikoagülan ilaç (tiklopidin, klopidogrel, dipiridamol), heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü kullananlar ile çalışma için onayı alınmamış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların ilaca uyduğu sözlü bildirimlerine dayanarak kabul edildi.

Her hastanın ayrıntılı öykü, muayene bulgularına ve laboratuvar test sonuçlarına ulaşıldı. Eşlik eden sistemik hastalıklar kaydedildi. Hastaların tamamında böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri sonuçlarına ulaşıldı.

Koroner arter hastalığının değiştirilebilir-değiştirilemez risk faktörlerinin bazılarını değerlendirerek, aspirin direnci ile ilişkisi incelendi. Bu sebeple ilk olarak hastaların kaydedilmiş kan basıncı değerleri çalışıldı. Sistolik kan basıncı $\geq 140 \text{ mmHg}$ ve/veya diyastolik kan basıncı $\geq 90 \text{ mmHg}$ '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 $\geq 126 \text{ mg/dL}$ olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi. Hiperlipidemi için LDL kolesterolün $> 100 \text{ mg/dL}$ olması veya kolesterol düşürücü ilaç kullanımı dikkate alındı. Bunun haricinde çalışılmış diğer biyokimyasal parametreler; üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL-, LDL-kolesterol, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein (a), HbA1c, hsCRP, fibrinojen, ve homosistein idi.

Sigara içiciliği ise son 12 ay içinde düzenli sigara kullanımının varlığı olarak tanımlandı. Buna göre günde 1 adet ve üzeri sigara kullanımı sigara içiciliği için yeterli kabul edildi. Hastaların boy, kilo ölçüleri alındı ve vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğunun karesi (cm^2) formülüne göre beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Obezite BKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlandı.

Rutin biyokimyasal tetkikler için 12 saatlik açlık sonrası örnekler, jel separatörlü BD (Becton Dickonson, ABD) tüplerine alındı. Kan sayımı için K_3EDTA 'lı 5 ml'lik BD tüpleri kullanıldı. Otomatize kan sayımı cihazında (Sysmex XT-2000i (Sysmex Corp., Kobe, Japonya) tam kan sayımı yapılarak hemoglobün, hematokrit, eritrosit, lökosit ve trombosit sayıları elde edildi.

VerifyNow İLE ASPİRİN DİRENCİNİN SAPTANMASI

Araştırmamızda aspirin duyarlılığının test edilmesi için "VerifyNow" cihazı (önceki tanımı Ultegra Rapid Platelet Function Analyzer) (Accumetrics, San Diego, CA, ABD) kullanıldı. Bu, hızlı bir trombosit fonksiyon analizörüdür ve fibrinojen kaplı-boncuklardan oluşan bir sistem ile turbidimetrik ölçüm yapar.^{17,23} VerifyNow Aspirin Test kartuşları, agonist olarak araşidonik asit içerir.^{24,25} Cihaz, ışık geçirgenliğindeki değişikliği, dolayısıyla da agregasyon hızını ölçer. Laboratuvarımızda kullanılan 2 seviyelik sıvı kontroller aylık olarak çalışıldı ve ortalama CV değerleri seviye 1 için %2,4 ve seviye 2 için ise %3,1 bulundu.

Test için tam kan örneği, %3,2'lik sitratlı tüpe ve özellikle de üretici firmanın talimatı doğrultusunda seçilmiş ürüne (Greiner Catalog 54322) ait vakumlu tüplere alınarak çalışıldı. Örneğin ilk 2 mililitresi, endotel travma ile aktive olan trombositlerin yanlış sonuca neden olmasını önlemek için atıldı. Kanlar alındıktan sonra antikoagülan ile tam karışım sağlanması için 3-5 kez yavaşça çalkalandı ve 1 saat içinde çalışılmaya alındı veya oda ısısında en fazla 4 saat bekletilerek çalışıldı. Sonuçlar, "aspirin reaction unit" adı altında ARU olarak verildi. Üreticinin belirttiği cutoff değeri olarak 550 ARU kullanıldı.^{24,25} Buna göre <550 ARU olanlar aspirine duyarlı ve >550 ARU olanlar aspirine dirençli kabul edildi. Selektif COX-2 inhibitörü kullanımının bu yöntemi etkilemediği bildirilmiş ve bu yöntemle saptanan aspirin direncinin artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur.¹² VerifyNow ile ölçülen tek doz aspirine cevap olarak baskılanan trombosit fonksiyonunun, PFA100 ölçümleri ve geleneksel optik trombosit agregasyon testleri ile iyi korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.²⁵⁻²⁷

Tüm analizler SPSS 15.0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası tek değişkenli karşılaştırmalarda, sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre, parametrik testlerden bağımsız gruplarda

t-testi kullanıldı. "p" değeri için anlamlılık sınırı 0,05 kabul edildi.

BULGULAR

ASPİRİN HASSASİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

VerifyNow ile tüm hastalarda ölçülen ARU değeri $488,3 \pm 172,1$ bulundu. Ortalama aspirin hassasiyeti (<550 ARU) olanlarda $417,5 \pm 107,8$ ve aspirin direnci olanlarda (>550 ARU), $698,3 \pm 157,2$ olarak ölçüldü. Hasta grubunda yer alan 123 hastanın 31'inde (%25,2) aspirin direnci saptandı. Erkeklerde aspirin direnci %18,9 (15/79), kadınlarda %36,3 (16/44) oranlarında saptandı.

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Hastaların demografik özellikleri oran verilerek özetlendi (Tablo 1). Hasta gruplarında yaş ve cinsiyet ile ilgili olarak istatistiksel bir farklılık bulunmadı. Aspirin direnci olan ile olmayan hastalar demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında, hipertansiyon ve hiperlipidemi değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 2). Diğer demografik verilerin iki grupta benzer olduğu görüldü.

Tüm hastaların ölçülen laboratuvar testleri arasında kan sayımları değerleri, üre ve kreatinin düzeyleri referans aralıkları içindeydi (Tablo 3). Aspirin direnci olan ile olmayan hastalar, laboratuvar bulgularına göre karşılaştırıldığında, aspirin direnci olan hasta grubunda fibrinojen düzeyi ve hsCRP değeri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4). Bunun yanında diğer laboratuvar bulgularından lipid parametreleri de iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdi.

TARTIŞMA

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR VE ASPİRİN DİRENCİ

Trombositler hemostazda ve trombozda merkezi role sahip kan hücreleridir. Vasküler endotel hasarı ile ortaya çıkan subendotel dokü ve von Willebrand faktör, trombositlerin hasar bölgesine toplanmasını sağlar. Kolajen, ADP, epinefrin, trombin, tromboksan A2 (TxA2), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve serotonin gibi uyarıcı ajanların et-

TABLO 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.

Demografik Özellikler	Hasta sayısı (n)
Kadın	54 (%43,91)
Erkek	69 (%56,09)
Sigara kullanımı	30 (%24,3)
Hipertansiyon	102 (%82,9)
Diyabet	67 (%54,4)
Hiperlipidemi	89 (%72,3)
Beden kitle indeksi ≥ 30 kg/m ²	75 (%60,9)

kisiyle şekil değiştiren ve granül içerikleri ile sentezledikleri TxA₂ ve PAF gibi maddeleri salgılayan trombositler agregatlar oluştururlar.⁷ Trombosit aktivasyonu farklı uyarıcı ajanlar, farklı reseptörler ve farklı hücre içi yolaklar üzerinden çok yönlü olmasına rağmen, klinikte en çok kullanılan antitrombotik ilaç olan aspirin, yalnızca TxA₂ sentezini bloke eder. Günümüzde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda, kontrendikasyon yoksa, tanı konduktan itibaren aspirin tedavisine başlanmakta, ve yaşam boyu sürdürülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda primer ve sekonder koruma amacıyla uygulanan antitrombotik tedavinin, vasküler olayları anlamlı bir şekilde azalttığı birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir.²⁸

Aspirin kullanmasına rağmen rekürren aterotrombotik olaylar geçirmekte olan hastalar için aspirin direncinden bahsedilir.²⁹ Aspirin direnci en

çok kardiyovasküler hastalıklarda incelenmiş, bu çalışmalarda kullanılan farklı yöntemlere bağlı olarak farklı sonuçlar bulunmuştur. Gum ve ark.nın¹³ stabil koroner arter hastalığı olan 325 hastada yaptığı ileriye dönük çalışmada, 325 mg/gün aspirin kullanılmış ve iki yıl sonunda ölüm, MI ve serebrovasküler olay sıklığının arttığı görülmüştür. Aspirin tedavisi altındaki hastalara yönelik bir başka olgu kontrollü çalışmada, idrarda 11-dehidrotromboksan B2 artışının MI ve kardiyovasküler mortalite riski artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁰ Anılan çalışmaların ortak yönü aspirin direnci varlığında kardiyovasküler olayların artmasıdır.

ASPIRİN DİRENCİ SIKLIĞI

Klinik olarak aspirin direnci, yeterli trombosit inhibisyonuna yönelik tedaviye rağmen aterotrombotik olayların tekrarlaması olarak bilinir. Aspirin direncinin laboratuvar tanımlaması ise trombosit agregasyon inhibisyonunda aspirinin yetersiz kalmasıdır ve kullandığımız yöntemlere göre de değerler olarak >550 ARU olarak ifade edilir. Değişik hasta gruplarında farklı yöntemler kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçlarına göre aspirin direnci sıklığı %0,4 ile %83,3 arasında değişmektedir (Tablo 5).³¹ Mevcut literatürdeki veriler incelendiğinde, bildirilen aspirin direnci sıklığının kullanılan testte göre çok büyük farklılıklar gösterdiği kolayca fark edilir. Aterosklerotik kalp hastalarında aspirin direnci sıklığı %0-60 arasında değişen oran-

TABLO 2: Aspirin direnci olan ve olmayan hastaların klinik verileri. Veriler ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) olarak verilmiştir.

Demografik Özellikler	Aspirin direnci var (n=31)			Aspirin direnci yok (n=92)			p değeri
	Aayı	Yüzde	Ort \pm SS	Sayı	Yüzde	Ort \pm SS	
Yaş	31	25,2	52,7 \pm 15,8	92	74,8	57,9 \pm 16,2	0,123
Beden kitle indeksi (kg/m ²)			38,1 \pm 12,2			36,2 \pm 8,3	0,211
Sistolik kan basıncı (mmHg)			146,5 \pm 17,3			112,1 \pm 25,3	0,001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)			85,7 \pm 9,1			86,1 \pm 8,1	0,818
Cinsiyet							0,056
Erkek	15	48,8		54	58,6		
Kadın	16	51,6		38	41,3		
Hipertansiyon	20	64,5		82	89,1		0,004
Diyabet	18	58,0		49	53,2		0,681
Sigara	9	29,0		10	10,8		0,797
Hiperlipidemi	30	96,7		59	64,1		0,022

p<0,05 değeri, istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

TABLO 3: Koroner arter hastalığı olan 123 hastanın laboratuvar verileri. Veriler ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) olarak verilmiştir.

Ölçülen testler	Değer
Lökosit (109/L)	7,9 \pm 1,9
Eritrosit (1012/L)	4,4 \pm 1,3
Hemoglobin (gr/dL)	13,7 \pm 1,2
Hematokrit (%)	39,8 \pm 6,3
Trombosit (109/L)	236 \pm 64
Üre (mg/dL)	18,1 \pm 2,2
Glukoz (mg/dL)	118 \pm 1,2
Kreatinin (mg/dL)	0,8 \pm 0,1
Total kolesterol (mg/dL)	226,4 \pm 28,3
LDL- Kolesterol (mg/dL)	127,2 \pm 28,5
HDL-Kolesterol (mg/dL)	48,2 \pm 13,5
Lipoprotein (a) (mg/dL)	32,8 \pm 10,6
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	157,2 \pm 14,2
Apolipoprotein B (mg/dL)	88,6 \pm 14,4
Homosistein (μ mol/L)	19,3 \pm 4,0
HbA1c (%)	6,8 \pm 1,6
hsCRP (mg/L)	7,3 \pm 2,1
Fibrinojen (mg/dL)	554 \pm 21,2

larda bildirilmektedir.³²⁻³⁵ Aspirin direncini 1966 ile 2006 yılları arasında objektif olarak test eden ve klinik sonuçları ile ilişkiyi araştıran 20 ça-

alışmanın ele alındığı bir meta analizde, 2930 hasta arasında aspirin direnci sıklığı %28 olarak bulunmuştur.³³ Genelde güvenilir metodolojisi olan çalışmalarda bu oran %25 civarındadır.³⁶

Farklı bir yöntemle, kararlı angina pektorisli hastalarda yapılan bir çalışmada ise %32 oranında aspirin direncine rastlanmıştır.³⁷ Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, Pamukcu ve ark. PFA-100 yöntemini kullanarak 204 koroner arter hastasında %31,3 oranında, Hobikoğlu ve ark. ise 204 sağlıklı Türk insanında %40,3 oranında aspirin direnci saptamışlardır.^{38,39} Çalışmamızda KAH olan 123 hastada kullandığımız yöntem ile aspirin direnci oranı %25,2 bulunmuştur. Wang ve ark. da çalışmamıza benzer bir hasta grubunda RPFA yöntemi ile %23 oranında aspirin direnci bildirmişlerdir.¹² Çalışmamızdaki aspirin direnci oranının ülkemizde yapılan diğer iki çalışmaya göre düşük olması, kullanılan laboratuvar yönteminin farklı olması ile açıklanabilir. In vitro trombosit agregasyonunu test eden ve yaygın olarak kullanılan üç temel sistem bulunmaktadır. PFA-100, yüksek bir makaslama gerilimi altında, kanın küçük bir deliğe doğru çekilmesi ve bu deliğin trombositler tarafından kapanması için geçen sürenin hesabına dayanır.

TABLO 4: Aspirin direnci olan ve olmayan hastaların laboratuvar verileri. Veriler ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) olarak verilmiştir.

Ölçülen testler	Aspirin direnci var (n=31)	Aspirin direnci yok (n=92)	p değeri
Lökosit (uL)	5,5 \pm 3,1	6,8 \pm 4,1	0,108
Eritrosit	3,5 \pm 2,7	4,8 \pm 2,7	0,022
Hemoglobin (gr/dL)	13,1 \pm 7,7	14,1 \pm 6,7	0,490
Hematokrit (%)	37,8 \pm 11,7	41,5 \pm 16,7	0,256
Trombosit (uL)	231 \pm 58	254 \pm 79	0,138
Üre (mg/dL)	18,4 \pm 2,8	16,2 \pm 8,9	0,179
Glukoz (mg/dL)	124 \pm 25	112 \pm 61	0,289
Kreatinin (mg/dL)	0,9 \pm 0,6	0,7 \pm 0,5	0,069
Total kolesterol (mg/dL)	274,4 \pm 18,3	173,5 \pm 47,9	0,032
LDL- Kolesterol (mg/dL)	177,2 \pm 28,5	96,4 \pm 40,3	0,028
HDL-Kolesterol (mg/dL)	27,2 \pm 13,5	48,5 \pm 10,2	0,020
Lipoprotein (a) (mg/dL)	44,8 \pm 20,6	38,2 \pm 22,5	0,607
Apolipoprotein A (mg/dL)	146,2 \pm 23,2	140,2 \pm 10,2	0,241
Apolipoprotein B (mg/dL)	77,6 \pm 23,4	83,9 \pm 50,9	0,740
Homosistein (μ mol/l)	20,3 \pm 4,0	17,3 \pm 14,9	0,574
HbA1c (%)	6,1 \pm 1,7	5,9 \pm 2,4	0,617
hsCRP (mg/L)	8,7 \pm 1,8	3,2 \pm 0,9	0,001
Fibrinojen (mg/dL)	748 \pm 67,8	347 \pm 41,9	0,001

p<0,05 değeri, istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

TABLO 5: Çeşitli çalışmalarda aspirin direnci görülme oranları.

Çalışma	Sayı	Hastalık	Yöntem	Aspirin direnci sıklığı (%)
Gum ve ark. 2001 ¹⁰	325	Stabil KAH	Optik agr PFA-100	5,5 9,5
Helgason ve ark. 1994 ¹¹	306	İnme sonrası	Optik agr	25
Wang ve ark. 2003 ¹²	422	Stabil KAH	RPFA	25
Macchi ve ark. 2002 ¹⁴	72	Stabil KAH	PFA-100	29,2
Andersen ve ark. 2002 ¹⁵	129	Stabil KAH	PFA-100	1,35 2,40
Pamukcu ve ark. 2007 ³⁸	204	İntrakoronar stent restenozu	PFA-100	31,3
Hobikoğlu ve ark. 2005 ³⁹	204	Stabil KAH	PFA-100	27

Optik agr: Optik agregometre, PFA-100: Platelet function analyzer, RPFA: Rapid platelet function analyzer, KAH: Koroner arter hastalığı.

“VerifyNow” sistemi fotometrik olarak çalışan bir tam kan agregometri sistemidir. Tromboelastograf (Hemascop, Niles, IL, ABD) pıhtı gerilme gücünü ölçer.⁴⁰⁻⁴² Bunun yanında bizim kullandığımız yöntemin altın standart kabul edilen agregometre ile yüksek korelasyon gösterdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{43,44} Çalışmamızın en sınırlayıcı kriteri, aspirin direnci belirlemek için tek yöntem kullanmış olmamızdır. Sonucun daha nesnel değerlendirilebilmesi için birden fazla yöntem kullanılabilir. Ayrıca değişik sonuçların, aspirin direnci tanısının hangi ölçütlere göre konduğu ve hasta topluluğunun genetik ve çevresel özelliklerine bağlı olabileceği de düşünülmelidir.

ASPIRİN DİRENCİ VE DİĞER DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmamızda, aspirin direnci olan hasta grubunda özellikle sigara kullanımı, hiperlipidemi sıklığı, fibrinojen ve hsCRP düzeylerinin aspirin direnci olmayan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Aspirin direnci varlığı ile diğer bir dizi klinik parametrelerin ilişkisi değerlendirildiğinde, anlamlı bulunamadı. Popülasyonumuzda aspirin direnci olan hasta sayısının çok az olması ile diğer klinik bulguları olası etkisini istatistiksel olarak gizliyor olabildiği düşünüldü.

Yaş ve Cinsiyet: Yaş, kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır ve ilerleyen yaşla birlikte trombosit aktivasyonunda artış olduğu düşünülmektedir.⁴⁵ Lee ve ark. tarafından yapılan ve 468 stabil koroner arter hastasını içeren

bir çalışmada, aspirin direnci olan hastalarda ileri yaş ve kadın cinsiyetin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.⁴⁶ Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, ileri yaştaki hastalarda aspirin direnci prevalansının daha yüksek olduğu, ancak cinsiyet açısından fark olmadığı bulunmuştur.⁴⁷ Bunun yanında, yapılan birçok çalışmada aspirin direnci ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.^{38,48} Bizim çalışmamızda da aspirin direnci ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu sonuç önceki yapılan çalışmaların çoğunluğu ile uyumluydu.

Sigara: Gum ve ark. kararlı koroner arter hastalarını aldıkları geniş çaplı bir çalışmada, aspirin direnci ile sigara kullanımı arasında yakın ilişki olduğunu göstermişlerdir.¹³ Yapılan diğer çalışmalarda da sigaranın aspirin direnci ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.^{11,14} Periferik arter hastalığı nedeniyle anjiyoplasti yapılan ve 100 mg/gün aspirin kullanımına karşı direnç gelişen hastalarda arteriyel reoklüzyon riski %87 oranında artmıştır. Bu hastalarda anjiyoplasti sonrası günlük olarak fazla miktarda sigara içiminin aspirinin lokal antitrombotik etkilerini bloke edebileceği öne sürülmüştür.⁴⁹

Hiperlipidemi: Kararlı KAH hastalarının alındığı çalışmalarda, aspirin direnci ile sigara kullanımı ve hiperlipidemisinin ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁰⁻⁵² Trombosit hiperagregabilitesi; hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi ve hiperfibrinojenemi ile ilişkilendirilmiştir.⁵³ Hiperkolesterolemik hastalarda, trombosit agregasyonu

artmakta, TXA2 üretimi artmakta, trombin jenerasyon belirteçleri artmakta, ve neticede aspirinin antitrombotik etkisi gizlenmektedir.⁵⁴ Ülkemizde yapılan bir çalışmada, statin tedavisinin LDL'yi düşürmenin yanı sıra, pleotropik ve anti-inflamatuar etkileri ile trombosit reaktivitesi ve buna bağlı olarak aspirin direncini azalttığı gösterilmiştir.⁵⁵ Çalışmamızda daha önceki çalışmaları destekler şekilde aspirin direnci olan hastalarda hiperlipidemi sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Sonuç olarak, çalışmamız ve önceki çalışmalar ışığında, kolesterol düzeyindeki artışın trombosit agregasyonunu arttırarak aspirin direnci gelişmesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Fibrinojen ve hsCRP: Koroner arter hastalığı olan kişilerde IL-6, TNF- α , fibrinojen, homosistein, lipoprotein (a), Apo A, Apo B ve CRP gibi inflamasyon ve hematolojik belirteçlerle prognoz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^{22,23,56,57} İnflamasyon parametresi olan fibrinojen düzeyindeki artış ile aspirin direnci arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma Feher ve ark. tarafından yapılmış ve plazma fibrinojen düzeylerindeki artışın, eritrosit adhezyonunu ve ADP salınımını artırarak trombosit agregasyonunu artırdığı ve bu mekanizmayla aspirin direncine neden olduğu bildirilmiştir.⁵⁸ Narvaez ve ark. protrombotik değişkenler (CRP, fibrinojen, D-dimer, trombosit sayısı) ile aspirin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler, ve aspirin direnci olan hastalarda fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısının yüksek olduğunu gözlemişlerdir.⁵⁹ Koroner arter hastalığı riski yüksek 1311 asemptomatik hastayı içeren geniş çaplı bir çalış-

mada da, aspirin direnci olan hasta grubunda fibrinojen düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁶⁰ Çalışmamızda da inflamasyon belirteçlerinden fibrinojen düzeyi ile aspirin direnci varlığı incelendiğinde, direnç gelişen hasta grubunda fibrinojen düzeyinin belirgin olarak arttığı görüldü. Koroner arter hasarının bağımsız risk parametresi olan hsCRP ile de aspirin direnci anlamlı ilişki gösterdi. Bu bulgu, bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar yapılmış çalışmalar içinde hsCRP değerinin VerifyNow yöntemi kullanılarak ölçülen aspirin direnci olan kişilerde farklı tespit edildiğini gösteren ilk çalışmaydı. Bazı çalışmalarda bu ilişkinin izlenememesinin, daha hassas bir yöntemin kullanılmasına bağlı olduğu düşünüldü.⁶¹ Bu bulgular, ölçümü kolay bir biyokimyasal ve muayene yöntemi olan fibrinojen ve hsCRP ile, aspirin direncini öngörmeye başvurulabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçların klinik pratikte hasta takibinde göz önünde bulundurulmasında yarar olabilir. Buna yönelik de ilişkinin anlamlılığını daha iyi gösterebilmek adına ileri dönemde vaka sayısını arttırarak detaylı bir korelasyon analizi yapılması planlandı.

SONUÇ

Klinik olarak kritik nokta aspirinden faydalanmayacak hastaların belirlenmesidir. Bulgularımıza göre, eşlik eden ve olası risk faktörleri olarak kabul edilebilen sigara kullanıcılığı, hiperlipidemi, fibrinojen ve hsCRP yüksekliklerinde risk faktörlerinin optimal seviyede düzeltilmesi gerekebileceği, aksi takdirde aspirin reçetelenmesine rağmen aterotrombotik hastalık geçirmeye devam eden hastaların olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, Mensah GA, Lenfant C. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 2002;106(13):1602-5.
2. Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. Overview of hemostasis. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p.3-16.
3. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96(8):2751-3.
4. Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ* 1994;309 (6963): 1215-7.
5. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Goldhaber SZ, Hennekens CH. The effect of chronic platelet inhibition with low-dose aspirin on atherosclerotic progression and acute thrombosis: clinical evidence from the Physicians' Health Study. *Am Heart J* 1991;122(6):1588-92.

6. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
8. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Part 4. Effect of aspirin. *Atherosclerosis* 1978;31(2):169-75.
9. Raju NC, Eikelboom JW, Hirsh J. Platelet ADP-receptor antagonists for cardiovascular disease: past, present and future. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(12):766-80.
10. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88(3):230-5.
11. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25(12):2331-6.
12. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R, Reisman M, Gray W, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003;92(12):1492-4.
13. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):961-5.
14. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002;107(1-2):45-9.
15. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljelot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002;108(1):37-42.
16. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1122-6.
17. Sane DC, McKee SA, Malinin AI, Serebruany VL. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Am J Cardiol* 2002;90(8):893-5.
18. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995;11(3):221-7.
19. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71(5):397-403.
20. Can MM, Tanboğa IH, Türkyılmaz E, Karabay CY, Akgun T, Koca F, et al. The risk of false results in the assessment of platelet function in the absence of antiplatelet medication: comparison of the PFA-100, multiplate electrical impedance aggregometry and verify now assays. *Thromb Res* 2010;125(4):e132-7.
21. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997;78(3):1003-7.
22. Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27(5):456-65.
23. 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(7252):13-7.
24. Smith JW, Steinhilb SR, Lincoff AM, Coleman JC, Lee TT, Hillman RS, et al. Rapid platelet-function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999;99(5):620-5.
25. Coleman J, Wang JC, Simon DI. Determination of individual response to aspirin therapy using the Accumetrics Ultegra RPFA-ASA system. *Point of Care* 2004;3(2):77-82.
26. Malinin AI, Atar D, Callahan KP, McKenzie ME, Serebruany VL. Effect of a single dose aspirin on platelets in humans with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2003;462(1-3):139-43.
27. Malinin A, Spergling M, Muhlestein B, Steinhilb 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(4):295-301.
28. Grau AJ, Reiners S, Lichy C, Bugge F, Ruf A. Platelet function under aspirin, clopidogrel, and both after ischemic stroke: a case-crossover study. *Stroke* 2003;34(4):849-54.
29. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005;142(5):370-80.
30. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007;115(25):3156-64.
31. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28(14):1702-8.
32. Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, Fischer C, Uhlemann H, Siegemund T, et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand* 2006;113(1):31-5.
33. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7637):195-8.
34. Schrör K, Weber AA, Hohfeld T. Aspirin "resistance". *Blood Cells Mol Dis* 2006;36(2):171-6.
35. Englyst NA, Horsfield G, Kwan J, Byrne CD. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28(6):1196-203.
36. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(15):1593-9.
37. Coma-Canella I, Velasco A, Castano S. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100. *Int J Cardiol* 2005;101(1):71-6.
38. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, Oncul A, Ozcan M, Umman B, et al. Clinical relevance of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease: a prospective follow-up study (PROSPECTAR). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18(2):187-92.
39. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2005;207(1):59-64.
40. Gladding P, Webster M, Ormiston J, Olsen S, White H. Antiplatelet drug nonresponsiveness. *Am Heart J* 2008;155(4):591-9.
41. Pregowski J, Witkowski A, Sitkiewicz D. Significance of aspirin and clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Curr Vasc Pharmacol* 2007;5(2):135-40.
42. Buchanan MR, Schwartz L, Bourassa M, Brister SJ, Peniston CM; BRAT Investigators. Results of the BRAT study--a pilot study investigating the possible significance of ASA nonresponsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol* 2000;16(11):1385-90.

43. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1995;18(8):1231-48.
44. Edmondstone WM. Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis? *BMJ* 1995;311(7021):1660-1.
45. Kültürsay H. [Introduction and epidemiology]. *Koroner Kalp Hastalığı: Primer ve Sekonder Korunma*. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri; 2001. p.2-11.
46. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005;118(7):723-7.
47. Pamukcu B, Ofiaz H, Onur I, Oncul A, Umman B, Koylan N, et al. Aspirin-resistant platelet aggregation in a cohort of patients with coronary heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18(5):461-5.
48. Poulsen TS, Kristensen SR, Korsholm L, Haghfelt T, Jørgensen B, Licht PB, et al. Variation and importance of aspirin resistance in patients with known cardiovascular disease. *Thromb Res* 2007;120(4):477-84.
49. Lassila R, Lepäntalo M, Lindfors O. The effect of acetylsalicylic acid on the outcome after lower limb arterial surgery with special reference to cigarette smoking. *World J Surg* 1991;15(3):378-82.
50. Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005;42(2):99-103.
51. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;113(2): 101-13.
52. FitzGerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 2003;361(9357):542-4.
53. Machleidt C, Mettang T, Stärz E, Weber J, Risler T, Kuhlmann U. Multifactorial genesis of enhanced platelet aggregability in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1989;36(6):1119-24.
54. Szczekliak A, Musiał J, Undas A. Reasons for resistance to aspirin in cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106(22):e181-2; author reply e181-2.
55. Tirnaksiz E, Pamukcu B, Ofiaz H, Nisanci Y. Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin-resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27(1):24-8.
56. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003;326(7380):82-3.
57. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26(12):3264-72.
58. Feher G, Koltai K, Papp E, Alkonyi B, Solyom A, Kenyeres P, et al. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables. *Drugs Aging* 2006;23(7):559-67.
59. Narvaez I, Sagastagoitia JD, Vacas M, Saez Y, Lafita M, Monica S, et al. Prevalence and biologic profile of aspirin resistance in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res* 2007;120(5): 671-7.
60. Faraday N, Becker DM, Yanek LR, Herrera-Galeano JE, Segal JB, Moy TF, et al. Relation between atherosclerosis risk factors and aspirin resistance in a primary prevention population. *Am J Cardiol* 2006;98(6):774-9.
61. Sahin DY, Koç M, Caylı M, Uysal OK, Karaarslan O, Kanadaşı M, et al. [The frequency of aspirin resistance by a modified thrombelastography method and its relationship with clinical and laboratory parameters in patients with stable coronary artery disease]. *Türk Kardiyol Dem Ars* 2012;40(1):33-40.