# Aspirin Direnci

**Uzm.Dr. Atila BİTİGEN, Uzm.Dr. Osman KARAKAYA,**
**Uzm. Dr. Mustafa SAĞLAM, Dr. Gökhan KAHVECİ**

Kartal Koşuyolu, Yüksek İhtisas Hastanesi, İstanbul

## ÖZET

Ağrı kesici, antiinflamatuvar ve ateş düşürücü etkisi nedeni ile aspirin en çok kullanılan ilaçtır. Aspirin siklooksijenaz enziminin geri dönüşümsüz inhibitörüdür. Bu yolla platelret agregasyonunun güçlü mediyatörü olan TxA 2'nin oluşmasını önler. Kararsız angina, ani kalp ölümü, AMİ veya inme gibi olayların temelinde plak yırtılması sonrası gelişen trombosit aktivasyonu vardır. Aspirin trombosit agregasyon ve adezyonunu önleyerek trombüs oluşumunu bloke eder. İskemik kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı olmak üzere tüm kardiyovasküler hastalıkların ikincil korunmasında aspirin kullanılmaktadır. Aspirin kullanılmasına rağmen akut arteryel trombotik olay gelişimine, aspirin direnci denilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aspirin direnci, Trombosit fonksiyonu, Koroner iskemi, Vasküler tromboz

## SUMMARY

### Aspirin Resistance

Aspirin is the most widely consumed drug in medicine due to analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effect. Aspirin is the irreversible inhibitor of the cyclooxygenase enzyme. This way it prevents the formation of TxA 2 which is the strong mediator of the platelet aggregation. At the basis of events such as the unstable angina pectoris, sudden cardiac death, acute MI or stroke, is the platelet activation which develops after plaque rupture. Aspirin use is fundamental in the secondary prevention of all cardiovascular disease, stroke and peripheric vascular disease. Aspirin resistance is responsible for the appearence of the acute coronary syndrome even though aspirin had been used.

**Key Words:** Aspirin resistance, Platelet function, Coronary ischemia, Vascullary thrombosis

## GİRİŞ

Ateroskleroza bağlı vasküler, serebral ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde uzun zamandır aspirin kullanılmaktadır. Aterosklerozun ilerlemesinde, akut miyokard enfarktüsü (AMİ) ve inme gibi akut komplikasyonların gelişiminde trombositler önemli rol oynamaktadır. Plak yırtılması sonrası gelişen kararsız angina (UAP), ani kalp ölümü, AMİ veya inme gibi olayların temelinde trombosit aktivasyonu yer almaktadır. Bu komplikasyonların ortaya çıkışını azaltmak amacıyla veya hastalıktan sonra sekonder korumada aspirin kullanılmaktadır.

Aspirin siklooksijenaz enziminin geri dönüşümsüz inhibitörüdür. Bunu siklooksijenazın 529. pozisyonundaki serin rezidüsünü asetilleyerek yapar.[1] İnaktif asetile COX1 araşidonik asitin PGG2'ye dönüşümünü katalize edemez. Böylece trombosit agregasyonunun güçlü uyarıcısı olan TxA2'nin oluşması önlenir. Bir trombosit kümeleşmesini önleyici ajan olan aspirinin primer ve sekonder korumadaki rolü birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. On bin insanı kapsayan ''The Antiplatelet Trialist's Collaboration'' çalışmasının meta analizi sonucunda, aspirin kullanımı ile miyokard enfarktüsü, inme ve ölümde %25 oranında azalma saptanmıştır.[2] Yeni meta analizler sonucunda, daha önce AMİ, inme, bypass cerrahisi, anjiyoplasti, periferik vasküler cerrahi geçirmiş hastalarda, mortalite ve nonfatal kardiyovasküler olaylarda belirgin azalma gösterilmiştir.[2,3] Dört büyük çalışma ile düşük doz aspirinin, erkeklerde kardiyovasküler hastalıkların primer olarak önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.[4-7] Kadınlar için ise, Women's Health Study, kardiyovasküler hastalıklardan primer korumada fayda-zarar oranına göre davranılması önerilmiştir. ISIS-2 çalışmasıyla AMİ'de aspirin kullanımı ile mortalitede %23 oranında azalma sağlanmıştır.[8] Girişimsel kardiyolojideki gelişmelerle birlikte aspirinin önemi bir kat daha artmıştır. Aspirinin perkütan koroner gi-

rişim (PKG) sonrası, iskemik komplikasyonları %64-77 oranında azaltmaktadır.[9-12] PKG sonrası iskemik kardiyak olaylardan sekonder korumada 80-350 mg/gün aspirin kullanımı önerilmektedir.[13]

Akut koroner sendrom ile kliniklere başvuran hastalarda daha önce aspirin kullananlarda prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir.[14] Başka bir çalışmada, plasebo kolunda daha önceden aspirin kullananlarda 30 günlük ölüm ve/veya Mİ riskinin %25 daha fazla olduğu ve bu etkinin GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımı ile azaldığı saptanmıştır.[15] Aspirin kullanan hastalarda ST yükselmeli Mİ ve Q dalgalı Mİ daha az geliştiği bildirilmiştir.[16]

TIMI 11 B çalışmasının alt grup analizinde de kararsız angina/ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTMİ) hasta grubunda daha önce aspirin kullananlarda ölüm veya iskemik kardiyak olay riskinde %60 artış gözlendiği ve bu grupta enoxaparin kullananlarda standart heparine kıyasla 8. ve 43. günlerdeki ölüm, Mİ, veya acil revaskülarizasyon riskinde anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir.[17] Bu bulgular iskemik kalp hastalığı vakalarında aspirin kullanılmasına rağmen akut koroner sendrom kliniğinin ortaya çıkması, altta yatan trombotik sürecin şiddeti veya aspirin direnci nedeni ile artmış kardiyak olay riskinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan primer ve sekonder korumada etkisi birçok kez ispatlanmış olan aspirinin, her bireyde aynı olumlu etkiyi gösterip göstermediği son yıllarda tartışılan bir konu olmuştur. Aspirin direnci nedeniyle bazı bireylerin aspirinin olumlu etkilerinden faydalanamadıkları düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda popülasyonun %8 ile %45'i arasında aspirin direnci saptanmıştır.[18-20] The Cleveland Clinic Foundation tarafından yapılan bir çalışmada, aspirin direnci prevelansı PFA-100 sistemi ile %9.5 bulunmuştur.[21] Aspirin direnci olanlarda kardiyak nedenlere bağlı ölümlerin arttığı kabul edilmektedir. Eikelboom ve ark'nın yaptığı çalışmada aspirin alan, kardiyovasküler olaylar açısından yüksek riskli hastaların idrar tromboxan B2 atılımı artmış bulunmuştur. İdrarla atılan 11 dehidrotromboxan B2 ile klinik sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Eikelboom ve ark. HOPE çalışmasına katılan 976 hastanın, idrardaki 11 dehidrotromboxan B2 konsantrasyonunu incelemişlerdir. Daha önce AMİ ya da stroke geçiren yada kardiyovasküler nedenlere bağlı ölen 488 hasta ile daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 488 hastayı karşılaştırmışlardır. Öncesinde aspirin almakta olan her iki gruptan üriner 11 dehidrotromboxan B2 atılımı fazla olan grupta kardiyovasküler ölüm 3.5 kat daha fazla saptanmıştır.[22] Üriner tromboxan metabolitlerinin (11 dehidrotromboxan B2) artışı aspirin direncinin invivo göstergesi olarak kabul edilmektedir.[18,19] Aspirin direnci daha çok kadınlarda, sigara içenlerde ve yaşlılarda gözlenmiştir. Irk, diyabetes mellitus (DM), trombosit sayısı, böbrek ya da karaciğer hastalığı ile aspirin direnci arasında ilişki bulunamamıştır.[21]

Periferik vasküler hastalığı olanlarda da aspirin direnci saptanmıştır. Periferik invaziv girişimleri takiben, aspirin direnci olanlarda, aspirin duyarlılara göre %87 daha fazla işlem sonrası yeniden tıkanma gözlenmiştir.[23] Tiklopidin kullanan hastalarda geçici iskemik atak (TİA) ve inme riskinin aspirin alanlardan daha fazla azaldığı gösterilmiştir.[24] Aspirin, aspirin+tiklopidin birleşimi ile kıyaslandığında, stent takılması ile oluşan trombosit aktivasyonunu ve stent takılması sonrası gelişebilecek restenozu engellemede yeterli olmadığı tespit edilmiştir.[25,26]

Aspirin direnci daha çok ex vivo yapılan testlerle saptanmaktadır. Bu testler arasında araşidonik asite ve ADP'ye bağımlı trombosit agregasyonu (türbidometrik), ADP'ye ve kollajene bağımlı trombosit agregasyonu (impedans), verify now (Accumetrics), PFA-100 ya da idrarda 11-dehidrotromboksan B2 ölçümü yer almaktadır.[27] Kan örnekleri son aspirin dozundan sonra 24 saat içinde trombosit analizi için Na sitrat'lı tüp içine, hemoglobin ve platelet sayısı için EDTA'lı tüp içine alınmaktadır. Daha çok optik agregasyon yöntemi ile PFA-100 yöntemi kullanılmaktadır. VerifyNow (Ultregra RPFA) tam kandan çalışılabilen, hızlı ve hasta başı yapılabilen bir metoddur. Aspirin ve tienopiridinlerin monitorizasyonunda kullanılabilen fakat daha çok GP IIb/IIIa monitorizasyonu için kullanılan bir testtir. VerifyNow (Ultregra RPFA) yöntemi abciximab direnç testi olarak adlandırılmıştır.[27]

Kapanma zamanını ölçmek için kullanılan optik plateret agregasyonu yönteminde ADP ve araşidonik asit, PFA-100 yönteminde ise kollajen ve/veya epinefrin ile kollajen ve/veya ADP kullanılmaktadır. Aspirin direnci 10 mm ADP ile ³%70 agregasyon ve 0.5 mg/mL araşidonik asit ile >%20 agregasyon şeklinde tanımlanmaktadır.

MN Kardiyoloji
12/4-2005
300-304

Bunlardan bir tanesi pozitif saptanması halinde aspirin yarı cevaplı (semiresponder) olarak kabul edilmektedir. PFA-100 sistemi ile normal kollajen ve/veya epinefrin kapanma zamanı aspirin direnci olarak tanımlanmaktadır.

**Optik Platelet Agregasyonu Yöntemi**

Trombosit agregasyonu için alınan örnek oda ısısında 1 saat tutulur. Trombositten zengin plazma elde etmek için 200 g'de 10 dakika (dk) santrifüj edilir. Kalan örnek 2000 g'de 15 dk santrifüj edilir. Trombositten fakir plazma ile bazal optik dansite bakılır. Adenozin difosfat (ADP) 10µg ve araşidonik asit 0.5 mg/mL ile platelet agregometrede agregasyon sağlanır. Trombositten zengin plazma içine agregan ajanlar eklenir, karıştırılır ve inkübe edilir. Trombositler agrege oldukça optik dansite değişir ve bu değişiklik fotoelektriksel olarak saptanır. Ekzojen ADP, endojen ADP salınışını uyararak geri dönüşümsüz agregasyona yol açar. ADP ile agregasyon aspirin kullananlarda, aspirin gibi salıverme defekti (aspirin like release defekt) olanlarda, trombosit depo havuzu hastalığı olanlarda, afibrinojenemi ya da Glanzman trombastenisi olanlarda bozulmaktadır. Araşidonik asit, aspirin ile trombosit agregasyonu inhibisyonunun derecesini belirlemede kullanılmaktadır. Trombositten zengin plazmaya araşidonik asit eklenmesi. TxA2 salınımını artırır, bu da agregasyonu sağlar. Yine agregasyon, aspirin kullanımında, aspirin like release defekt durumlarında, ya da Glanzman's trombastenisinde bozulmaktadır. Aspirin direnci, 10 µg ADP ile %70 ve üzeri, 0.5 mg/mL araşidonik asit ile %20 ve üzerinde agregasyon olması ile belirlenmektedir. Yukarıdaki iki koşuldan biri sağlanıyor, diğeri sağlanamıyorsa aspirin semirespondans olarak tanımlanmaktadır. ADP ile indüklenen agregasyonda eşik (cut-off) değeri normalde de %70 ve üzeridir. Ancak araşidonik asit ile agregasyon aspirin tarafından tamamen inhibe edildiği için, aspirin rezistansı tanımı için %20 ve üzeri eşik değeri olarak alınmıştır. Bu aspirin direncinin kesin belirleyicisidir. Bazı çalışmalarda aspirin direnci sadece ADP ile agregasyon olması ile tanımlanmaktadır.[21,28] Trombosit aktivasyonuna bağlı belirteçlerin akım sitometrisi yöntemi ile analizi, akut koroner sendromlar ve koroner stent uygulamasından sonra gelişebilecek majör olumsuz kardiyak olayları öngörebilme özelliğinden dolayı önemlidirler.[29] Pahalı, örnek alımı ve hazırlanması zaman alıcı, tekrarlanabilirliği düşüktür. Rutin bakılması için uygun değil. Araştırma amaçlı kullanılabilecek bir testtir.

**PFA-100 Sistemi**

PFA-100 sistemi, kanı kollajen kaplı membranla bölünmüş, ayrıca epinefrin(10 µg) ya da 50 µg ADP ile kaplanmış 147 µm'lik bir delikten geçirerek primer hemostazı stimüle etme esasına dayanır. Analizör tüm kanı(900 µl) yüksek bir hızla (5000 ile 6000 sn -1) kapiller aralıktan aspire eder. Bu sırada kan membranla temas eder ve trombositler membran yüzeyine adeze ve agrege olurlar. Trombosit tıkaçları oluşur, açıklık kapanır, kan akımı azalır sonra kesilir. Kapanma zamanı trombosit fonksiyonlarını yansıtır. Örnekler test öncesi hızlıca ters çevrilerek karıştırılır. Test kollajen ve/veya epinefrin kartuşları ile gerçekleştirilir. Tekrarlayan ölçümler alınır ve ortalama kapanma zamanı hesaplanır. Tekrarlayan ölçümler ile >300 sn saptanırsa, ''kapanma yok'' şeklinde yorumlanır.

PFA-100 sistemi ile, aspirinin genellikle kollajen ve/veya epinefrin ile kapanma zamanını uzatır, fakat kollajen ve/veya ADP kapanma zamanını etkilemez. Kollajen ve/veya ADP kartuj aspirin dışı trombosit fonksiyon bozukluğunu yansıtır. PFA-100 sistemi ile aspirin direnci; aspirin kullanımına rağmen normal kollajen ve/veya epinefrin kapanma zamanı saptanmasıdır. PFA-100 ile aspirinin semiresponders olup olmadığı tespit edilemez.21 PFA-100 sistemi, optik agregasyona göre daha duyarlı bulunmuştur.21

Kararlı anginalı hastalarda, PFA-100 ile ölçülen kapanma zamanı anjiyografide koroner arter stenozu olup olmayacağını öngörerek daha ileri tanısal testlerden kaçınılmasını sağlayabilmektedir.[27,30] Az sayıda aspirin kullanan hastaların olduğu çalışmalarda PFA-100 kapanma zamanı AMİ'de oluşan miyokart hasarının şiddeti ile korelasyon göstermiş.[27,31] Trombosit fonksiyon testleri kullanılarak, kardiyovasküler hastalıklardaki majör olumsuz kardiyak olayların öngörülebileceği bildirilmişse de bu testler, büyük çalışmalarda, standart klinik uygulamaların bir parçası haline getirilecek kadar ayrıntılı değerlendirilmemiştir.[27]

**Aspirin Rezistansı Muhtemel Mekanizmaları**

Siklooksijenaz (COX)-2, aspirin direnci ile oldukça ilişkili bulunmuştur. İnsan vücudunda siklooksijenaz (COX) iki formda bulunmaktadır. COX-1, trombositlerde sabit seviyede bulunan ve aspirin tarafından geri dönüşümsüz olarak bloke olan formudur. COX-2, vasküler endotel, düz kas

hücresi ve değişik seviyelerde trombositlerde bulunan, sitokinler ile indüklenebilen, COX-1'den daha kısa ömürlü formudur. COX-2'nin indüksiyonu ile PGH2 üretimi için alternatif bir yol oluşmaktadır. COX-2 yoluyla oluşan PGH2'den aspirin altındaki trombositlerde TxA2 üretilmektedir. Aspirin COX-2'yi inhibe edici etkisi COX-1 ile kıyaslandığında 170 kez daha az güçlüdür. Bu nedenle trombosit COX-2 ekspresyonları fazla olanlarda, aspirinin trombosit fonksiyonunu azaltıcı etkisi azalmaktadır.[22]

Vücut kitle indeksi ve insülin direnci trombosit aktivitesini etkileyerek, hiperglisemi ve hiperkolesterolemi reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırarak trombosit fonksiyonunu azaltıcı tedaviye yanıtı azaltabilmektedir.[33,34] Egzersizde stresle ilişkili katekolamini artıran adrenerjik uyarılmayla trombosit cevabı etkileyebilmektedir.[35] Tedavi uyumsuzluğu, kötü emilim, yetersiz ilaç dozu, aynı anda non-steroid antiinflamatuvar kullanımı gibi birçok sebep aspirin direncinden sorumlu tutulabilmektedir.

Diğer bir aspirin direnci mekanizması platelet glikoprotein IIIa polimorfizmidir. Platelet GP IIb-IIIa kompleksi, fibrinojen için reseptördür ve platelet agregasyonunu sağlamaktadır. Polimorfizm reseptörün IIIa subünitinde gerçekleşmektedir. P1A1, A1homozigot, P1A1, A2 heterozigot, P A2, A2homozigot şeklinde P1A2 pozitifliği oldukça yaygındır, kardiyovasküler hastalığı olanların >%30'unda bulunmaktadır.[36,37] Dahası, kararsız anginalı ve erken koroner kalp hastalığı aile hikâyesi olanlarda P1 A2 pozitivite prevalansı yüksek bulunmuştur. P1A2 polimorfizmi varlığında, platelet reaktivitesinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.[37] Von Willebrand Faktör (vWF) veya kollajen reseptör geni gibi çok sayıda başka genetik polimorfizmlerin aspirin direncine neden olduğu düşünülmektedir.[38,39] Trombosit fonksiyonunu değerlendiren yöntemlerden daha ileri aşama olan riskli bireyin genetik olarak tespiti gelecekte olası yöntemlerden biri olacaktır. Aspirin direncinin nedeni henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, genetik ve çevresel bir çok faktörün eşlik ettiği multifaktöryel bir patoloji gibi görünmektedir.

### Aspirin Direncinin Tedavisi

Hastanın ilaç tedavisine uyumsuzluğu saptanması güç olan ve sonuçları etkilemesi muhtemel olan bir durumdur. Aspirin dozunun artırılmasının yararı olmadığı gösterilmiştir.[32] Trombosit fonksiyon testlerinin sonuçlarına göre tedavilerini değiştiren klinisyenler olmasına rağmen, aspirin direncinin doğru tedavisi bilinmemektedir.[27] Bu tür olgularda aspirin tedavisine devam edilirken, tienopiridinlerin verilmesi yararlıdır. Aspirin dozunun artırılması klinik faydanın ötesinde yan etkiyi artırmaktadır. Yüksek riskli hastalarda aspirin ile birlikte tienopiridinlerin (klopidogrel veya tiklopidin) kullanılması önerilmektedir.

## SONUÇ

Aspirin direnci oldukça önemli klinik bir sorundur. Olası nedenler üzerinde durulsa da henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Klinikte aspirin direncinin tespiti için rutin tarama yapmak için veriler yetersizdir. Aspirin direncini tespit eden yöntemler araştırma amaçlı çalışmalar dışında kullanılmamaktadır. Akut koroner sendrom nedeni ile başvuran hastalar aspirin kullanımı yönünden iyi sorgulanmalıdır. İskemik kalp hastalığı vakalarında aspirin kullanılmasına rağmen akut iskemik kliniğinin ortaya çıkması, altta yatan trombotik sürecin şiddeti nedeni ile artmış kardiyak olay riskinin bir göstergesidir. Bu hastalar yüksek riskli gruba girdikleri için tedaviye tienopiridin grubu ilaç ilave edilebilir.[24-26] Kararsız anginalı, öncesinde düzenli aspirin kullanan hastaların glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri kullanımı önerilmektedir.[15]

## KAYNAKLAR

1. Patrano C; Aspirin as an antiplatelet drug, N Eng J Med 1994; 330:1287-94.

2. Antiplatelet Trialists' Collaboration.Secondory prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment.. BMJ 1988; 296:320-31.

3. Trialist Collaboration, Antiplatelet Collaborative overwiew of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in variosus categories of patients. BMJ 1994; 308:81-106.

4. Thrombosis Prevention Trial: Randomised trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk.The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Lancet 1998; 351:233-41.

5. Final Report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Healt Study Research Group. N Engl J Med 1989; 321:129-35.

6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and lowe-dose aspirin in patients with hypertension: Principal resuts of the Hypertension

Optimal Treatment (HOT) randomised trial HOT Study Group. Lancet 1998; 351:1755-62.

7. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. BMJ 1988; 296:313-6.

8. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 caves of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 Lancet 1988; 2:349-60.

9. Schwartz L, Bourassa M, Lesperance J et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplast. N Engl J Med 1988; 318:1714-9.

10. Ferguson J, Doughety K, et al: Relation between procedural activating clotting time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1994; 23:1061-5.

11. Nanns CR, Hillegass WB Jr, Nelson CL, et al. Relation between activating clotting time during angioplasty and abrupt closure. Circulation 1996; 93:667-71.

12. White C, Chitman B, Lassar T, et al. Antiplatelet agents are effective in reducing the immediate complications of PTCA. Results of the ticlopidine multicenter trail (abstract) circulation 1987; 76 (suppl 4):400.

13. PopmaJJ, Weitz J, Bittl JA, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angiplasty. Chest 1998; 114( suppl):728-41.

14. The PURSUIT Trail Investigators. Inhibition of platelet Glycoprotein IIb/IIIa with Eptifibate in patients with acute coronary syndrome. N Eng J Med 1998; 339:436-43.

15. Alexander JH, Harrington RA, Guerci A, et al. Prior aspirin use potentiates the effect of GP IIb/IIIa inhibition in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 1998; 31(Suppl):31A.

16. Garcia-Dorando D, Theroux P, Tornos P, et al. Previous aspirin use may attenuate the severity of manifestations of acute ischemic syndromes. Circulation 1995; 92:1743-8.

17. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, et al. Prior aspirin users with acute non-ST elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparine. Am Heart J 2001; 141:566-72.

18. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke.Stroke 1994; 25:2331-6.

19. Pappas JM, Westengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implication for clinical trials and therapy.Arch Pathol Lab Med 1994; 118:801-4.

20. Grotemeyer KH. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. Thromb Res 1991; 63:587-93.

21. Gum PA, Kottke Marchant K, et al. Profile and prevalance of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 3:230-5.

22. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxone biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105:1650-5.

23. Mueller MR, Salat A, Stary P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D. Variable platelet responce to low dose ASA and the risk of limb deterioration in paients submitted to peripheral arterial angioplasty. Thromb Haemost 1997; 78:1003-7.

24. Bellavance A. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. Stroke 1993; 24:1452-7.

25. Leon MB, Baim DS, Pompa JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis study Investigators. N. Engl. J. Med 1998; 339:1665-71.

26. Rupprecht HJ, Donus H, Barkowski U, Voigtlander T, Nowak B. Comparison o antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. Circulation 1993; 97:1046-52.

27. Michelson AD. Platelet function Testing in Cardiovascular Diseases Circulation 2004; 110:489-93.

28. De Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of platelet aggregation tests J Thromb Haemost 2003; 1:2048-50.

29. Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, et al. Flow cytometry. In Michelson AD, ed.Platelets.San Diego, Calif: Academic Pres 2002:297-315.

30. Lanza GA, Sestito A, Iacovella S, et al. Relation between platelet responce to exercise and coronary angiographic finding in patients with effort angina. Circulation 2003; 107:1378-82.

31. Frossard M, Fuchs I, Leitner JM, et al. Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004; 110:1392-7.

32. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324:71-86.

33. Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002; 66:557-8.

34. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1286-93.

35. Christiaens L, Macchi L, Herpin D, et al. Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographically proven coronary artery disease. Thromb Res 2002; 108:115-9.

36. Szczeklik A, Undas A, Sanak M, et al. Relationship between bleeding time, aspirin and the PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. Brit J Haematol 2000; 110:965-7.

37. Szczeklik A, Sanak M, Undas A. Platelet platelet glycoprotein IIIa PIA polymorphism and effects of aspirin on thrombin generation. Circulation 2001; 103:33-4.

38. Pontiggia L, Lassila R, Pederiva S, Schmid HR, Burger M, Beer JH. Increased platelet-collagen interaction associated with double homozygosity for receptor polymorphisms of platelet GP Ia and GP IIIa. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22:2093-8.

39. Quinn MJ, Topol EJ. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications. Pharmacogenomics 2001; 2:341-52.

Geliş Tarihi: 24.06.2005 Kabul Tarihi: 27.08.2005
Yazışma Adresi: Atila Bitigen, TRT-Marmara Sitesi, E-Blok, Kat: 2 No: 10, Ulus, Beşiktaş, İstanbul