

ARAŞTIRMA YAZISI**ORIGINAL ARTICLE****BEYİN DAMİR HASTALARINDA İN VİTRO ASPİRİN DİRENCİ VE BELİRLEYİCİLERİ**

Levent GÜNGÖR*, Serpil Kıröğlü YÖN*, Sevinç SULTANSUYU**, Davut ALBAYRAK**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi *Nöroloji,
Pediatrik Hematoloji Anabilim Dalı, SAMSUNÖZET**

AMAÇ: Aspirin iskemik beyin damar hastalığı sekonder profilaksisinde etkinliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanılmakta olan bir ilaçtır. Hastaların yaklaşık %10-20'si aspirin kullanmasına rağmen rekürren iskemik inme geçirirler. Yeterli doz ve uyumda ASA kullanılmasına rağmen siklooksijenaz aracılı trombosit aktivasyonunun inhibe olmaması durumuna aspirin direnci denir. Bu çalışmada beyin damar hastalarında aspirin direnci sıklığı ve aspirin direncinin ilişkili olduğu klinik faktörler araştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışma için, kliniğimize başvuran ve beyin damar hastalığı nedeniyle aspirin verilmesi planlanan 154 hastanın tedavi başlangıcında yapılan in vitro tam kan empedans agregometri test sonuçları incelenmiştir. Trombosit fonksiyonu "multiplate" analizör ile değerlendirilmiştir. Bu hastalardaki yaş, cinsiyet ve eşlik eden hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon varlığı ve sigara kullanımı gibi durumlarla aspirin direncinin ilişkisi istatistik olarak araştırılmıştır.

SONUÇ: Yüz elli dört hastanın yedisinde (%4,5) aspirin direnci tespit edilmiştir. Aspirin direnci ile araştırılan klinik parametrelerden hiçbirisi arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA: Aspirin direnci sıklığı bu inmeli hasta popülasyonunda literatürde bildirilenden daha düşük bulunmuştur. Multiplate analizör bunu göstermede duyarlı bir yöntem olabilir. Bugüne dek bildirilmiş mevcut veriler ışığında, aspirin direncinin nöroloji klinik pratiğindeki anlamı ve direnç saptanan hastalarda nasıl bir uygulama yapılacağı ise cevaplanmayı bekleyen sorulardır.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme , aspirin direnci, tam kan empedans agregometrisi

IN VITRO ASPIRIN RESISTANCE AND PREDICTORS AMONG STROKE PATIENTS**SUMMARY**

AIM: Aspirin has a widespread usage for the secondary prophylaxis of ischemic cerebrovascular diseases with proven efficacy. However, 10-20% of the patients experience a second stroke while using aspirin. The unsuccessful inhibition of platelet activation induced by cyclo-oxygenase is described as aspirin resistance. In this study, we aimed to demonstrate the incidence of aspirin resistance among cerebrovascular patients and the clinical factors correlated.

PATIENTS AND METHOD: The results of whole blood impedance aggregometry tests of 154 patients with cerebrovascular disease were examined at the beginning of the aspirin treatment. In vitro platelet function is tested by using multiplate analyser. Any correlation between age, gender and the presence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, coronary heart disease, atrial fibrillation and smoking was investigated.

RESULTS: Seven of the 154 patients had aspirin resistance (4,5%). No statistically significant correlation was observed between aspirin resistance and any of the clinical parameters investigated.

CONCLUSION: Aspirin resistance is rare among stroke patients in contrast with the published literature. Multiplate analyser may be efficacious to determine the aspirin resistance. According to the published data until today, the unanswered questions were the clinical significance of the aspirin resistance and what kind of antithrombotic medications should be preferred for patients with aspirin resistance.

Key Words: Ischemic stroke, aspirin resistance, whole blood impedance aggregometry

GİRİŞ

Aterotrombotik kardiyovasküler hastalıkları aspirinin azalttığına dair pek çok kanıt vardır. Ancak aspirin alınmasına rağmen hastaların %10-20'si ilk olayı takip eden beş yıl içinde ikinci bir kardiyovasküler hastalık geçirir (1). 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 (2). Değişik çalışmalarda aspirinin iskemik beyin damar hastalığı (BDH) olanlarda rekürrens riskini plaseboya göre %15-18 oranında azalttığı gösterilmiştir (3,4,5). Antiagreganların inmedeki etkinliği ile ilgili bugüne dek elde edilen en büyük meta analiz çalışmasının verilerine

göre üç yıl boyunca aspirin alanların %8,3'ünde, aspirin kullanmayanların ise %10,8'inde rekürren iskemik inme olmaktadır. Aspirin 3 yıl boyunca kullanıldığında non-fatal iskemik inme için %2,5 oranında rölatif risk azalması sağlanır (6). Bu sonuçlara da gelir; üç yıl boyunca aspirin reçete edilmesine rağmen hastaların %8,3'ü rekürren serebral enfarkt geçirmektedir. Aspirinin işe yaramadığı bu %8,3'lük hasta grubu içerisinde dört grup yer alır; [1] aspirin reçetelenmesine rağmen ihmal ya da yan etkiler nedeniyle ilacı kullanamayanlar, [2] sekonder inme profilaksisi için aspirinin uygun ilaç olmadığı hastalar (örn. kardiyembolik inmeler), [3] kontrol altına alınmayan eşlik eden risk faktörleri (hiperlipidemi, diyabet, müdahale gerektirecek düzeyde karotis hastalığı) olan hastalar, ya da [4] aspirine gerçekten in vivo direnci olan hastalar. Eğer aspirin başlanmadan önce bu duyarlılık saptanabilir ve antiagregan seçimi değiştirilebilirse, aspirinin iskemik inmeyi önlemedeki etkinliği artacaktır. Aspirin miyokard enfarktüsü, inme ve tüm vasküler ölümleri önlemede plaseboya göre ortalama %22 daha üstündür (6). Aspirin alırken bu sonuçları göz önünde tutarak birleştiren hastaların %30'unun aspirin direnci olduğu varsayılır ve bu hastalar analizlerden çıkarılırsa aspirinin vasküler olayları koruyucu etkisi yaklaşık %50'ye çıkar (7).

Mevcut literatür incelendiğinde aspirin direnci sıklığının kullanılan laboratuvar yöntemine göre çok büyük farklılıklar gösterdiği dikkat çeker. Bir tarafta periferik arter hastalarında aspirin direnci sıklığı %60 bulunurken (8), bir başka çalışmada çoklu risk faktörü olan koroner arter hastalarında aspirin direnci hiç tespit edilememiştir (9). İskemik BDH'da ise aspirin direnci oranı %5-67 olarak bildirilmektedir (10,11,12,13,14). Bu çalışmada BDH nedeniyle antiagregan başlanması düşünülen hastalarda aspirin direncinin sıklığı ve buna etki eden faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM:

Bu hastane tabanlı, retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Kasım 2005- Haziran 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş ve antiagregan başlanması planlanan, in vitro aspirin direnci çalışılmış ve kayıtlarına ulaşılabilen 154 hastanın verileri dahil edilmiştir. Antiagregan tedavi başlanma endikasyonları iskemik beyin damar hastalığı (149), vasküler demans (2), asemptomatik karotis stenozu (2) veya iskemik optik nöropatidir (1). Hastaların

tamamında tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri sonuçlarına ulaşıldı. Kanama diatezi yaratan bilinen hematolojik veya ailesel hastalığı olanlar, myeloproliferatif hastalık veya ilaç nedenli trombositopeni geçirenler çalışmaya alınmadı. Yine trombosit agregasyon testlerinde yanıltıcı sonuçlara yol açabilecek trombositopeni (trombosit sayısı >500 000/mm veya <100 000), ciddi anemi (hemoglobin >8 mg/dl), böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatini düzeyi >1,4 mg/dl) olan hastalar çalışmaya alınmadı. İn vitro testten önceki son yedi gün içinde siklooksijenaz enzim inhibisyonu yapabilecek antienflamatuar ilaç alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmamızda aspirin duyarlılığın test edilmesi için "multiple platelet function analyzer" cihazı (Multiplate; Dynabyte GmbH, Munich, Germany) kullanılmıştır. Multiplate analizör test tam kan empedans agregometrisine dayanır. Empedans agregometrisi 1980'lerde Cardinal ve Flower tarafından geliştirilmiştir. Kandaki trombositler istirahat halindeyken trombojenik değildir. Aktive olduklarında yüzeylerinde reseptörler belirir. Bu reseptörler sayesinde vasküler zedeler veya yapay yüzeylere tutunmayı başarır. "Multiplate" analizörün tek kullanımlık test hücresi içerisinde bir dual sensör ve politetrafloroetilen (PTFE) kaplı harekete geçirici bir mikrotip bulunur. Sensör telleri gümüşle kaplıdır. Trombositler bu sensör tellere tutunduğunda aralarındaki sürekli olarak kaydedilen elektriksel direnç azalır. İmpedansdaki artış "agregasyon ünitesi" olarak ifade edilir. Üç parametre belirlenir, agregasyon (AU), hız (AU/sn) ve eğri altında kalan alan (AUC). Eğri altında kalan alan en önemli diagnostik parametredir (15).

"Multiplate" analizörde heparinli tam kan örneği kullanılır. Analiz 0,5-2 saat sürer. İnkübasyon için 3 dakika, ölçüm için 6 dakika gerekir. Değişik ajanlar ortama eklenip trombositler aktive edilerek, bu yolları inhibe eden ajanların duyarlılığı test edilebilir. Örneğin aspirin siklooksijenaz 1 (COX-1) enzimini inhibe ederek trombosit aktivatörü olan TxA2 oluşumunu engeller. ASPI testte ortama araşidonik asit eklenir. Eğer aspirin COX-1'i inhibe ediyor ise trombosit agregasyonu gerçekleşmez. COL testinde de test ortamına kollagen eklenir. Kollagen özel reseptörü (GPIa/IIa) üzerinden trombositlere bağlanarak endojen araşidonik asitin salınımını sağlar. Araşidonik asit TxA2'ye dönüşerek trombosit aktivasyonunu sağlar. Eğer aspirin COX-1'i

inhibe ediyorsa test plağı üzerinde trombosit agregasyonu olmaz ve agregasyon (AU) ve eğri altında kalan alan (area under the curve-AUC) düşük olur. Benzer şekilde ADP testi ile klopidogrel, TRAP testi ile de abciximab, eptifibatide ve tirofiban gibi GPIIa/IIIb inhibitörlerinin antiagregan etkisi test edilebilir.

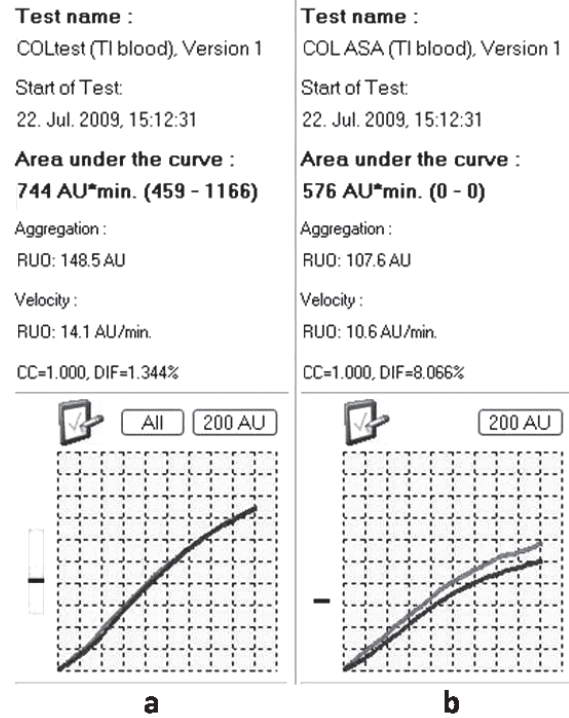
Hastalarımızda COL testi uygulandı ve AUC 500 altında değerler aspirine in vitro duyarlılık olarak kabul edildi. AUC 500 üzerindeki hastalar aspirin dirençli sayıldı (15).

Aspirin duyarlılığının yaş, cinsiyet ve eşlik eden koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), atrial fibrilasyon (AF), hiperlipidemi (HL) gibi hastalıklarla ve sigara kullanımı ile ilişkisi araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS yazılım programı (16,0. Versiyon) ile yapıldı. Tek değişkenli analizler için Fisher Exact test, çok değişkenli analizler için ise lojistik regresyon analizi kullanıldı. "p" değeri için anlamlılık sınırı 0.05 kabul edildi.

SONUÇLAR

154 hastanın %59,74'ü erkek (92), %40,26'sı kadındı (62). Yaş ortalaması 58,25±14,27 idi (r=22-90). Yüz elli dört hastanın yedisinde (%4.54) "multiplate" analizör ile in vitro aspirin direnci saptandı (ortama kollajen eklendikten sonra empedans zaman eğrisinde AUC>500-Şekil I). Erkeklerde aspirin direnci %4,35 (4/92) kadınlarda %4.84 (3/62) oranında saptandı. Cinsiyet ile aspirin direnci varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (p>0.05). 75 yaş üzerindeki hastalarda aspirin direnci biraz daha sık bulundu (%14,29'a karşın %3,01) ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (p>0.05) (Tablo I).

HT, DM, KAH, AF, HL varlığı ve sigara kullanımı ile in vitro aspirin direnci gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon yoktu (p>0.05). Hipertansiyonu olmayan hiçbir hastada aspirin direnci gözlenmezken hipertansiflerde bu oran %5,83'tü. Koroner arter hastalığı olanlarda aspirin direnci sıklığı yaklaşık dört kat fazlaydı (%10,26'ya karşın %2,61). Çok değişkenli analizlerde de değerlendirmeye alınan değişkenlerden hiçbirisi ile aspirin direnci varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo I).



Şekil I: Multiplate agregometri ile aspirin direnci saptanan bir hastanın empedans zaman grafiği. (a) Aspirin kullanmayan hastadan alınan kan örneğinde empedans/zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) 500 üzerindedir (744 AU/dk). (b) Ortama ekzojen aspirin eklendiğinde trombosit agregasyonunun yol açtığı empedans/zaman eğrisinin altında kalan alan (AUC) 500 üzerinde kalmaktadır (576 AU/dk).

		Aspirin duyarlı	Aspirin dirençli	p	OR
Yaş	<75	129/133(%97)	4/133(%3)	0.054	3.622
	≥75	18/21(%86)	3/21(%14)		
Cinsiyet	Erkek	88/92(%96)	4/92(%4)	1.000	0.894
	Kadın	59/62(%95)	3/62(%5)		
Hipertansiyon	var	113/120(%94)	7/120(%6)	0.349	4.861
	yok	34/34(%100)	0/34(%0)		
Atrial fibrilasyon	var	8/10(%80)	2/10(%20)	0.067	2.691
	yok	139/144(%97)	5/144(%3)		
Hiperlipidemi	var	91/97(%94)	6/94(%6)	0.260	2.830
	yok	56/57(%98)	1/57(%2)		
Koroner arter hastalığı	var	35/39(%90)	4/39(%10)	0.069	3.028
	yok	112/115(%97)	3/115(%3)		
Diabetes mellitus	var	41/43(%95)	2/43(%5)	1.000	1.034
	yok	106/111(%95)	5/111(%5)		
Sigara	İçici	37/40(%93)	3/40(%7)	0.377	2.230
	içmiyor	110/114(%96)	4/114(%4)		

Tablo I: Değişkenlere göre 154 hastadaki aspirin direnci oranları ile p ve Odds Oranı (OR) değerleri

TARTIŞMA

Aspirin (asetil salisilik asit) söğüt ağacı kabuğundan elde edilir. Trombosit fonksiyonları üzerine etkili olduğu ilk olarak Dr.Lawrence Craven'ın, tonsillektomi geçiren çocuklara ağrıyı azaltmak için aspirin sakızı çiğnetildiğinde ameliyat bölgesinden kanamalar olması gözlemine dayanır (16). Aspirin trombositlerdeki COX-1 enzimini 529. pozisyonundaki serin bakiyesini asetilleyerek geriye dönüşümsüz olarak inhibe eder ve araşidonik asitin, potent bir proagregan olan tromboksan A2'nin (TxA2) öncüsü prostoglandin H2'ye dönüşmesini engeller(17). TxA2 trombositleri aktive etmek yanında damar düz kas hücrelerinde proliferasyon ve vazokonstriksiyona da yol açar(18). Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmasından oluşan çekirdeksiz hücrelerdir (19). Trombosit ömrü 7-10 gündür. İçildikten sonraki yaklaşık bir saat içinde kandaki bütün trombositler portal dolaşımında aspirin ile temas eder ve bir kez aspirinle karşılaştığında, trombositlerdeki TxA2 sentezi tamamen durur (20). Her gün trombositlerin %10'u yenilenir.

Aspirin non-fatal MI riskini %34, tüm koroner olayların riskini %31, non-fatal inme riskini %25, tüm iskemik inme riskini %30, tüm vasküler ölümleri %15 oranında azaltır (6). İskemik BDH profilaksisi için uygun bir tercihken aspirin kullanmasına rağmen aterotrombotik BDH geçiren hastalarda aspirin direnci söz konusu olabilir. Klinik olarak kritik nokta aspirinden faydalanmayacak hastaların belirlenmesidir. Eşlik eden risk faktörleri optimal seviyede düzeltilindiğinde aspirin reçetelenmesine rağmen aterotrombotik hastalık geçirmeye devam eden hastalarda, verilen aspirin dozu yetersiz olabilir, hastanın ilaç uyumu bozuk olabilir, gastrointestinal kanalda aspirin absorpsiyonu bozuk olabilir, TxA2 üzerinden değil de kollajen, epinefrin, ADP veya trombin gibi başka mediatörler üzerinden trombositlerin aktivasyonu devam ediyor olabilir, vasküler düz kas hücreleri gibi başka hücreler tarafından trombosit dışı TxA2 kaynakları devreye giriyor olabilir ya da aspirini kanda etkisiz kılan bir genetik eğilim olabilir (21,22,23,24) (Tablo II). Aspirin direnci terimi daha çok bu son durum için kullanılmaktadır. Karşıtı ise aspirin duyarlı hastalardır (12). Bugüne dek, aspirin direnci için 11 farklı gende 50 değişik polimorfizm tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, büyük oranda COX-1 enzimi, glikoprotein reseptörleri ve

ADP reseptörlerini kodlayan genlerde olmaktadır (21). Aspirin kullanırken kanama zamanı normalin %30'u üzerine çıkmazsa aspirin direnci var kabul edilir (25).

Hastayla ilişkili	Davranışsal Farmakodinamik Farmakokinetik	<ul style="list-style-type: none"> • Tedaviye uyumsuzluk • Sigara • İleri yaş • Değişen bağlanma bölgesi (COX-1 gen polimorfizmi) • Azalmış emilim (p-glikoprotein polimorfizmi) • SitokromP450 üzerinden azalmış biyotransformasyon (CYP3A4 polimorfizmi) • Artmış dağılım hacmi
İlaçla ilişkili	Taşıyıcı molekül	<ul style="list-style-type: none"> • Azalmış absorpsiyon (enterik kaplı tabletler)
İlaç-ilaç etkileşimleri	Yarışmalı inhibisyon Allosterik engelleme	<ul style="list-style-type: none"> • Diğer sitokrom P450 substratı olan ilaçlar • NSAİİ (ibuprofen, indometasin, naproksen)
İndirekt mekanizmalar		<ul style="list-style-type: none"> • Alternatif yollardan trombosit aktivasyonu • Hızlı trombosit döngüsü

Tablo II: Aspirin direncine neden olan olası mekanizmalar (13,21).

Aspirin duyarlılığının nasıl test edileceği ile ilgili yaygın kabul görmüş bir yöntem yoktur (12,18) (Tablo III). Trombosit fonksiyonlarının analiz etmek için kullanılan standart testler, Born agregometri veya flow sitometri, özelleşmiş laboratuvarlar gerektirir. Oldukça kompleks testlerdir. Trombosit sayısına bağımlıdır. Işık geçirgenliği ile çalışan agregometreler, çok pahalı ve zaman alıcıdır. Çalışan teknisyene bağımlı değişken sonuçlar alınabilir. Bu nedenle klinik kullanımı fazla mümkün olmamaktadır. Bugün için in vitro trombosit agregasyonunu test eden ve yaygın olarak kullanılan üç temel sistem bulunmaktadır. PFA-100 (Platelet function analyzer-Deer field, IL, USA) yüksek bir makaslama gerilimi altında, kanın küçük bir deliğe doğru çekilmesi ve bu deliğin trombositler tarafından kapanması için geçen sürenin hesabına dayanır. "VerifyNow" sistemi (Accumetrics, San Diego, CA, USA) fotometrik olarak çalışan bir tam kan agregometri sistemidir. Tromboelastograf (Hemascope, Niles, IL, USA) pıhtı gerilme gücünü ölçer (23,24,25).

1. Kanama zamanı
2. Born agregometri
3. Flow sitometri
4. PFA-100 (Platelet function analyser)
5. Verifynow
6. Tromboelastograf
7. Multiplate analizör
8. Serum TxA2 ölçümü
9. Üriner 11-deoksiTxB2 ölçümü

Tablo III: Aspirin duyarlılığını değerlendirebilecek mevcut laboratuvar testleri (21,23).

Çalışmamızda in vitro aspirin duyarlılığı tam kan empedans agregometrisi ile test edilmiştir. Bunun için kullanılan "multiplate" analizör ile trombosit adezyonu veya trombosit fibrin interaksiyonu değil doğrudan trombosit agregasyonu test edilebilmektedir. "Multiplate" test kullanıcı için kolay ve hızlı bir yöntemdir. Antikoagülanlı tam kan kullanılır. Bu hem uzun süren santrifüj işlemine gerek duyulmamasını, hem de trombositlerin canlıda aktive olduğu fizyolojik ortamda fonksiyonlarının test edilmesini sağlar. Tek kullanımlık kartuşlar ve plakalar kullanıldığı için her test öncesi temizlenmesi gerekmez. Aspirin kullanmayan hastalarda plakaya dışarıdan aspirin eklenerek duyarlılık test edilebilir. Kan grubuna göre değerler değişmez. Tekrarlayan çalışmalarda da farklı AUC çıkması çok olası değildir. Multiplate analizinin sonuçları anlamlı şekilde trombosit sayısı ile korelasyon gösterir. Trombositlerle, eritrositler ve lökositler arasındaki etkileşimleri de yansıtır. Multiplate analizör yeni bir cihazdır, tansal gücü hakkında sınırlı veri mevcuttur. Bu test için en büyük sorun hangi eşik değer için aspirin direnci için referans alınacağını kesin bir şekilde belirli olmamasıdır (15).

İskemik BDH, asemptomatik serebral ateroskleroz, iskemik optik nöropati ve vasküler demans olgularından oluşan hasta popülasyonumuzda tam kan empedans agregometrisi ile aspirin direnci sıklığı %4,5 olarak saptanmıştır. Aslında yeterli doz ve uyumda ASA kullanılmasına rağmen COX-1 aracılı trombosit aktivasyonunun inhibe olmaması oldukça nadir bir durumdur (27). 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 oranlarda bildirilmektedir (28,10,11,12,13,14). 1966 ile 2006 yılları arasında aspirin direncini objektif olarak test eden ve klinik sonuçları ile ilişkiyi araştıran 20 çalışmanın ele alındığı bir meta analizde 2930 hasta arasında aspirin direnci sıklığı %28 olarak bulunmuştur (12). Genelde güvenilir metodolojisi olan çalışmalarda bu oran %25 civarındadır (18,29,30). İstanbul'da bir hastanede 52 çoklu risk faktörü olan aterosklerotik kalp hastasında aspirin direncini PFA-100, "multiplate" ve "Verify Now" cihazlarıyla %0 bulunmuştur (9). Diğer taraftan periferik arter hastalarında aspirin direnci oranı %60'lara kadar çıkabilmektedir (8). İskemik inme hastalarında ise nispeten daha düşük aspirin direnci varlığı bildirilmektedir. Bu oran farklı çalışmalarda %8,2 ile %67 (10,11,12,13,14,31) arasında verilmektedir. Bizim sonuçlarımızla olan farklılık genetik özelliklere ve kullanılan test tipine bağlanabilir.

Daha önce yapılmış hiçbir çalışma ASA direncinin klinik prediktörleri hakkında kesin bir kanıt sunmamıştır. Sigara kullanmayanlarda, yaşlılarda, HT, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği ve DM olanlarda değişik çalışmalarda ASA direnci daha sık bulunmuş, ancak bu ilişki farklı hasta gruplarında tekrar gösterilememiştir (28,32,33,34,35,36). Biz de aspirin direnci ile bu faktörlerden hiçbiri arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir korelasyon saptamadık. Ancak popülasyonumuzda aspirin direnci olan hasta sayısının çok az olması var olan bir ilişkiyi istatistiksel olarak gizliyor olabilir.

Aspirin in vitro testlerle saptanan direncin klinik anlamı olup olmadığı da tartışılmalıdır. Mevcut veriler in vitro aspirin direncinin artmış kardiyovasküler mortalite ve rekürrens ile ilişkili olduğunu telkin etmektedir. Klinikten bağımsız olarak aspirin direnci olanlarda ölüm, akut koroner sendrom veya yeni bir serebrovasküler hastalık riski aspirin duyarlı olanlara göre yaklaşık üç-dört kat fazladır (7,14,18,28,30,31,34,37,29). Diğer taraftan aspirin direncinin kardiyovasküler sonuçları ile ilişkisinin olmadığını söyleyen çalışmalar da göze çarpar (11,12,21).

Çalışmamızın sonuçları inme popülasyonunda ülkemizde aspirin direnci ile ilgili bildirilen ilk verilerdir ve literatürdeki bu bilgi karmaşası içerisinde 20 beyin damar hastasından birinde kullanılacak aspirinin trombosit agregasyonunu inhibe etmeyeceğini göstermektedir. Ancak, sonuçlarımız olası genetik, çevresel

veya teknik nedenler göz önüne alınarak ihtiyatla değerlendirilmeli, ülkemizin diğer bölgelerinden de verilerin eklenmesini beklemek gerekmektedir. Tam kan empedans agregometrisi aspirin duyarlılığını saptamakta sensitif bir testtir ve klinik olarak kullanılabilir. Aspirin direncini tedavi başlangıcında bilmek klinik olarak önem taşıyabilir. Aspirin direnci saptanan hastalarda inme veya diğer aterotrombotik hastalıkların profilaksisi için nasıl bir yöntem seçileceği ile ilgili kabul görmüş bir bilgi yoktur (38). Biz klinik olarak kanıta dayalı bir veri olmasa da aspirin direnci saptadığımız hastalarda farklı bir mekanizma ile etki eden başka bir antiagregan tercihinde bulunduk, ama bu tercihimizin klinik olarak işe yarayıp yarmadığı uzun hasta izlemlerini sürdüren çalışmalarla kanıtlanmayı beklemektedir.

KAYNAKLAR:

1. Raju NC, Eikelboom JW, Hirsh J. Platelet ADP receptor antagonists for cardiovascular disease: past, present and future. *Nat Clin Prac Cardiovasc Med* 2008; 5(12): 766-780.
2. Sanderson S, Emery J, Baglin T, et al. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 142: 370-380.
3. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-1266.
4. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-1349.
5. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-1054.
6. 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.
7. Buchanan MR. Biological basis and clinical implications of acetylsalicylic acid resistance. *Can J Cardiol* 2006; 22(2): 149-151.
8. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003-1007.
9. Can MM, Tanboğa İH, Türkyılmaz E, 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. *Thrombos Res* 2010; 125: 132-137.
10. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-2336.
11. Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 31-35.
12. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7637): 195-198.
13. Schrör K, Weber AA, Hohlfeld T. Aspirin resistance. *Blood Cell Mol Dis* 2006; 36: 171-176.
14. Englyst NA, Horsfield G, Kwan J, et al. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. *J Cereb Blood Flow & Metab* 2008; 28: 1196-1203.
15. Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, et al. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point of care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007; 34: 396-411.
16. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J* 2007; 34(2): 179-186.
17. Jamieson D.G., Parekh A., Ezekowitz M.D. Review of Antiplatelet therapy in secondary prevention of cerebrovascular events: a need for direct comparisons between antiplatelet agents. *J Cardiovasc Pharmacol Therap* 2005; 10(3): 153-161.
18. Snoep JD, Hovens MC, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events. *Arch Intern Med* 2007; 167(15): 1593-1599.
19. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res* 2007; 100: 1673-1685.
20. Patrono C, Rocca B. Drug insight: aspirin resistance- fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 42-50.
21. Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66(2): 222-232.
22. Krötz F, Sohn HY, Klaus V. Antiplatelet drugs in cardiological practice: established strategies and developments. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3): 637-645.
23. Gladding P, Webster M, Ormiston J, et al. Antiplatelet drug unresponsiveness. *Am Heart J* 2008; 155: 591-599.
24. Pregowski J, Witkowski A, Sitkiewicz D. Significance of aspirin and clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5(2): 135-140.
25. Buchanan MR, Schwartz L, Bourassa M. 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 Nov; 16(11): 1385-90.
26. Dalen JE. Is aspirin resistance due to noncompliance? *Arch Intern Med* 2008; 168(5): 550.
27. Faraday N, Yanek L.R, Mathias R, et al. Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1. *Circulation* 2007; 115: 2490-2496.
28. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235.
29. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, 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: 187-92.
30. Chen WH, Cheng X, Lee PY, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 631-5.
31. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003; 250: 63-66.

32. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. 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: 3264–3272.
33. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3264-3272.
34. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961–965.
35. Angiolillo J, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 38-43.
36. Moghadam F, Plöckinger U, Cabeza N, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42: 99-103.
37. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71: 397–403.
38. Moussouttas M, Papamitsakis N. Combination antiplatelet agents in ischemic cerebrovasclar disease. *Mount Sinai J Med* 2005; 72(1): 16-22.