

Klinik Çalışma

Van ve Yöresinde Yaşayan Koroner Arter Hastalarında Aspirin Direnci

Muntecep Aşker*, Aytaç Akyol*, Serkan Akdağ*, Naci Babat*, Sıddık Keskin**

Özet

Amaç: Bölgemizde yaşayan, aterosklerotik kalp hastalığı olan hastalarda aspirin direnci sıklığını ve buna neden olabilecek klinik ve biyokimyasal faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı konmuş, en az bir aydır ve en az 100 mg/gün aspirin kullanan 89 (57 erkek, 32 kadın) hasta dahil edildi. Hastalardan alınan kan örneklerinden PFA-100 sistemi kullanılarak aspirin direnci araştırıldı.

Bulgular: Onsekiz hastada aspirin direnci saptandı (%20.2). Aspirin direnci diyabetik ve sigara içen hastalarda belirgin olarak yüksekti (sırasıyla $p=0.009$ ve $p=0.018$). Aspirine direnç, kadınlarda oransal olarak yüksek olmasına karşın istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır (dirençli hastaların %44.4'ü erkek; %55.6'sı kadın $p=0.052$). Laboratuvar parametreleri, aspirine dirençli ve hassas hastalar arasında istatistiksel açıdan farklı değildi.

Sonuç: Aspirin, kardiyovasküler hastalıklarda antitrombosit tedavinin temelini oluşturur. Çalışmalar, hastalar arasında aspirine yanıtın değişken olduğunu göstermiştir. Aspirine dirençli hastalarda tromboembolik vasküler olayların oluşması veya tekrarlaması riski oldukça yüksektir. Bu nedenle koroner arter hastalığı olan ve düzenli aspirin kullanan hastalarda aspirin etkinliğinin ölçülmesi kardiyovasküler olayların önlenmesi açısından yaşamsal önem taşımaktadır. Bu amaçla PFA-100 sisteminin koroner arter hastalarında aspirin etkinliğinin araştırılması için güvenli bir test olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Aspirin, İlaç direnci, Koroner arter hastalığı

Aspirin, kardiyovasküler olayların primer ve sekonder önlenmesinde etkinliği geniş metaanalitik çalışmalarla ortaya konmuş önemli bir antiplatelet ilaçtır. Diğer trombo-embolik olayların önlenmesinde de etkinliği ispatlanmış ajandır (1,2). Aspirinin etkinliği tüm hastalarda homojen olmamaktadır. Bu durum klinik ve laboratuvar testlerle gözlemlenmektedir. Aspirinin trombositlerden tromboksan A_2 sentezini azaltmadaki yetersizliği ve böylece trombosit aktivasyon ve agregasyonunun artması "aspirin direnci" olarak tanımlanmaktadır (3). Aspirine değişken yanıtın olabilirliği şüphesi, 1965'teki kanama zamanı üzerindeki etkilerine dair bir çalışmaya kadar uzanmaktadır (4). Farklı bölge ve toplumlarda yapılan çok sayıda

çalışmalarda aspirin direncinin %0.4 ile %83.3 arasında olduğu saptanmıştır (5). Aspirin direncinin derecesi, artmış kardiyovasküler olaylarda bağımsız risk faktörü olarak gözükmemektedir (3). Aspirin direnci klinik ve laboratuvar direnç olarak sınıflandırılmıştır. Klinik direnç, uygun dozlarda ve düzenli ilaç kullanımına rağmen kardiyovasküler olayların oluşması ya da tekrarlaması olarak tanımlanmaktadır. Laboratuvar direnç ise, aspirin tedavisi altında, trombosit fonksiyon testleri ile yeterli antitrombosit etkinliğinin gösterilememesidir (6).

Aspirin direncinin mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır. Gerek klinik olarak, gerekse laboratuvar yöntemleriyle ortaya konan bu durumu kesin ve tam olarak tanımlamak kolay değildir; literatürde çevresel ve genetik faktörlerden, aspirinin farmakokinetiğine kadar değişen etkenin sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkları olan bireylerde aspirinin trombosit işlevini baskılayıcı etkinliğinin ölçülmesi amacı ile çok sayıda yöntem ve cihaz geliştirilmiştir. Kullanılan laboratuvar yöntemine göre sonuçlarda ciddi farklılıklar dikkat çekmektedir. Bu nedenlerle aspirin direncinin günümüzde tanı için standardize testi ve tedavisi yoktur (7).

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Van

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Van

Sorumlu Yazar: Dr. Muntecep Aşker
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 65200 Van
Tel: 0-505-2514705

E-mail: muntecepasker@mynet.com

Makalenin Geliş Tarihi: 15.10.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 24.03.2015

Bu çalışmada bölgemizde yaşayan, koroner arter hastalığı tanısı ile takip edilen ve düzenli aspirin kullanan hastalarda, PFA-100 yöntemi kullanılarak aspirin direnci sıklığı ve bununla ilişkili klinik ve laboratuvar parametrelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın etik kurul onayı Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alınmıştır. Çalışmaya kronik koroner arter hastalığı nedeniyle polikliniğimizde takip edilen 89 hasta (57 erkek, 32 kadın) alındı. Tüm hastalar bilgilendirilerek gerekli onamları alındı. Koroner arter hastalığı tanısı, koroner anjiyografi ile en az bir epikardiyal koroner arterin %50'den fazla darlığının olması veya geçirilmiş koroner arter bypass operasyonu ile konuldu. Hastaların tümü en az bir aydır ve en az 100 mg/gün aspirin kullanmaktaydı. Hastaların demografik ve laboratuvar bilgileri kaydedildi. Aile öyküsünde kanamalı hastalığı bulunanlar, kronik ya da metabolik hastalığı olanlar, warfarin ve benzeri antikoagülanlarla trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek diğer ilaçları kullananlar, enfeksiyon veya malignitesi olan hastalar, trombosit sayısı <150.000/µl veya >500.000/µl veya hemoglobin değeri <9 gr/dL olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Kardiyovasküler risk faktörleri, eşlik eden diğer hastalıklar, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastalara detaylı fiziksel muayene yapıldı. Biyokimya ve hemogram analizleri için kan örnekleri alındı. Biyokimyasal parametrelerden açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliserit, c-reaktif protein, total protein ve albumin bakıldı. Hemogramda da tam kan sayımı yapıldı. Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası alındı. Trombosit fonksiyonları için alınan kan örnekleri bir saat içinde PFA-100 sistemiyle değerlendirildi.

PFA-100 Sistemi: PFA-100, sitratlı tam kan örneklerinde trombosit fonksiyonlarını ölçen ve anti-trombosit ajanların etkilerini izlemek için kullanılan bir cihazdır. Çalışmamızda trombosit fonksiyonları 'Platelet Function Analyzer (PFA)-100' cihazında kollajen ve epinefrin (Kol/Epi) ile kollajen ve adenozin difosfat (ADP) (Kol/ADP) kartuşları kullanılarak incelendi. PFA-100 analizörü, antikoagülanlı küçük hacimli kan örneklerinde trombosit fonksiyonlarının hızla değerlendirilmesine olanak verir. PFA-100, yüksek güçlü stres durumunda tam kanın kapiler bir cihazdan geçmesi prensibini kullanır.

Antikoagülanlı tam kan kapiler aracılığıyla haznesinden aspire edilir. Bu işlem sırasında trombositler yüksek sürtünmenin olduğu akım koşullarına maruz kalırlar. Membran genellikle trombositlerin tutunduğu ilk matriks olduğu düşünülen bir subendotelial protein olan kollajenle kaplıdır. Trombositlerin kollajene tutunmasının, trombosit aktivasyonu için ilk fizyolojik uyarımı tetiklediği düşünülmektedir. Buna ek olarak membran, aggregometri testlerinde trombositleri aktive etmek amacıyla kollajenle birlikte yaygın olarak kullanılan epinefrin ya da ADP ile kaplanmıştır. Test sırasında trombositler kollajen kaplı membrana yapışır. Trombosit aggregasyonu sonucunda membranın ortasındaki açıklıkta bir trombosit trombüsü oluşur ve kanın cihaz içinden akışını tamamen durdurur. Bu son noktaya kapanma süresi adı verilir. PFA-100 analizörü ile testin başlangıcından trombosit tıkaçının açıklığı kapatılmasına kadar geçen süre belirlenir ve bu zaman aralığı Kapanma Zamanı olarak kaydedilir. KZ, analiz edilen tam kan örneğindeki trombosit fonksiyonlarının bir göstergesidir.

PFA-100 cihazında Kol/Epi kartuşları ile ölçülen kapanma zamanının 186 saniyeden kısa oluşu aspirin direnci olarak kabul edilmektedir. Kol/ADP kartuşları ise, diğer nedenlere bağlı kalıtsal veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarını dışlamak için doğrulama testi olarak kullanılmaktadır (8,9). Bizim laboratuvarımızda normal epinefrin kapanma zamanı aralığı 80-150 sn olduğundan aspirin kullanan hastalarda Kol/Epi kartuşu kapanma zamanı <151 sn olanlar aspirin dirençli kabul edildi.

İstatistiksel Analiz: Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan 89 (57 erkek, 32 kadın; yaş ortalaması 60.28±9.48) koroner arter hastasının 18'inde (%20.2) aspirin direnci saptandı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Aspirine Dirençli (n=18)			Aspirine Hassas (n=71)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			61.22±7.67			60±9.93	0.64
Cinsiyet							0.052
Erkek	8	44.4		49	69		
Kadın	10	55.6		22	31		
Toplam	18	100		71	100		
Hipertansiyon	10	55.6		28	39.4		0.21
Diyabetes mellitus	9	50		14	19.7		0.009
Sigara kullanımı	14	77.8		33	46.5		0.018

Tablo 2. Hasta gruplarında kullanılan aspirin dozları

Grup	Aspirin dozu (mg)				Toplam
	100	150	300		
Hassas	Sayı	22	14	35	71
	%	31,0%	19,7%	49,3%	100%
	%	24,7%	15,7%	39,3%	79,8%
	toplam				
Dirençli	Sayı	3	8	7	18
	%	16,7%	44,4%	38,9%	100%
	%	3,4%	9,0%	7,9%	20,2%
	toplam				
Total	Sayı	25	22	42	89
	%	28,1%	24,7%	47,2%	100%
	%	28,1%	24,7%	47,2%	100%
	toplam				

Aspirine dirençli hastaların 8'i erkek, 10'u kadın; yaş ortalaması 61.22±7.67 idi. Aspirine hassas hastaların 49'u erkek, 22'si kadın olup yaş ortalaması 60±9.93 idi (her iki grupta yaş dağılımı benzerdi, p=0.64).

Aspirine direnç, kadınlarda oransal olarak yüksek olmasına karşın istatistiksel açıdan

anlamli çıkmadı (dirençli hastaların %14.0'u erkek; %31.3'u kadın p=0.052). Hastalar demografik açıdan değerlendirildiğinde diyabetes mellitusu olan hastalarla, sigara içicisi olan hastalarda aspirin direncinin daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0.009 ve p=0.018). Diğer demografik verilerin ise iki grupta benzer olduğu saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Hasta grupları, kullandıkları aspirin dozu açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0.085) (Tablo 2). Hassas grupta kullanılan ortalama aspirin dozu 200.1±95 mg; dirençli grupta ise 200±84 mg idi.

Hastaların ölçülen laboratuvar testleriyle kan sayımları verileri her iki grupta benzerdi, istatistiksel açıdan anlamlı bulgu saptanmadı (Tablo 3).

Tartışma

Koroner arter hastalıkları gelişmiş batı toplumlarında en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Son yıllardaki koroner yoğun bakım ünitelerinin sayı ve teknolojik donanımlarının

Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulguları.

Bulgular	Aspirine dirençli (n=18)	Aspirine hassas (n=71)	p
Total kolesterol (mg/dL)	194.0±29.0	196.4±34.8	0.78
LDL kolesterol (mg/dL)	124.8±27.5	125.3±32.1	0.95
HDL kolesterol (mg/dL)	36.0±4.2	38.1±8.4	0.32
Trigliserit (mg/dL)	179.2±39.4	177.6±77.7	0.93
Total protein (g/dL)	7.52±0.27	7.44±0.43	0.46
Albumin (g/dL)	4.34±0.22	4.25±0.26	0.20
C-reaktif protein (mg/L)	0.81±0.28	0.71±0.56	0.47
Hemoglobin (g/dL)	14.9±1.5	14.7±1.2	0.63
Hematokrit (%)	44.9±4.2	44.1±3.6	0.43
Trombosit (µL)	256±53.2	261.1±37.2	0.63
Ortalama trombosit hacmi (MPV)	7.41±1.1	7.54±1.5	0.74

artması, fibrinolitik tedavilerdeki gelişmeler, girişimsel reperfüzyonun yaygınlaşması ile medikal tedavideki ciddi gelişmeler hastalığın sıklık ve mortalitesini önemli oranda geriletmesine rağmen hala en üst sıralardaki yerini korumaktadır (10). Aspirin (asetilsalisilik asit) antitrombotik etkinliği elli yıldan fazla süredir bilinen çeşitli trombotik ve vasküler bozuklukların önlenmesinde etkili, ucuz ve güvenli bir ilaç olarak kabul edilmiştir. Özellikle myokard infarktüsünde mortalite üzerinde streptokinaz kadar yararlı sonuç vermektedir (11). Trombositler hemostaz ve trombozun merkezi kan hücreleridir. Endotel hasarı sonucu ortaya çıkan subendotelyal doku ve von Willebrand faktörü trombositlerin hasarlı bölgeye toplanmasını sağlar. Kollajen, epinefrin, trombosit aktive edici faktör, ADP, trombin, serotonin ve tromboksan A₂ (TxA₂) gibi ajanlar trombosit agregasyonuna neden olur. TxA₂ vazokonstrüksiyon ve düz kas hücre proliferasyonuna neden olmakla birlikte, güçlü bir trombosit aktivatörüdür. Aspirin antiplatelet etkiyi trombositlerin TxA₂ üretimini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek gerçekleştirir (12). Aspirinin kardiyovasküler olayların önlenmesindeki klinik etkinliği kesin olarak bilinmektedir. Bununla birlikte aspirinin antiplatelet etkisi tüm hastalarda eşit olmamakta, bazı hastalarda da yararı olmamaktadır. Bu hastalar klinik açıdan aspirine dirençli ya da aspirine cevapsız olarak tanımlanmaktadır (3, 13). Aspirin direncinin kesin sebebi bilinmemektedir. Yetersiz doz, ilaç etkileşimleri, COX1 ve tromboksan biyosenteziyle ilgili genlerdeki genetik polimorfizm, katekolamin artışına yol açan ağır egzersiz ve mental stres, sigara kullanımı, oksidatif stres olası aspirin direnci sebepleri arasında sayılmaktadır (3, 14, 15).

Aspirin direnci sıklığı değişik bölge ve toplumlarda farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda bu oran % 20.2 olarak bulundu. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Pamukçu ve ark. (16) koroner arter hastalarında PFA-100 sistemi kullanarak %23.4 oranında, Tekkeşin ve ark. (17) koroner arter hastalarında % 25.2 oranında, Akay ve ark. (18) sağlıklı kişilerde % 27.5 oranında direnç tespit etmişlerdir.

Aspirin direncinin etyopatogeneziyle ilgili hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yaş ve kadın cinsiyetin dirençli grupta daha yüksek olduğunu iddia edilmiştir (19). Ülkemizde yapılan çalışmada direncin ileri yaşta daha sık olduğu, buna karşın cinsiyetler arası fark olmadığı ortaya konmuştur (16). Bizim çalışmamızda aspirin direnci

kadınlarda daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır (p=0.052). Ayrıca hasta yaşı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hung ve ark. (20) sigara içenlerde aspirin direncinin daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da sigara içicilerinde direncin istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.018).

Diyabetes mellitus ile hipertansiyonda aspirin direncinin daha sık olduğu gösterilmiştir (21). Benzer şekilde metabolik sendromda da direncin daha sık olduğu saptanmıştır (22). Çalışmamızda diyabetes mellitusu olan hastalarda olmayanlara göre aspirin direnci anlamlı olarak yüksekti (p=0.009). Buna karşın hipertansiyon grupları arasında benzer oranlardaydı (p=0.21).

Trombosit fonksiyonlarını etkileyen faktörlerin sentez ve fonksiyonlarında rol oynayan genetik polimorfizmlerin aspirin direncinde etkili olabileceği savunulmuştur (23). Friend ve ark. (24) çalışmalarında hiperlipidemili hastalarda trombositlerin aspirine karşı yanıtlarının azaldığı gösterilmiştir. Yine tip 2 diyabetli obez hastalarda non-HDL kolesterolün aspirin direncinde bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (25). Bizim çalışmamızda ise aspirine dirençli hastalarla hassas hastaların lipit profilleri benzerdi.

Ayrıca diğer laboratuvar bulguları ile hematolojik parametrelerin hasta grupları arasında farklı olmadığını gördük (Tablo 3).

Sonuç

Aspirine dirençli hastalarda kardiyovasküler birincil ve ikincil olaylar daha sık olmaktadır. Koroner arter hastalığı olan ve düzenli aspirin kullanan hastalarda aspirin etkinliğinin ölçülmesi kardiyovasküler olayların (myokard infarktüsü, ani ölüm ve strok) önlenmesi açısından yaşamsal önemdedir. Koroner arter hastalarında alternatif antitrombosit ilaçların olması en kısa sürede aspirin etkinliğinin araştırılması kolaylığı sağlamıştır. PFA-100 sistemi hızla ve kolay uygulanabilen bir testtir. Bu nedenle PFA-100 sisteminin koroner arter hastalarında aspirin etkinliğinin araştırılması için güvenli bir test olabileceğini düşünmekteyiz.

Aspirin Resistance in Patients with Coronary Artery Disease in Van Region

Abstract

Objective: It was aimed to investigate the frequency of aspirin resistance and the related clinical and

biochemical factors in patients with atherosclerotic heart disease who live in our region.

Method: A total of 89 patients (57 male, 32 female) who had been diagnosed with coronary artery disease with angiography, who have been using at least 100 mg daily aspirin for at least one month were included in the study.

Results: Aspirin resistance was detected in 18 patients (20.2%). Aspirin resistance was significantly higher among diabetic patients and smokers ($p=0.009$ and $p=0.018$, respectively). Although aspirin resistance was more frequent among women, it was not statistically significant (of the resistant patients, 14.0% were male and 31.3% were female, $p=0.052$). Laboratory parameters were not statistically significant among the patients who were resistant and sensitive to aspirin.

Conclusion: Aspirin is the mainstay of antiplatelet therapy in cardiovascular diseases. Studies have indicated that response to aspirin varies. The risk for occurrence or recurrence of thromboembolic events is quite high among aspirin-resistant patients. Therefore measurement of aspirin effectiveness is of quite importance for prevention of cardiovascular diseases in patients who have coronary artery disease and who use aspirin regularly. Therefore we consider that PFA-100 system may be a reliable test for investigating the effectiveness of aspirin in patients with coronary artery disease.

Key words: Aspirin, Drug resistance, Coronary artery disease

Kaynaklar

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. 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. *BMJ* 1994; 308(6921):81-106.
2. 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):2751-2753.
3. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367(9510):606-617.
4. Quick AJ. Salicylates and bleeding: the aspirin tolerance test. *Am J Med Sci* 1966; 252(3):265-269.
5. 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*; 28(14):1702-1708.
6. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ, et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3(6):1309-1311.
7. Abacı O, Kılıçkesmez KO. Aspirin resistance: Where are we now? *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13(4):370-373.
8. Mammen EF, Alshameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21:113-121.
9. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007; 5:230-237.
10. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update. a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2011; 123(4):18-209.
11. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2(Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2(8607):349-360.
12. Maree AO, Fitzgerald DJ. Aspirin and coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2004; 92(6):1175-1181.
13. Maree AO, Jneid H, Fitzgerald DJ. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4):846-847.
14. Pamukçu B, Oflaz H, Nişancı Y. [A current problem in atherothrombotic diseases--aspirin resistance: definition, mechanisms, determination with laboratory tests and clinical implications]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 Suppl 2:20-26.
15. Kranzhofer R, Ruef J. Aspirin resistance in coronary artery disease is correlated to elevated markers for oxidative stress but not to the expression of cyclooxygenase (COX) 1/2, a novel COX-1 polymorphism or the PIA(1/2) polymorphism. *Platelets* 2006; 17(3):163-169.
16. Pamukcu B, Oflaz 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):461-465.
17. Tekkeşin N, Ardal H, Tetik Ş. Kararlı koroner arter hastalığı olanlarda aspirin direnci sıklığı, klinik ve laboratuvar bulgularla ilişkisi Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2014; 34(4):363-372.
18. Akay OM, Canturk Z, Akin E, Bal C, Gulbas Z. Aspirin-resistance frequency: a prospective study in 280 healthy Turkish volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15(1):98-102.
19. 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):723-727.

20. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92(9):2432-2436.
21. Serdar Z, Doğruk EE, Serdar A, Günay Ş, Karagöz İS. Aspirin resistance and oxidative stress in patients with coronary artery disease *Nobel Med* 2013; 9(3):74-81.
22. Çağirci G, Ozdemir O, Geyik B, Cay S, Oztürk S, Aras D ve ark. The prevalence of aspirin resistance in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37(7):461-466.
23. Wang BY, Tan SJ. Platelet glycoprotein IIIa gene polymorphism (Leu33Pro) and aspirin resistance in a very elderly Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18(6):389-393.
24. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003; 326(7380):82-83.
25. Kim JD, Park CY, Ahn KJ, Cho JH, Choi KM, Kang JG, et al. Non-HDL cholesterol is an independent risk factor for aspirin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2014; 234(1):146-151.