TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞI OLANLARDA TSH-ASPİRİN DİRENCİ İLİŞKİSİ

Dr. Gürbey SÖĞÜT

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. D. Eralp TUTAR

ANKARA
2014

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞI OLANLARDA TSH-ASPİRİN DİRENCİ İLİŞKİSİ

Dr. Gürbey SÖĞÜT

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. D. Eralp TUTAR

Bu tez, Klinik Vasküler Biyoloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

ANKARA
2014

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere bütün öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımını esirgemeyen, asistanlık dönemim boyunca bana hep destek olan değerli hocam Prof. Dr. Eralp TUTAR'a sonsuz teşekkür ederim. Eğitimim boyunca kendilerinden eğitim ve etik anlamda çok şey öğrendiğim ve kendime meslek hayatımda örnek olarak kabul edeceğim değerli emekli hocalarım olan Prof. Dr. Güneş Akgün ve Prof. Dr. Muharrem Güldal' a çok teşekkür ederim.

Tezim için gerekli olan bütçeye finansal desteği sağlayan Klinik Vasküler Biyoloji Derneği' ne çok teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca hep tek yumruk, tek yürek olarak ekip ruhu anlayışı ile mesai saatlerimde ve nöbetlerde bir çok zorluğa beraber göğüs gerdiğimiz başta Anıl İnci ve Kezban Karaseyfioğlu olmak üzere tüm sağlık memurlarımız, hemşirelerimiz ve personellerimize teşekkür ederim.

Hayatımın her anında ve zor günlerimde hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canlarım annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Hayatı birlikte paylaştığım, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda ve hep destek olan hayatımın anlamı biricik oğlum Özgür' ün annesi dünya tatlısı eşim Özge'ye çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Aspirinin Kimyasal Yapısı ve Tarihçesi 4
2.1.2. Aspirinin Farmakokinetiği 5
2.1.3. Aspirinin Etki Mekanizması 6
2.1.4. Aspirin Direnci 8
2.2. Trombosit Fonsiyonları 9
2.2.1. Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 9
2.3. Tiroid Bezi Ve Hormonları 13
2.3.1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Fizyolojisi 13
2.3.2. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi 14
2.3.3. Tiroid Hormonları Sentez ve Metabolizması 15
2.3.4. Hipotiroidi 17
2.3.5. Subklinik hipotiroidi 18
2.3.6. Tirotoksikoz ve Hipertroidi 19
2.3.7. Tiroid Disfonksiyonları ve Kardiyovasküler Etkileri 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Çalışma Protokolü 22
3.1.1. Hasta Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri 22
3.1.2. Çalışma Tasarımı ve Hasta Populasyonu 22
3.2. Laboratuar 23
3.3. İstatistiksel Analiz 23
4. BULGULAR 25

5. TARTIŞMA 29
6. SONUÇ 35
ÖZET 36
SUMMARY 37
KAYNAKLAR 38

KISALTMALAR

AA	Araşidonik asit
ADP	Adenozin difosfat
AF	Atrial fibrilasyon
ARU	Aspirin reaksiyon ünitesi
ASA	Asetilsalisilik asit
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
COX	Siklooksijneaz
DİT	Diiyodotirozin
FDA	Food and Drug Administration
GP	Glikoprotein
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evalution
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LTA	Light transmittance aggregometry
MİT	Monoiyodotirozin
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NSAİD	Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar
PFA	Platelet function analyzer
PG	Prostoglandin
SSS	Santral sinir sistemi
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin Bağlayan Globulin
TPO	Tiroid peroksidaz
TRH	Tiroid Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimule Edici Hormon
TXA_2	Tromboksan A2
vWF	Von Wildebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Aspirinin kimyasal yapısı A: Üç boyutlu görünüm B: Kimyasal formülü..... 5
Şekil 2.2. ASA' nın COX enzimi üzerindeki bağlanma yeri 8
Şekil 2.3. Verify NOW cihazı..... 12
Şekil 2.4. Verify NOW cihazının çalışma prensibi 13
Şekil 4.1. Çalışma populasyonunda ARU değerlerinin dağılımı 26

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Trombosit Fonksiyonlarını gösteren bazı laboratuar yöntemleri 10

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri..... 25

Tablo 4.2. Çalışma populasyonunda ARU değerlerinin dağılımı..... 26

Tablo 4.3. Çalışma populasyonunda TSH, sT3, sT4 değerleri 27

Tablo 4.4. Mann-Whitney testi ile aspirin direnci ile TSH, sT3 ve sT4 ilişkisi 27

Tablo 4.5. HT, HL, KKY' nin ASA direnci olan ve olmayan grupta karşılaştırılması 28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çok eski bir tarihi olan, 1800' lü yıllarda keşfedilmiş olan ASA (asetilsalisilik asid) analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkilerinin yanı sıra antitrombosit etkisi ile de önemli bir ilaçtır. Aspirinin kardiyovasküler primer ve sekonder korumada etkin rol aldığı bir çok meta-analiz ile ispatlanmıştır. ASA' nın vücuttaki yarılanma ömrü 30 dakikadan daha kısadır. Etki süresini göstermesi ise vücuttaki platelet döngüsü ile ilişkili olup yaklaşık 7 gün olarak bilinmektedir. Aspirin, vasküler ölümleri yaklaşık %15 oranında, ölümcül olmayan vasküler olayları ise yaklaşık %30 oranında azaltmaktadır [1].

Aspirinin etkin kabul edilmesi için tromboksan A2 düzeylerini %90' dan daha fazla inhibe etmesi gerektiği bilinmektedir [2]. ASA ile tedavi edilen hastalarda beklenen trombosit inhibisyonunun daha az olması aspirin direnci olarak tanımlanmıştır [3]. Bir çok çalışmada ex vivo olarak yapılan aspirin direnci testlerinin kişiden kişiye farklılık gösterdiği görülmüştür [4]. Aspirin direncinin hangi mekanizmalarla gerçekleştiği net olarak bilinmemektedir.

Tiroid hormonları, tiroid bezinden salınırlar ve kontrolü TSH (Tiroid Stimule Edici Hormon) ve otonom yolla olmak üzere 2 şekilde gerçekleşir. Bezden asıl salınan hormon %90 oranında T4' tür. T3, ağırlıklı olarak periferde deiyodinaz enzimleriyle T4' den oluşur [5]. Her ne kadar dolaşımda T3 daha az olsa da biyolojik olarak daha aktif olan molekülün T3 olduğu bilinmektedir [6].

Tiroid bezi hormonları ile yapılan bir çalışmada bu iki hormonun platelet agregasyonu ve degranulasyonunda indükleyici rol aldıkları gösterilmiştir [7]. Yine hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroid kontrol grubunun alındığı başka bir in vitro çalışmada, hipertiroidi grubundaki hastaların platelet kümeleşme oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca hipertiroidi grubunun bazal vWF (von Wildebrand faktör) düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve bu hasta grubunun tromboza daha yatkın olduğu sonucuna varılmıştır [8].

TSH ve aterogenez üzerine yapılan bir çalışmada, TSH' sı >10 mIU/ml olan hastalarda, lipid profili üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile subklinik hipotiroidisi olan hastalara göre aterogenezin daha çok olduğu gösterilmiştir [9]. Yine başka bir

kohort çalışmasında subklinik hipotirodi olan grupta tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm oranları rölatif olarak sırasıyla 1,3 ve 1,69 kat daha fazla bulunmuştur [9]. Yine başka bir çalışmada farklı TSH düzeyleri ile herhangi bir nedene bağlı ölüm oranları benzer bulunmuş, bununla birlikte subklinik hipotiroidisi olan ve TSH düzeyi >10mIU/ml olan grupta istatistiksel olarak anlamsız olsa da daha fazla ölüm görülmüştür [10]. T4 replasmanı alan hasta grubu üzerinde yapılan başka bir çalışmada; hastalar sT4 düzeylerine göre suprese, düşük, normal ve yüksek olarak 4 gruba ayrılmış, çalışmada suprese ve yüksek TSH düzeyleri olan hastalarda kardiyovasküler hastalık, disritmi ve kemik fraktürü riski rölatif olarak fazla bulunurken, normal ve düşük TSH' lı grupta anlamlı fark saptanmamıştır [11]. Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarla yapılan başka bir çalışmada, sT4 düzeyleri yüksek olan hastalarda, koroner arter hastalığının daha sık olduğu ve çoklu damar lezyonunun bu grupta daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [12].

Aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda aspirin direnci varlığını ve kardiyovasküler olayları inceleyen bir çok çalışmada aspirin direncinin kardiyovasküler ters olayları ve ölümü arttırdığı gösterilse de aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. 20 çalışmanın dahil edildiği 2930 hastadan oluşan bir meta-analizde, aspirin direnci tespit edilen hastalarda, aspirin duyarlı hastalara göre, yaklaşık 4 kat daha fazla kardiyovasküler olay görülmüş olup, aspirin direnci tespit edilen hastalarda akut koroner sendrom ve serebrovasküler olay sıklığı artış göstermiştir [13]. Bu meta-analizin aksine 234 stabil koroner arter hastalarının incelendiği bir çalışmada 100-300 mg aspirin ve klopidogrel kullanan hastalarda PFA-100 ile %22,2 oranında aspirin direnci tespit edilmiş olup, aspirin direnci olan hastalarda kardiyovasküler olay, ölüm ve MI oranları benzer bulunmuştur [14].

Kardiyovasküler olay ve mortalitenin TSH ilişkisi ile ilgili literatürde çok sayıda makale olmakla beraber aspirin direnci-TSH ve/veya tiroid hormonlarının ilişkisini araştıran bir çalışma henüz yoktur. Bizim bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, aspirin direnci ile TSH düzeyi arasında ilişkinin var olup olmadığını irdelemektir. Çalışmamızın sonunda, tiroid disfonksiyonu olup aspirin kullanan aterosklerotik kalp

hastalarında, tespit edeceğimiz aspirin direnci değerlerinin kardiyovasküler sonlanım üzerine etkisinin olabileceği varsayımında bulunulabilecektir.

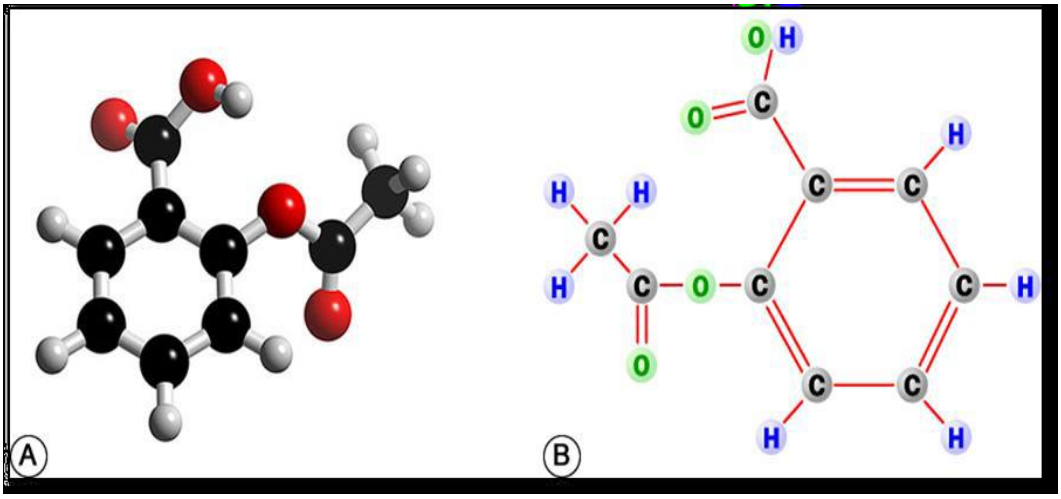
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aspirinin Kimyasal Yapısı ve Tarihçesi

1859 yılında bir Fransız eczacı olan Henri Leroux, söğüt ağacı yapraklarından salisini elde etmiştir [15]. Bundan 9 yıl sonra bir İtalyan kimyager olan Raffaele Piria salisinden salisilik asidi üretmiştir [16]. 1879 yılında Hermann Kolbe tarafından salisilik asidin kimyasal yapısı keşfedilmiş ve Kolbe sayesinde salisilik asidin söğüt ağacından elde edilmesi ile kıyaslanırsa, çok daha ucuza aspirin elde edilmesinin önü açılmıştır [17]. Daha sonra salisilik asidin ticari formu olan sodyum salisilat tüm dünyada bir çok inflamatuar hastalıkta kullanılmaya başlanmıştır [18]. Salisilik asid mevcut kimyasal formülü ile gastrik yan etkilerinden dolayı kullanımı zor bir ilaç olarak kullanıma girdikten sonra, 1897 yılında salisilik asid Felix Hoffman tarafından asetillenerek, günümüzdeki kimyasal şekli olan asetil salisilik asit olmuştur [17].

1 şubat 1899 tarihinde de bu farmasötik şekli ile aspirin Bayer firması tarafından ilk kez piyasaya sürülmüş oldu [18]. İlaca aspirin isminin verilmesi ile ilgili 2 hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi ‘a’ asetil kelimesinden, ‘spir’ salisilaldehit kaynağı olduğu bilinen bitki familyasının adı *Spirea’ dan* gelmektedir, ‘in’ ise o dönem bir çok ilaca eklenen bir son ektir. Diğer hipoteze göre ise aspirin ismi St. Aspirinius ‘tan gelmektedir ki aziz Aspirinius o dönemde baş ağrısı olanları ağrılarından kurtaran kişi olarak bilinmektedir [18].

Asetilsalisik asid, yani sık kullanılan adı ile aspirin veya ASA, salisilik asidin esterifikasyonu ile oluşmuş bir moleküldür. ASA’ nın kimyasal yapısı şekil 2.1.’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Aspirinin kimyasal yapısı A: Üç boyutlu görünüm B: Kimyasal formülü

2.1.2. Aspirinin Farmakokinetiği

Aspirin, özellikle ince barsağın üst bölümlerinde ve az da olsa midede emilmektedir. Midenin asidik ortamından dolayı bilinenin aksine mide emilimi az olan aspirinin non enterik kaplı formu 30-40 dk içinde plazmada pik seviyesine ulaşırken, trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu 1. saatte başlar. Enterik kaplı aspirinde ise bu süre 3-4 saate kadar uzayabilmektedir. Non enterik kaplı aspirinin biyoyararlanımı geniş bir doz aralığında, %40-50 arasında değişirken, enterik kaplı aspirinin biyoyararlanımı oldukça düşüktür [19, 20].

İnsan trombositlerinin ortalama yaşam süreleri 10 gün olup, bir gün içinde kanda trombositlerin yaklaşık %10 kadarı yenilenmektedir. Bu nedenle tek doz aspirin alımı sonrasında bile 5-6 gün sonra kandaki trombositlerin yaklaşık %50 kadarının agregasyonu inhibe olmuş durumdadır [21, 22]. Aspirinin yarı ömrü 15-20 dk kadar kısa bir süredir ve bu nedenle plazma konsantrasyonu hızla azalmaktadır. Buna rağmen aspirin, trombosit COX-1' ini (siklooksijenaz-1) irreversible olarak inhibe ettiğinden dolayı, aspirinin antitrombosit etki süresi, dolaşan trombositlerin ömrü kadar olmaktadır [23, 24].

Aspirin, damar endotel hücrelerinde prostasiklin üretimini azaltmaktadır. Prostasiklinlerin trombosit fonksiyonlarını inhibe edici etkisi ve vazodilatör etkileri olmasına karşın aspirinin baskın etkisi trombosit inhibisyonudur ve bu durumu

çekirdeksiz trombositlerdeki kalıcı COX inhibisyonu ile ve trombositleri genel dolaşıma ulaşmadan önce portal damar sisteminde asetillemesi ile sağlar.

Aspirin, %50 oranında karaciğerde metabolize olurken, aktif formun konsantrasyonu venöz kana geçtikçe dilüe olmaktadır [25]. Aspirin, oral olarak alınmasından 1-2 saat sonra ancak dörtte bir oranında plazmada hidroliz edilmeden kalır. Aspirin eliminasyonu doz bağımli kinetik gösterir. Düşük dozlarda alındığında karaciğerde %80 oranında glisin ile birleşerek salisürük aside dönüşerek böbreklerden atılırken, az bir kısmı glukuronat konjugatına ve daha az bir kısmı gentizik aside dönüştürülür ve çok daha az bir kısmı ise serbest salisilat olarak böbrekten atılır [26].

2.1.3. Aspirinin Etki Mekanizması

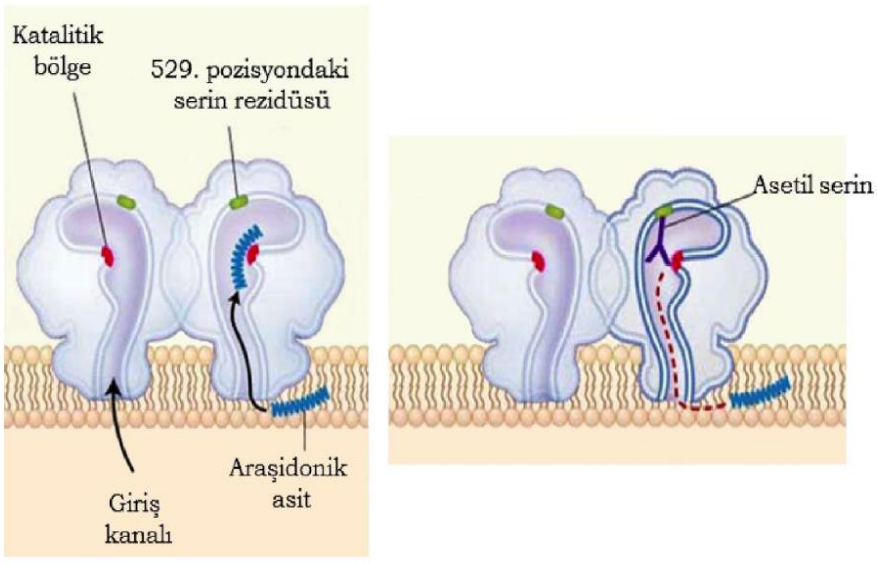
Aspirin, COX-1 ve COX-2 olarak da bilinen sırası ile PG H-sentaz ve PG H-sentaz-2 enzimlerinin siklooksijenaz aktivitelerini kalıcı olarak baskılayarak etki etmektedir [23, 24]. Aspirin dışında tüm NSAID (nonsteroid anti-inflamatuar ilaç) grubu ilaçlar da benzer şekilde non selektif olarak bu iki izoenzim inhibisyonu ile analjezik anti piretik ve anti-inflamatuar etki gösterirler [25].

COX-1 ve COX-2 izoenzimleri, prostanoid sentezinin ilk basamağı olan araşidonik asidin PGH_2' ye dönüşümünü inhibe ederek etki göstermektedir. PGH_2, PGD_2, PGE_2, PGF_2 tromboksan-A_2'nin öncü molekülleridir. Aspirin bir non-selektif COX enzim inhibitörü olsa da düşük dozlarda kullanılan aspirin daha çok COX-1 enzimini inhibe eder. COX-2 inhibisyonu ve dolayısıyla antipiretik ve analjezik etkiler için daha yüksek dozlar gereklidir [27].

COX-1 ve COX-2 izoenzimleri yaklaşık olarak 72 kDa ağrılığında bir monomerik yapının homodimerleridir. Her bir dimerin üç bağımsız kısmı olup bunlar, epidermal büyüme faktörü benzeri kısım, enzimatik etki gösteren kısım ve hücre zarına bağlanmayı sağlayan kısımdır [28]. Enzimatik bölge içerisinde peroksidaz aktivitesi gösteren bir bölge ile COX aktivitesi gösteren bir bölge bulunmaktadır. Aspirin, COX aktivitesi üzerindeki etkisini, enzimdeki serin rezidüsünü asetilleyip COX kanalını bloke ederek gösterir. Böylece substratın enzimin katalitik bölgesine bağlanması

engellenmiş olur. (şekil 2.2.) Trombositlerde daha çok COX-1 enziminin bulunduğu ve COX-1 inhibe edici etkisinin COX-2 izoenzimine göre elli ila yüz kat daha fazla olduğu düşünüldüğünde aspirinin trombositler üzerindeki COX-1 ve TXA_2 üzerinde etkilerini göstermesi doğaldır. Bu yüzden aspirin, nükleusu olmayan trombositler üzerinde, onların COX-1 enzimi üzerinden TXA_2 bağımlı fonksiyonlarında kalıcı defekte yol açarak, etki süresi kısa olmasına karşın trombosit ömrü kadar etkin olmaktadır. Aspirinin trombositler üzerindeki TXA_2 üzerinden antitrombosit etkinliği dışında, doz bağımlı olarak oksijen radikallerinin, büyüme faktörlerinin ve inflamatuar sitokinlerin salınımını azaltarak da etki gösterdiği gösterilmiştir [29].

PGH_2, trombositlerde ve endotelyal hücrelerde, TXA_2 ve PGI_2 üretimi için kullanılmaktadır. İnsanda vazokonstriksiyon ve agregan etkilerden TXA_2 sorumlu iken, vazodilatasyon ve anti agregan etkilerden sorumlu olan prostanoid PGI_2' dir [30]. Vazokonstriksiyondan ve agregan etkilerden asıl sorumlu prostanoid olan TXA_2, büyük oranda COX-1 yolu ile oluşurken, vazodilatasyon ve antiagregan etkilerden sorumlu olan PGI_2, hem COX-1 hem COX-2 yolu ile oluşmaktadır. Aspirinin asıl etkisi COX-1 üzerinden olduğundan ve 6-325 mg' lık dozaj aralığında aspirin, COX-2' yi daha az oranda inhibe ettiğinden dolayı düşük dozlarda aspirinin antiagregan etkisinin baskın olduğu gösterilmiştir [31, 32]. Yüksek dozlarda aspirinin, PGI_2 üzerinden etki gösterip tromboza yatkınlık oluşturabileceğine dair veri yoktur.



Şekil 2.2. ASA' nın COX enzimi üzerindeki bağlanma yeri

2.1.4. Aspirin Direnci

Aspirin direnci, in vitro koşullarda aspirinin istenilen etkiyi gösterememesi, kanama zamanında yeterli sürede uzama sağlayamaması, TXA_2 düzeylerini yeterince azaltamaması ve dolayısıyla kişileri trombotik komplikasyonlardan koruyamaması olarak tanımlanabilir [33]. Uzun süreli aspirin tedavisi ile tekrarlayan trombotik olaylar yaşayan hastalarda aspirin direncinden ziyade öncelikle tedavi başarısızlığı teriminin kullanılması daha doğru olacaktır. Antiagreagan bir çok ilaç olduğu ve tek hedefe yönelik tedavinin bazı durumlarda yetersiz kalabileceği de düşünülürse tedavi başarısızlığının sık olabileceği aşikardır.

Trombosit agregasyonunu, trombositlerin araşidonik asit ve adenozin difosfata (ADP) verdiği yanıt ile değerlendiren ölçümlere göre aspirin alan stabil kardiyovasküler hastalığı olanların %5'i aspirine dirençli, %20'si ise aspirine yarı oranda cevap veren gruba girmiştir [34]. Yine dekompanze kalp yetersizliği hastalarının alındığı bir başka bir çalışmada, hastaların %57' sinde aspirine yanıtsızlık tespit edilmiştir [35].

Aspirin direncine neden olan mekanizmalar, kabaca üç ana başlıkta incelenebilir. Bunlardan ilki; artmış trombosit döngüsüne bağlı olarak yeni oluşmuş genç trombositlerin, geçici olarak COX-2 ekspresyonu da gösterebilmeleridir [36]. Akut koroner sendromlu hastalarda trombosit dışı hücrelerde de üretilen TXA_2 bu hasta grubunda aspirine yetersiz yanıt alınmasına neden olabilir [37]. Ayrıca Catella-Lawson ve arkadaşları, geleneksel nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAID) aspirinin trombositler üzerindeki COX-1 inhibisyonu etkisini azaltabileceğini hatta tamamen ortadan kaldırabileceğini göstermişlerdir [38]. Bu durum, aspirinin ana hedefi olan COX kanalı içindeki zayıf affinite ile bağlandığı arjinin-120 bölgesi için diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla kompetisyona girmesi ile açıklanmaktadır [39]. Böylece nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, aspirinin kardiyoprotektif etkilerini azaltıp aspirin direncine neden olmaktadır. Özellikle ibuprofen bu konuda en çok şuçlanan ilaç olup, aspirin ile etkileşiminin ölümcül

komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmiş, eğer aspirin ile birlikte alınacaksa bile aspirinden 8 saat önce veya 2 saat sonra alınması gerekliliği vurgulanmıştır [40, 41].

Aspirin direncinin klinik önemi Eikelboom ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada ortaya konulmaya çalışılmıştır. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasındaki aspirin alan yüksek riskli hastalarda, major vasküler olaylar ve idrardaki TX metaboliti arasındaki ilişki incelenmiş , myokard enfarktüsü, inme ya da vasküler ölüm birleşim son noktası odds değerlerinin, artan idrar 11-dehidro- TXB_2 atılımı ile korele olarak artış gösterdiği görülmüştür [4].

İnme hastaları ile yapılan küçük hasta gruplarının incelendiği çalışmalarda, aspirin direncinin tedavi başarısızlığına neden olabileceği ve 500 mg' dan büyük dozların düşük dozlardan daha etkili olabileceği ve bu başarısızlığın üstesinden gelebileceği öne sürülmekle beraber, bu çalışmalarda sırası ile 39 ve 180 hastanın kullanıldığı düşünüldüğünde bu konu ile ilgili daha büyük çalışmaların yapılması gerektiği aşikardır [42-44]. Trombosit agregasyon testleriyle belirlenen ASA direncinin mekanizması ve klinik önemini açıklayabilmek ve ASA direnci karşısında etkin tedavi stratejileri uygulayabilmek adına büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.

2.2. Trombosit Fonsiyonları

2.2.1. Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Günümüzde, aspirinin trombosit agregasyonunun değerlendirilmesinde altın standard olarak kabul edilen yöntem Light Transmittance Aggregometry (LTA) olsa da aspirin direnci ve etkinliğinin nasıl ve hangi yöntemle ölçülmesi konusunda henüz bir fikir birliği yoktur [45]. LTA' nın insan fizyolojisi ile bire bir uygun olmaması, tetkikin zahmetli olması ve uzun zaman gerektirmesi nedeni ile (trombositten zengin plazma hazırlanır) tam kanı kullanabilen yeni yöntemler geliştirilmiştir. Yeni ölçüm yöntemleri, pratikte kullanma kolaylığı getirse de diğer yöntemlerle kıyaslama ve sonuçların tekrarlanırlığı ile ilgili veri literatürde kısıtlıdır. Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan bazı yöntemler tablo 2.1.' de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Trombosit Fonksiyonlarını gösteren bazı laboratuar yöntemleri

Laboratuvar Yöntemi	Avantajları	Dezavantajları
***Light transmittance aggregometry* (LTA)**	Altın standart	Zaman alır Nispeten fazla kan hacmi gerektirir Yatak başı kullanılmaz
Platelet Function Analyzer* (PFA)-*100	Yatak başı kullanılabilir Kullanımı kolay ve hızlıdır Tam kan ile çalışır	Von Willebrand faktör ve hematokrite bağımlıdır Sadece ASA'nın etkisini değerlendirebilir
VerifyNow®	Yatak başı kullanılabilir Kullanımı kolay ve hızlıdır Tam kan ile çalışır	Trombosit sayısı ve hemotokrit değeri belli sınırlar dahilinde olmalıdır
İdrarda 11-dehidrotromboksan B_2	COX-1 bağımlıdır	İndirekttir Trombosit spesifik değildir Böbrek fonksiyonundan etkilenir

2.2.2. VerifyNow® Cihazı

Eskiden Ultegra adı ile bilinen trombosit fonsiyonlarını hızlıca analiz edebilen VerifyNow® (Accumetrics, San Diego, CA) yatakbaşı kullanılabilen bir cihazdır. Aspirine bağlı trombosit inhibisyonunun değerlendirilmesi amacıyla 2003 yılında US Food and Drug Administration (FDA) tarafından cihazın klinik kullanımı onay almıştır. VerifyNow® turbidimetrik tabanlı optik bir sistem kullanarak glikoprotein (GP) IIb/IIIa bağımlı trombosit agregasyonunu değerlendirir ve bu işlem için pıhtılanması engellenmiş tam kan kullanılır [46]. VerifyNow® cihazı ve çalışma prensibi şekil 2.3. ve şekil 2.4.' de sırası ile gösterilmiştir.

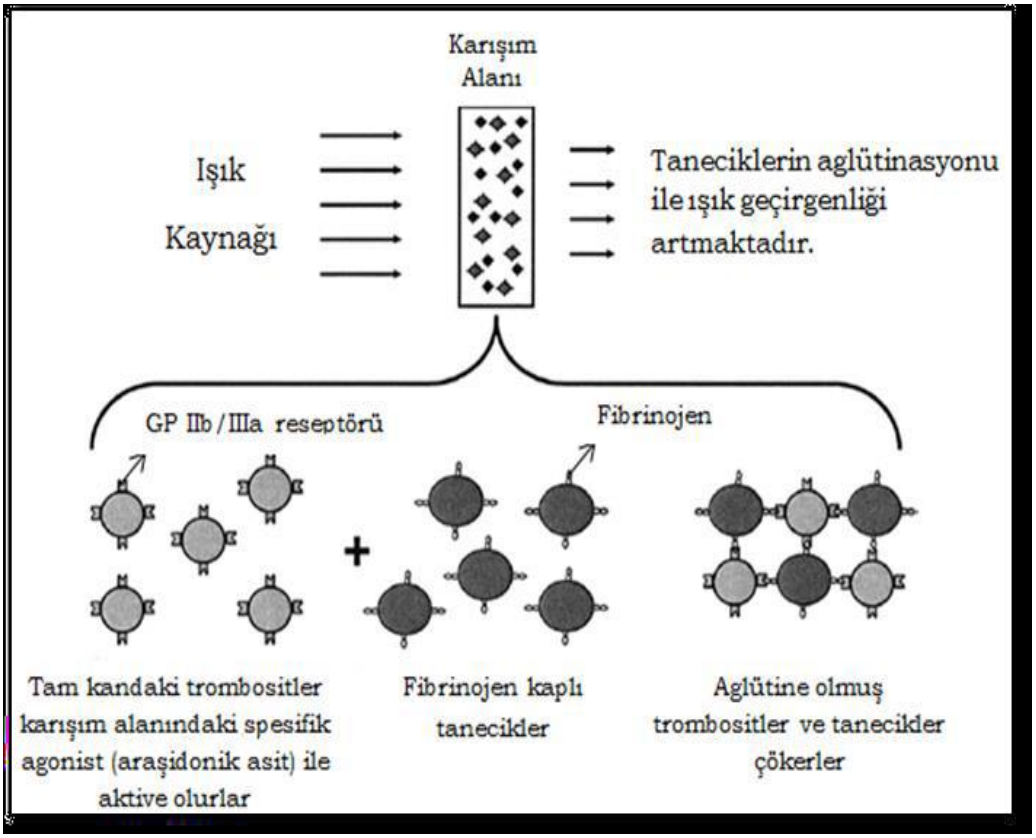
VerifyNow® test sonuçlarını ifade etmek için, Aspirin Reaksiyon Birimleri anlamına gelen ARU (Aspirin Reaction Units) kullanılır ve rakamlarla ifade edilir. ARU

trombosit agregasyon basamaklarından GP IIb/IIIa reseptörlerinin TXA_2 bağımlı aktivasyon derecesini yansıtır. ASA testi için kullanılan agonist araşidonik asittir. Sonuç değerleri 350-700 ARU arasında değişebilmekle beraber aspirinin terapötik etkinliğini değerlendirmede kullanılan eşik (cut-off) değer 550 olarak kabul edilmektedir ve 550 ve üzerindeki değerler, aspirine yetersiz anti-agregan yanıtın olduğunu göstermektedir.

Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda aspirin etkinliğini değerlendirmekte altın standard kabul edilen LTA yöntemi ile VerifyNow® cihazının %90 tutarlılıkta olduğu gösterilmiştir fakat bu tutarlılık vasküler hastalıklar için yüksek riskli gruplarda gösterilememiştir [47-49]. 2010 yılında Grove ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ASA yanıtının değerlendirilmesi amacı ile trombosit fonksiyonları karşılaştırılmıştır [50]. İdrarla atılan tromboksan metabolitleri ile hiç bir test arasında ilişki saptanmaz iken, serum tromboksan metabolitleri ile anlamlı olarak ilişki bulunan tek test VerifyNow® olmuştur ve VerifyNow® tekrarlanabililiği en iyi test seçilmiştir. Tüm testlere bakıldığında birbirleri ile tuttarlılıklarının düşük olduğu görülse de LTA ile en tutarlı test VerifyNow® olmuştur [50].



Şekil 2.3. Verify NOW cihazı



Şekil 2.4. Verify NOW cihazının çalışma prensibi

2.3. Tiroid Bezi Ve Hormonları

2.3.1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Fizyolojisi

Anatomisi

Tiroid bezi, tiroid kıkırdağın alt yarısında bulunan krikoid kıkırdak ve 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanan insandaki en büyük bezdir [51]. Tiroid sağ ve sol loblardan oluşur ve bu iki lob, trakea ve krikoid kartilajın önünde bulunan 0,5 cm uzunluğunda olabilen istmus ile birbirine bağlanır.

Tiroid bezi başlıca iki arterden kanlanır. Bunlar arteria tiroidea süperior ve arteria tiroidea inferior' dur. Tiroid bezinin venöz dolaşımından sorumlu vena tiroidea süperior ve vena tiroidea lateralis V. jugularis interna'ya, vena tiroidea inferior direkt sol venabrakiosefalika' ya açılır. Kocher, V. tiroidea inferior arasında

genellikle dört tiroid veninin bulunduğunu belirtmiştir [52-54]. Tiroid bezinin lenfatikleri genellikle venlere eşlik eder.

Tiroid bezi, otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle innerve olur. Parasempatik sinir lifleri, N. vagus' un yan dalları olan N. laringeus süperior ve N. laringeus inferior' dan ayrılan sinir dallarıdır [55].

Fizyolojisi

Tiroid bezinden, organizmada metabolizma hızı üzerine büyük etkisi olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) adında iki hormon salgılanır. Bunların dışında yine kalsiyum metabolizmasında önemli olan kalsitonin de salgılanır. Tiroid bezinin sekresyonu başlıca tiroid stimule edici hormon olan TSH tarafından kontrol edilmektedir [56].

2.3.2. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Tiroid bezinin büyümesi ve fonksiyonları, başlıca hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı, az bir kısmı ise tiroid içi otoregulasyon mekanizmaları sayesinde kontrol edilir [5, 57]. Tiroid bezinin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyici TSH' dır. Ön hipofizdeki tirotrop hücrelerden salınan TSH' nın düzenleyicisi ise hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler peptiderjik nöronlarından salınan TRH (tiroid salgılatıcı hormon) ' dır. TRH, TSH' nın sentezinin yanında glikolizasyonunu da düzenleyerek biyoaktif TSH oluşumuna katkıda bulunur. TSH salgılanmasının ayarlanmasında TRH ve tiroid hormonları baslıca düzenleyici faktörler olmasına rağmen somatostatin, dopamin ve farmakolojik dozlarda glukokortikoidler, TRH' ya TSH cevabını etkileyebilirler [58].

TSH, ön hipofiz tirotrop hücrelerden salınan glikoprotein yapıda bir hormon olup, tiroid folikül hücrelerindeki kendi reseptörüne bağlanarak adenilat siklaz aracılı olarak tiroid fonksiyonlarını uyarır. TSH, iyodun tiroid follikülü içine taşınmasında ve organifikasyonunda, oluşan kolloidin endositozunda, lizozom olgunlaşmasında ve tiroid hormon sekresyonunda rol alır. TSH salınımını arttırıcı

etkisi olan TRH iken, negatif feed back mekanizma ile salınımını baskılayan ise tiroid hormonlarıdır [58].

Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde otoregulasyonun da payı vardır. Otoregulasyon tiroid bezinin TSH' dan bağımsız olarak iyot miktarı ve kullanılabilirliğine göre kendi fonsiyonunu değiştirebilme kapasitesidir. Tiroid bezinin artan iyoda olan cevabı bifaziktir. Doyum noktasına ulaşana kadar artan iyot alımı ile bezde hormon sentezi artarken aşırı iyot alımında cAMP (siklik adenozin monofosfat) ve peroksit üretimi, hormon sentez ve salınımı gibi bir çok tiroid fonksiyonu baskılanır [5, 6]. Yüksek doz iyoda bağlı oluşan bu etkilere Wolff-Chaikoff etkisi denir [58].

2.3.3. Tiroid Hormonları Sentez ve Metabolizması

Normal tiroid fonksiyonu ve hormon sentezi için, normal iyot metabolizması, hücre içine yeterli miktarda iyot girişi ve uygun tiroglobulin sentezi gereklidir. Tiroglobulin içindeki tirozil kalıntılarının iyotlanması ile oluşan, tiroid hormon öncülü bir glikoproteindir [5]. Tiroid hormon sentezi için günde yaklaşık 110-150 µg inorganik iyoda ihtiyaç vardır ve iyodun başlıca kaynağı diyettir [57, 58].

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması dört aşamada gerçekleşirken, bu basamakların her biri TSH bağımlıdır [59]. İlk olarak aktif olarak iyot tiroid hücrelerine girmelidir. Bu işlem, hücre plazma membranında bulunan ve Na/I simporter denilen protein aracılığı ile gerçekleşir. İkinci aşama tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile gerçekleşen oksidasyon işlemidir. Oksidasyon ile birlikte hormon öncüleri olan monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin meydana gelir. Üçüncü aşamada yine TPO enziminin aracılığı ile iyodotirozinlerin eşleşmesi ile iyodotironinler oluşur. İki DİT' in birleşmesi ile T4, bir DİT ve bir MİT' in birleşmesi ile ise T3 oluşur. Eğer ortamda iyot çok ise oluşan başlıca hormon T4 iken, tersi durumda T3 yapımı artar. Sentezin son aşamasında ise oluşan iyodotironinler dolaşıma salınır.

T4, tiroidden salınan başlıca hormon olup salınan hormonun yaklaşık %90' ını oluşturur. T3 ise daha çok periferde T4' ün 5-deiyodinaz enzimi aracılığı ile iyodunu

kaybetmesi sonucu meydana gelmektedir [58]. T4' ün %0,03' ü ve T3' ün %0,3' ü kanda serbest olarak bulunurken, T4' ün %80' i tiroksin bağlayan globuline (TBG), %15' i T4 bağlayan prealbumine (transtiretin) ve %5' i albumine bağlı olarak taşınmaktadır [58]. Yine ApoA1 ve B100 tarafından da kanda küçük bir kısmı taşınmaktadır. T3' ün ise TBG' ye bağlanma oranı T4' e göre kıyaslandığında 10-20 kat daha zayıf olduğundan, T3' ün etkisi daha hızlı başlayıp çabuk sonlanır [5, 57]. Hormonların metabolizma üzerindeki etkileri serbest formları ile ilişkilidir. Serbest T4 düzeyleri, bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerden daha fazla etkilendiğinden dolayı hipotalamo-hipofizer aks sayesinde denge kurulması önem arz eder [57].

Tiroid hormonlarının en önemli işlevleri büyüme, gelişme ve metabolizma üzerinedir. Tiroid hormonları beyin, dalak, retina, uterus, ön hipofiz, akciğer lenf nodülleri ve testisler gibi bir kaç organın dışında hemen hemen bütün dokuların metabolizma hızını ve oksijen tüketimini arttırır [60]. Tiroid hormonları kan beyin bariyerine geçemediğinden beyindeki oksijen tüketimini etkilemez ancak fetal hayatta kan-beyin bariyeri yeteri kadar gelişmediğinden, bu dönemde beyin gelişiminde önemli bir yere sahiptir.

Tiroid hormonlarının etkileri arasında β adrenerjik reseptörlerin sayısını arttırmak da vardır. Adrenalin ve noradrenalin etkilerini tiroid hormonları aracılığı ile gösterirler [61]. β adrenerjik reseptörler üzerinden sempatik aktivasyon ile dolaşım ve solunumun düzenlenmesi, mental fonksiyonların devamı, gastrointestinal motilite, kemik turn-overı gibi olaylar üzerinde de etkisi olup, karaciğerde düşük dansiteli lipoprotein reseptör ekspresyonunu arttırarak, LDL (düşük dansiteli lipoprotein) yıkımını da arttırmaktadır [6, 57, 62].

Tiroid hormonları, hücreler üzerinde etkilerini iki şekilde gösterirler. Bunlardan birincisi; sitozoldeki bir takım kendine özgü proteinler ve mitokondriyel proteinler ile olurken, ikinci ve daha önemlisi; hücre çekirdeğinde kendi reseptörüne bağlanarak, mRNA sentezi yaptırarak olmaktadır. Hücre çekirdeğindeki reseptörlere T3' ün affinitesinin T4' den daha fazla olması nedeni ile T3, T4' den biyolojik olarak daha aktif kabul edilir [6].

Normal şartlarda, bir insanda T4 yapımının tamamı tiroidden sağlanmakta ve ortalama günlük 100 µg kadar sentez olmaktadır. T3'ün ise yapımının sadece %20' lik bir kısmı tiroidden sentez şeklinde iken geri kalan T3, periferik dokularda 5' monodeiyodinasyon ile T4' den T3' e dönüşüm ile gerçekleşmektedir. Tiroid hormon oluşumu için günlük optimal iyot alımı yaklaşık 150-300 µg kadar olmalıdır [58].

Tiroid hormon yıkımının önemli bir kısmı deiyodinasyon yolu ile olmaktadır [58]. İnsanda üç tip 5' deiyodinaz enzimi vardır. Tip I 5' deiyodinaz enzimi karaciğer, böbrek, tiroid ve kalp kasında bulunurken, en önemli fonksiyonu plazmaya T3 sağlamaktır. Tip II 5' deiyodinaz enzimi beyin ve hipofizde bulunur, görevi sinir sisteminde hüçre içi T3 düzeyini sabit tutmaktır. Tip III 5' deiyodinaz enzimi ise plasenta ve SSS (santral sinir sistemi)' de bulunur, fetus ve beyni T4' deki ani değişikliklere karşı korur [5].

Tiroid hormon metabolizmasında bir diğer önemli yol ise karaciğerde hormonların sulfat ve glukuronat ile konjugasyonudur [5, 63]. Konjugatlar deiyodinizasyona uğrayarak, safraya atılıp safra yolu ile enterohepatik dolaşıma girip, feçes yolu ile atılırlar.

Tiroid hormonlarının bir kısmı ise, yan zincirlerinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiyodo ve triiyodo-tiroasetik asid halinde metabolize olurlar [58].

2.3.4. Hipotiroidi

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının eksikliği veya etkisizliği sonucu oluşan, metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterize bir hormon yetersizliğidir [5]. Hipotiroidinin erişkindeki en sık nedeni hashimoto tiroiditi olmakla beraber prevalansı %0,1-1,8 arasında değişmektedir [58].

Hipotiroidi, çoğu zaman yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, nefes darlığı gibi genel yakınmalarla kendini gösteririr. Kardiyak bulgular arasında ayaklarda şişme, bradikardi, extremitelerde soğukluk ve perikardiyal sıvı birikimi görülebilir. Ayrıca hipotirodinin, vasküler direnç ve arteriyel duvar kalınlığında artma ile beraber arteriyel stiffness üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir [64]. Hipotiroidili

hastalarda özellikle diastolik olmak üzere sistolik ve diastolik kan basıncının arttığı gösterilmiştir [59, 65, 66]. Hiperkolesterolemi ve hipertansiyon sıklığını da arttırdığından, bu hastalarda koroner arter hastalığı riski de artmıştır.

Hipotiroidi tanısı, muayene bulguları ile birlikte tetkiklerde yüksek TSH konsantrasyonu (genelde 20 mIU/ml den fazla) ve düşük sT4 ölçümleri ile koyulur, sT3 ölçümü tanı için yeterince güvenilir değildir. Hipotirodizm nedenleri arasında hashimoto tiroiditi, fazla miktarda iyot alımı, iyot eksikliği, radyoaktif iyot tedavisi, subakut tiroiditler, subtotal tiroidektomi, neonatal hipotiroidizm, bazı ilaçlar, hipofizer ve hipotalamik yetersizlik durumları sayılabilir [6, 62].

2.3.5. Subklinik hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi, laboratuar olarak yüksek TSH ve normal sT4 düzeyi olarak tanımlanan, çoğunlukla asemptomatik bir durumdur [67-69]. Erişkin populasyonda prevelansı %4-10 arasındadır ve bu oran yaşlı kadınlarda daha fazladır [70-73]. Subklinik hipotiroidinin seyrinin araştırıldığı bir çalışmada, uzun süreli takipte (ortalama 9,2 yıl) hastaların %57' sinde subklinik hipotirodinin devam ettiği, %34' ünde aşikar hipotirodi geliştiği ve %9' unda TSH seviyesinin normale döndüğü görülmüştür [74]. Subklinik hipotiroidi, iyot alımının yeterli düzeyde olduğu bölgelerde daha fazla görülmektedir [75]. En sık sebebi yine kronik otoimmun tiroidit olup, tiroidektomi, radyoaktif iyot alınması, radyoterapi uygulanması diğer sık nedenler arasında gösterilebilir [68].

Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association) ve Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrine Society) 2005 yılındaki ortak konsensus raporunda gebe ve gebelik planlayanlar ile 60 yaş üstü bütün bireylerin subklinik hipotiroidizm açısından taranmaları gerektiği belirtilirken, 35 yaş üstü her bireyin 5 yılda bir serum TSH ölçümü yaptırması gerektiği vurgulanmıştır [76].

Neredeyse tüm kaynaklarda, TSH düzeyi 10 mIU/ml' nin üzerinde olan hastalarda hormon replasman tedavisi önerilmekte iken TSH düzeyi 4,5-10 mIU/ml arasında olan hastalarda tedavi tartışmalıdır [69, 76-78] . Amerikan Tiroid Birliği ve Endokrin Cemiyeti' nin konsensus raporunda TSH değerinin 5 mIU/ml ve üzerinde

olduğunda hormon replasman tedavisinin verilmesinde fayda olacağı görüşü sunulmuştur [76]. Diğer kaynaklara göre de 5 mIU/ml üzerinde hormon replasman tedavisi verilmesi gereken durumlar; artmış antitiroid antikor varlığı, çocuklar, gebeler, tirodid ultrasonografisinde ekojenitede hipoekoik görünüm, infertil kadınlar, hipotiroidi semptomlarının varlığı ve fizik muayenede guatrın olmasıdır [68].

2.3.6. Tirotoksikoz ve Hipertroidi

Tirotoksikoz, T4, T3 veya her ikisinin birlikte, akut veya kronik olarak gelişmesine bakılmaksızın, dolaşımda konsantrasyonlarının fazla olması durumudur. Hipertroidi ise tiroid bezinin fazla çalışmasını tanımlayan bir terminolojidir. Tirotoksikoz, kadın populasyonda erkeklere göre 10 kat daha fazla görülürken, en sık nedenler arasında Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroiditler, hashitoksikoz ve eksojen tiroid hormon alımı gösterilebilir [79]. Daha çok görülen septom ve bulgular, iştah artışının eşlik ettiği kilo kaybı, terleme, palpitasyon, sinirlilik, menstrual siklus bozuklukları, kusma, ishal, psikotik hastalıklar, oftalmopati ve myopatidir [80].

Subklinik tirotoksikoz ise serum TSH konsantrasyonun düşük, serum sT3 ve sT4 konsantrasyonlarının normal olduğu durumu tanımlar. Bu durum genellikle asemptomatik seyir gösterir. En çok, L-tiroksin tedavisi sonrası veya multinoduler guatr sonrası ortaya çıkmaktadır. Prevalansı %1-12 arasında değişir. Tedavi amaçlı tiroid hormonu kullanımı, otonom tiroid adenomları ve multinodüler guatr en sık subklinik hipertiroidi yapan nedenlerdir [81].

2.3.7. Tiroid Disfonksiyonları ve Kardiyovasküler Etkileri

Tiroid hormonları bir çok sistemde etkili olduğu gibi kardiyovasküler sistem üzerinde de etkilidir. Tiroid hormonları kolesterol metabolizması, kalp hızı ve ritmi, ventrikül fonksiyonları ve ateroskleroz üzerinde etkin rol alırlar.

Hipotiroidide; kardiyak outputun azaldığı gösterilmiştir [82]. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu tiroid hormonları ilişkisini inceleyen bir çalışmada,

diyastolik disfonksiyona ikincil olarak hipotiroidili hastalarda efor kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir [83]. Bununla birlikte hipotiroidizimin artmış periferik vasküler dirence, arteriyel duvar kalınlığında artmaya ve sertleşmeye (stiffness) ve aortik ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir [64, 65].

Aşikar hipotiroidizimin, artmış kardiyovasküler risk ile birlikte olduğu düşünülmektedir ancak subklinik hipotiroidizm için veriler net değildir. Bazı çalısmalarda subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler riskin arttığı saptanırken [84-86], 20 yıllık takip süresinin olduğu Whickam çalışmasında subklinik hipotiroidi ile koroner arter hastalığı, dislipidemi ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [71]. Subklinik hipotiroidili hastaları inceleyen iki adet meta-analizde, iskemik kalp hastalığı, 65 yaş altı subklinik hipotiroidili hastalarda daha fazla saptanırken, yaşlı populasyonda bu ilişki görülmemiştir [87, 88] ancak 65 yaş üzerindeki subklinik hipotiroidili hastaları içeren başka bir çalışmada, kalp yetmezliği riskinin subklinik hipotiroidili hastalarda daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir [89]. Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda, aşikar hipotiroidide olduğu gibi yüksek TSH ile LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri arasında ilişki olduğu, diyastolik disfonksiyon ve periferik vasküler dirençte artış olduğu saptanmıştır [90].

Hipertiroidi hastalarında genel populasyona göre mortalitenin %20 arttığı ve bunun en önde gelen nedenleri arasında kardiyovasküler nedenler olduğu düşünülmektedir [91]. Aşikar hipertiroidinin en belirgin komplikasyonu %10-25 arasında AF (atriyal fibrilasyon)' un eşlik etmesidir [92]. Yine kalp hızının artışını ve inotropinin artışını hastalar palpitasyon olarak hissederler [93]. Yakın zamanda Yue ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 40 yaşın altında tirotoksik hastalarda hemodinamik olarak, daha çok azalmış periferik vasküler dirence ikincil olarak artmış kardiyak output görülmüş iken, 40 yaşın üstündeki hastalarda ise diastolik disfonksiyon daha sık olarak görülmüştür [94]. Subklinik hipertiroidide de durum farklı değildir. Benzer mekanizmalarla subklinik hipertiroidi hastalarında da kalp hızının artmış olduğu, aritmilere yatkınlık olduğu ve diastolik disfonksiyonun bu hastalarda daha sık görüldüğü ve bu durumun artmış kardiyovasküler mortalite ile

de ilişkili olduğu gösterilmiştir [95-97]. T4 replasmanı alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; hastalar sT4 düzeylerine göre suprese, düşük, normal ve yüksek olarak 4 gruba ayrılmış, çalışmada suprese ve yüksek TSH düzeyleri olan hastalarda kardiyovasküler hastalık, disritmi ve kemik fraktürü riski göreceli olarak fazla bulunurken, normal ve düşük TSH' lı grupta anlamlı fark saptanmamıştır [11]. Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarla yapılan başka bir çalışmada, sT4 düzeyleri yüksek olan hastalarda koroner arter hastalığının daha sık olduğu ve çoklu damar hastalığının bu grupta daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [12]

Koroner arter hastalığı ve TSH ilişkisini, kardiyovasküler mortalite ve TSH ilişkisini inceleyen literatürde bir çok çalışma olmasına karşın, bu ilişkilerin aspirin direncini ile ilişkisini irdeleyen bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bizim bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, aspirin direnci ve TSH ilişkisini inceleyebilmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

3.1.1. Hasta Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu' nun onayı alındıktan sonra, 1 Nisan 2014 ile 15 Haziran 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Kardiyoloji ABD polikliniklerine başvuran aterosklerotik kalp hastalığı tanısı olup aspirin kullanan toplam 60 hasta aydınlatılmış onam formları alındıktan sonra çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu çalışma tek merkezli prospektif tanımlayıcı korelasyonel bir araştırmadır.

Çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- Aydınlatılmış onam alınmayanlar
- Son 48 saat içinde NSAID kullanma öyküsü olanlar
- Bilinen trombosit disfonksiyonu olanlar
- Trombosit sayısı <100 bin/µL olanlar
- Hematokrit değeri < %29 veya >%56 olanlar
- Aspirin dışında bir antiagregan kullanımı olanlar
- DM tanısı olanlar
- Hipotiroidi veya hipertiroidi nedeni ile tiroid replasman tedavisi veya anti-tiroid ilaç kullanımı olanlar
- Amiodarone kullanımı olanlar

3.1.2. Çalışma Tasarımı ve Hasta Populasyonu

Çalışmaya dahil edilen hastaların, demografik bilgileri, tanı aldığı hastalıklardan özellikle kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen hipertansiyon,

hiperlipidemi, ve eşlik eden konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktriktif akciğer hastalığı çalışma formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen, aterosklerotik kalp hastalığı nedeni ile 100 mg aspirin kullanan hastalardan, aydınlatılmış onam formları alındıktan sonra aspirin direnci varlığını değerlendirmek amacı ile %3,2 sitratlı tüpe vacutainer yardımı ile tercihen vena cubitis media kullanılarak kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde, Verify-NOW cihazı yardımı ile Verify NOW aspirin kitleri kullanılarak kan alımını takiben 30 dk ile en geç 4 saat içinde aspirin direnci varlığı ve ARU (aspirin reaksiyon ünitesi) değerlerine bakıldı. Hastalardan kardiyoloji polikliniğinde rutin olarak alınan TSH kan örneklem sonuçları, istenmiş ise sT3 ve ST4 değerleri ve aspirin direncinin değerlendirildiği ARU değerleri çalışma formuna not edildi. Hastalardan bakılan ARU değerleri ve TSH düzeyleri arasında korelasyonun olup olmadığı değerlendirildi.

3.2. Laboratuar

Trombosit agregasyonunun değerlendirilmesi için alınan kan örnekleri Verify-NOW cihazı ile kullanım kılavuzuna uygun olacak şekilde tercihen vena cubitis media kullanılarak %3,2 sodyum sitratlı 2 ml' lik Vacutainer tüplere alınmıştır. Alınan kan örnekleri 30 dk ile 4 saat arasında bekletilmek suretiyle Verify NOW Aspirin kitleri kullanılarak Verify-NOW cihazı ile çalışılmıştır. 550 nin altında olan ARU değerleri aspirin için yeterli agregasyon olarak değerlendirilirken, 550 ve üzerindeki ARU değerleri aspirine yetersiz agregasyon yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan eş zamanlı olarak ve rutin olarak gönderilen biyokimya tüpüne alınan kan örneklerinde, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuarı' nda TSH, eğer istenmişse de T3 ve T4 değerleri çalışılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standard sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler için vaka sayısı ve (%) olarak tanımlanarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda, gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fischer exact testi ile değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken, değişenler, dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile, normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

İstatistiksel olarak sonuçlar, $p<0,05$ için anlamlı olarak kabul edilmiştir.

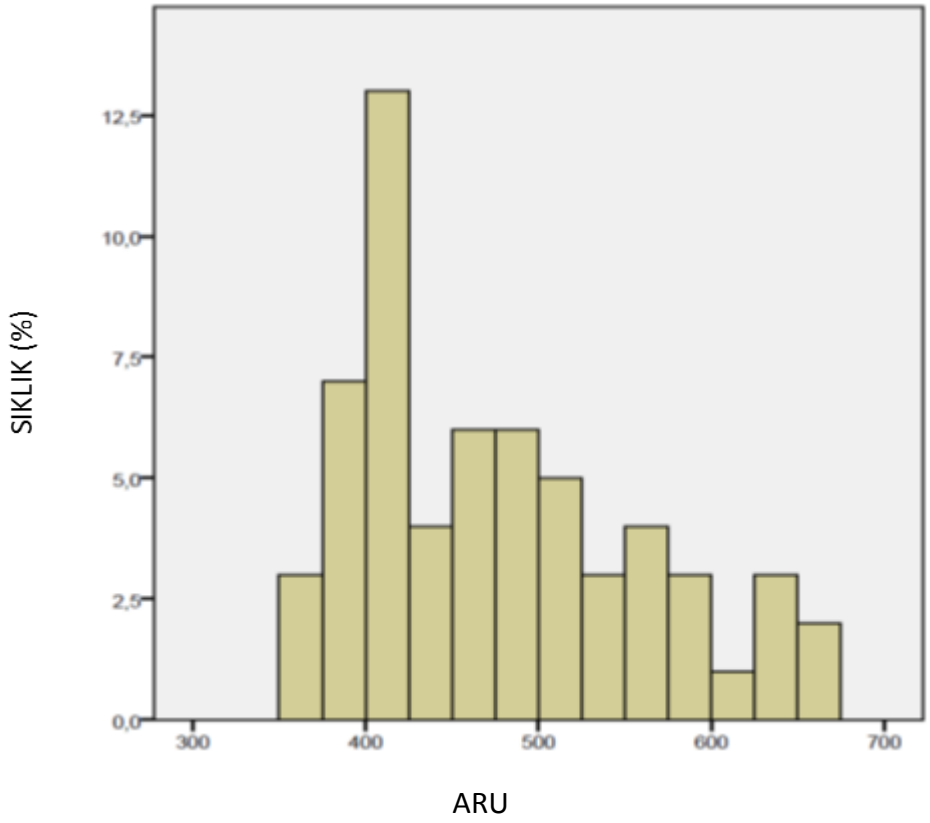
4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 hasta alındı. Hastaların 36' sı kadın (%60) ve 24' ü erkekti (%40). Çalışma grubunda ortalama yaş 69,64±11,84 yıl, vücut ağırlığı 73,3±11,8 kg ve beden kitle indeksi 26,92±4,45 kg/m2 idi. Çalışmaya alınan hastaların 47' sinde (%78,3) hipertansiyon, 18' inde (%30) hiperlipidemi, 21' inde (%35) konjestif kalp yetersizliği, 7' sinde (%11,7) kronik böbrek yetmezliği ve 10' unda (%16,7) kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

	N
Yaş, yıl	69,64±11,84
Cinsiyet, erkek	24(%40)
Cinsiyet, kadın	36(%60)
Vücut kitle indeksi	26,92±4,45 kg/m2
Hipertansiyon	47(%78,3)
Hiperlipidemi	18(%30)
Konjestif kalp yetersizliği	21(%35)
Kronik böbrek yetmezliği	7(%11,7)
KOAH	10(%16,7)

Hastalardan alınan kan örnekleri en az 30 dk, en fazla 4 saat bekletilerek Verify-NOW Aspirin kitleri kullanılarak Verify-NOW cihazı ile çalışıldı. Uygun prosedürde yapılan işlem sonrasında hastalarda ölçülen median ARU değeri 455,5 olup, ölçülen en düşük ARU değeri 350, en yüksek ARU değeri ise 663 olarak kaydedildi. Aspirin direncini tanımlamak ve aspirine yetersiz yanıt kabul etmek için ARU değerinin 550 ve üzeri olduğu kabul edildiğinden, 550 cut off değeri kullanılarak hastalar değerlendirildiğinde, hastalarının 13' ünde ARU değerinin 550' nin üzerinde olduğu görüldü.



Şekil 4.1. Çalışma populasyonunda ARU değerlerinin dağılımı

Tablo 4.2. Çalışma populasyonunda ARU değerlerinin dağılımı

ARU	Ortalama	476,28
	Ortanca	455,5
	Maksimum	663
	Minimum	350

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden TSH çalışılmış olup, 29 hastadan ek olarak sT4 ve 23 hastadan sT3 çalışılarak, mevcut oranlarla çalışmaya dahil edildi. Tablo 4.3.' de TSH, sT3 ve sT4' ün ortalama, median ve maximum/minimum değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma populasyonunda TSH, sT3, sT4 değerleri

	TSH (mIU/ml)	sT3 (pmol/L)	sT4(pmol/L)
N	60(%100)	22(%36,6)	29(%48,8)
Ortalama	1,87	4,546	12,45
Ortanca	1,41	4,50	12,34
Minimum	0,02	3,0	6,0
Maksimum	13,0	5,82	19,0

ARU değerlerine göre hastalar aspirin direnci olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldığında, aspirin direnci olan (ARU>550) 13 hasta ile aspirin direnci olmayan 47 hastada TSH, sT3 ve sT4, Mann-Whitney testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ancak ARU >550 olan grupta ortalama olarak TSH 2,4 mIU/ml bulunurken, ARU<550 olan grupta ortalama olarak TSH 1,7 mIU/ml olarak tespit edildi (p=0.264).

Tablo 4.4. Mann-Whitney testi ile aspirin direnci ile TSH, sT3 ve sT4 ilişkisi

	ARU	n	ortalama	p
TSH	<550	47	1,73 ± 1,34	0,264
	>550	13	2,40 ± 3,28	
sT3	<550	18	4,57 ± 0,66	0,678
	>550	4	4,42 ± 0,288	
sT4	<550	23	12,42 ± 3,03	0,665
	>550	6	12,56 ± 3,90	

Aspirin direnci olan grup ile aspirin direnci olmayan iki grup VKİ (vücut kitle indeksi), yaş ve cinsiyet açısından da karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aspirin direnci olan grup ile aspirin direnci olmayan iki grup KKY, KOAH, KBY, HT, HL açısından karşılaştırıldığında Chi-kare testi ile yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında fark olmadığı görüldü.

Tablo 4.5. HT, HL, KKY' nin ASA direnci olan ve olmayan grupta karşılaştırılması

		ARU<550	ARU>550	p
HT	var (n) %	36 %76,6	11 %23,4	0,713
	yok (n) %	11 %84,6	2 %15,4	

		ARU<550	ARU>550	p
HL	var (n) %	13 %72,2	5 %27,8	0,504
	yok (n) %	34 %81	8 %19	

		ARU<550	ARU>550	p
KKY	var (n) %	16 %76,2	5 %23,8	0,755
	yok (n) %	31 %79,5	8 %20,5	

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın TSH değerleri ve ARU değerleri birlikte değerlendirilip korelasyon açısından Spearman testi ile değerlendirildiğinde, ARU ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p=0,867). Yine sT3 ve sT4 ile ARU değerleri, Spearman testi ile korelasyon açısından değerlendirildiğinde de ARU ile sT3 ve sT4 arasında korelasyon saptanmadı (sırası ile p=0,517 ve p=0,970).

5. TARTIŞMA

1800 lü yılların başından beri kullanımı olan Aspirin, anti agregan etkisinin yanında analjezik ve antipiretik olarak da kullanılan önemli bir ilaçtır. Aspirinin vücuttaki yarılanma ömrü 30 dk kadar olup, etkisi platelet döngüsüne göre değişmekle beraber yedi güne kadar sürdüğü bilinmektedir. [14]. Aspirinin etkin olarak kabul edilebilmesi için tromboksan A2 düzeylerini %90' dan fazla inhibe etmesi gerekmektedir. Aspirinin beklenen bu orandan daha az oranda etki göstermesi aspirin direnci olarak tanımlanır [2]. Trombositlerin agregasyonunun değerlendirilmesinde kılavuzlarda net bir fikir birliği olmasa da, yapılan randomize klinik çalışmalar sonunda, altın standart olarak kabul edilen yöntem LTA' dır (light transmittance agregometry). LTA yöntemi ile uygun örnek hazırlanmasının zor olması, deneyimli personel gerektirmesi ve uzun zamanda sonuç vermesi nedeniyle daha pratik ve yatak başı da kullanılabilen cihazlar geliştirilmeye başlanmıştır. Nispeten kolay ulaşılabilir olması, testin pratik ve kolay yapılması, 5 dakika gibi kısa bir sürede oldukça tutarlı sonuçlar vermesi nedeniyle trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde VerifyNow® cihazı, günümüzde sık kullanılmaktadır. 2003 yılında FDA onayı alan VerifyNow® turbidimetrik tabanlı optik bir sistem kullanarak glikoprotein (GP) IIb/IIIa bağımlı trombosit agregasyonunu değerlendirir ve bu işlem için pıhtılanması engellenmiş tam kan kullanılır [46]. Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda aspirin etkinliğini değerlendirmekte altın standard kabul edilen LTA yöntemi ile VerifyNow® cihazının %90 tutarlılıkta olduğu gösterilmiştir fakat bu tutarlılık vasküler hastalıklar için yüksek riskli olan gruplarda gösterilememiştir [47-49]. Aspirinin etkinliğini gösteren laboratuar yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Verify NOW' ın sensitivitesi %38 iken sensitivitesi %96 olarak tespit edilmiş ve LTA' ya göre en tutarlı test Verify NOW olarak bulunmuştur [49]. Perkütan koroner girişim yapılan hastaların alındığı bir çalışmada, Verify-NOW cihazı ile aspirin direnci tespit edilen hastalarda, aspirin duyarlı hastalara göre rölatif olarak 3 kat daha fazla kardiyovasküler ölüm, MI, angina ve serebrovasküler olay görülmüştür [98].

Aspirin direnci veya aspirine yetersiz yanıt ile ilgili olarak hala tanımlamada görüş birliği olmadığından, aspirin direnci literatürde farklı şekilde tanımlanmıştır. Bunlardan aspirinin COX-1 enzimindeki 529. pozisyonda yer alan serin rezidüsünü asetilleyememesi kimyasal direnç olarak adlandırılır. Laboratuar testleri ile tespit edilen direnç, aspirine yetersiz yanıt olarak kabul edilmektedir. Aspirinin hastayı akut kardiyovasküler olaylardan koruyamaması da klinik aspirin direnci olarak literatürde tanımlanmaktadır [99]. Biz çalışmamızda aspirin direncini değerlendirmek için Verify-NOW cihazını kullandık. Verify-NOW cihazı ile aspirin direncini ifade etmek için, Aspirin Reaksiyon Birimleri anlamına gelen ARU (Aspirin Reaction Units) kullanılır ve rakamlarla ifade edilir. Sonuç değerleri 350-700 ARU arasında değişebilmekle beraber aspirinin terapötik etkinliğini değerlendirmede kullanılan eşik (cut-off) değer 550 olarak kabul edilmektedir ve 550 ve üzerindeki değerler, aspirine yetersiz anti-agregan yanıtın olduğunu göstermektedir.

Biz bu çalışmada, aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda Verify-NOW cihazını kullanarak aspirin direnci-TSH ilişkisini değerlendirdik. Bu tanımlayıcı korelasyonel araştırmamızda hastalardan bakılan ARU (aspirin reaksiyon ünitesi) değerleri ve TSH, sT3 ve sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptayamasak da, aspirin direnci olan (ARU>550) hastalarda TSH ortalama değeri 2,40 mIU/ml iken; aspirin direnci olmayan (ARU<550) hastalarda TSH ortalama değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1,73 mIU/ml olarak daha düşük tespit edildi.

Tiroid disfonksiyonu ile kardiyovasküler mortaliteyi inceleyen bir çok çalışma literatürde mevcut olup çalışmaların bir çoğunda hem hipotiroidinin hem de hipertiroidinin kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir [7-9]. Aşikar hipotiroidizmin artmış kardiyovasküler risk ile birlikte olduğu düşünülmektedir ancak subklinik hipotiroidizm için veriler net değildir. Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler riskin arttığı saptanmıştır [84-86]. Hastaların 20 yıllık takip edildiği 2779 hastanın dahil edildiği Whickam çalışmasında subklinik hipotiroidi ile koroner arter hastalığı, dislipidemi ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [71]. 115746 tiroid hastasının tarandığı başka bir kohort

çalışmasında, ötiroid gruba göre subklinik hipotirodi grubunda tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm rölatif olarak sırası ile 1,3 ve 1,68 kat daha fazla bulunmuştur [9]. Bu sonucun altında yatan en önemli sebebin subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid gruba göre sadece eksprese edilen LDL miktarı değil aynı zamanda daha aterojenik olan düşük partiküllü LDL miktarının fazlalığı olduğu düşünülmüş ve bu hipotez LDL partiküllerinin analiz edildiği başka bir çalışmada kanıtlanmıştır [100]. Hipertroidi' nin de kardiyovasküler ölümü arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarla yapılan bir çalışmada, sT4 düzeyleri yüksek olan hastalarda koroner arter hastalığının daha sık olduğu ve çoklu damar lezyonunun bu grupta daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [12].

Randomize klinik çalışmalara göre, aspirin 50-100 mg/gün arasındaki dozlarda etkin bir antiagregandır. Hatta, aspirinin 30 mg/gün dozunda dahi etkin olabileceği düşünülmektedir. 75 mg/gün dozunda aspirin alındığında, kronik stabil anginalı ve anstabil anginalı hastalarda akut miyokart enfarktüsü veya ölüm riskinin, geçici serebral iskemisi olan hastalarda inme veya ölüm insidansının, endarterektomi yapılmış hastalarda inme sayısının azaldığı gösterilmiştir [101-104].

Aspirin direncinin kardiyovasküler mortaliteyi ve kardiyovasküler olay sıklığını arttırdığı pek çok araştırmada gösterilmiştir. 20 çalışmanın dahil edildiği 2930 hastadan oluşan bir meta-analizde, aspirin direnci tespit edilen hastalarda, aspirin duyarlı hastalara göre, yaklaşık 4 kat daha fazla kardiyovasküler olay görülmüş olup, aspirin direnci tespit edilen hastalarda akut koroner sendrom sıklığı ve serebrovasküler olay sıklığı artış göstermiştir [13]. Stabil koroner arter hastalığı nedeni ile perkütan koroner girişim yapılmış 151 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, Verify-NOW cihazı ile aspirin direnci bakılmış ve aspirine dirençli olan hastalarda myonekroz sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir [105]. Yine başka bir çalışmada aspirin dirençli hastalarda stent trombozu sıklığı, aspirine duyarlı gruba göre daha fazla bulunmuştur [106].

Kardiyovasküler sonlanım üzerine etkili olan aspirin direnci ile tiroid fonksiyonlarının ilişkisini inceleyen bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

Konusunda ilk olan çalışmamızda aspirin direnci ile TSH ilişkisini araştırarak bu konuda yol gösterici olmayı planladık.

Tiroid hormonlarının asıl etkisini, nükleusu olan hücrelerin genomu üzerinden gerçekleştirdiği bilinse de, bir çok çalışmada tiroid hormonları olan T3 ve özellikle T4' ün nükleusu olmayan eritrositlerde hücre içi süperoksit üretimini arttırdığı, hücre içi serbest kalsiyumu ve kalsiyum duyarlı ATP-az aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir [107, 108]. Trombositler üzerinde agregasyonu değerlendirmek için in vitro yapılan bir çalışmada, T4' ün kollajen bağımlı agregasyonu arttırdığı, hem T3 hem T4' ün plateletlerde ATP salınımını artırarak degranulasyona yol açtığı ve bu etkilerini plateletlerdeki integrin reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir [7]. 120 hastanın alındığı ve hastaların subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, hipertirodi ve kontrol grubu olarak 4 gruba ayrıldığı bir çalışmada vWF düzeylerinin bazal ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hipertirodi grubunda daha fazla ölçüldüğü ve bu hastalarda PFA-100 yardımı ile ölçülen kanama zamanının diğer gruplara göre daha kısa olduğu görülmüştür ve uygun şekilde anti-tiroid tedavi sonrasında hastalar tekrar değerlendirildiğinde, kanama zamanının normal sınırlar içinde olacak şekilde kısaldığı izlenmiştir [8]. vWF, adezyon ve agregasyonda önemli bir protein olup, kardiyovasküler ölüm ve MI için bağımsız bir risk faktörüdür [109, 110]. Hem in vivo çalışmalarla hem de klinik çalışmalarla tiroid hormonlarının kardiyovasküler sonlanımla ilişkili olduğu gösterilse de, bu klinik sonlanımların aspirin direnci ilişkisi sınanmamıştır. Konusunda ilk olan çalışmamızda T3, T4 ve TSH' nın aspirin direnci açısından ARU değerleri ile olan korelasyonu değerlendirilmiş olup ARU değerleri ile tiroid hormonları ve TSH arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun en önemli nedeninin çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı olabileceği düşünülmüştür.

ASA direnci sıklığı, kullanılan laboratuar yöntemi ve hasta populasyonuna göre farklılık göstermekle beraber literatürde %0,4 ile %83,3 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [111]. Bizim çalışmamızda aspirin direnci %21,6 olarak tespit edilmiş olup bu oran literatür bilgisi ile uyumludur. Aspirin direncinin bir çok olası mekanizması olmakla beraber altta yatan temel nedenin COX-1 ve COX-2 kaynaklı

rezidü tromboksan üretimi olduğu sanılmaktadır. Platelet döngüsünün primer olarak hızlandığı polisitemia vera gibi hastalıklarda veya sekonder olarak hızlandığı bilinen akut koroner sendrom, CABG ve cerrahi prosedürlerde aspirin direnci sıklığı artar [112]. Diabetes mellitus' ta olduğu gibi damar trombosit iletişiminin ve geçirgenliğin arttığı durumlarda da agregasyon artacağından aspirin direnci sıklığı artmış olarak görülebilir [36]. COX-2 enzimi, COX-1 enziminden bağımsız olarak olgun trombositlerin dışında megakaryositlerden ve genç trombosit formlarından da salınabilmektedir. Ayrıca monositler, makrofajlar ve vasküler endotel hücreleri de inflamasyon durumlarında ortama COX-2 salabilmektedir [113, 114]. Yine hiperlipidemi, kalp yetmezliği ve DM gibi durumlarda artan serbest oksijen radikallerinin de etkisi ile prostanoid yapımının hızlandığı ve bu nedenle aspirin direnci gelişebildiğini gösteren yayınlar da mevcuttur [115, 116]. COX-2 inhibitörleri ve diğer non steroid anti-inflamatuar ilaçlar aspirinin etkinliğini azaltabilir. Özellikle ibuprofen, aspirinin etki bölgesi olan COX-1 enziminin 529. pozisyonundaki serin aminoasidine bağlanmak için aspirin ile yarışır ve aspirinin etkisini tamamen bloke eder [38]. Yine proton pompa inhibitörleri de aspirinin gastrointestinal sistemde emilimini zorlaştırmak suretiyle aspirin direncine katkıda bulunabilir [29]. Her ne kadar DM ve MI kadar aspirin direnci için geleneksel risk faktörü gibi görülmeseler de, kalp yetersizliği, hipertansiyon ve hiperlipideminin endotel disfonksiyonu ile ilişkili oldukları düşünüldüklerinde, aspirin direncine katkılarının olması beklenir. Bizim çalışmamızda DM ve MI dışında KKY, HT, ve HL tanıları olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalıkların aspirin direncine katkılarının olmadığı görülmüştür. Bu sonuç çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamıza günde tek doz 100 mg aspirin kullanan aterosklerotik kalp hastaları dahil edilmiş olup, bu hastaların 13' ünde (%21,6) Verify-NOW cihazı ile bakılarak aspirin direncine rastlanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ARU değerleri ile TSH değerleri arasında korelasyon görülmemekle beraber aspirin direnci olan hastaların TSH ortalamasının istatistiksel olarak anlamsız olsa da biraz daha yüksek olduğu görülmüştür. Konusunda ilk olan ve hasta sayısının az olduğu düşünülen ve pilot çalışma konumunda olan korelasyonel tanımlayıcı çalışmamızın bulgularının daha iyi değerlendirilebilmesi için daha büyük randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Aterosklerotik Kalp Hastalığı Olanlarda TSH-Aspirin Direnci İlişkisi

Amaç: Aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda kardiyovasküler ters olaylarla tiroid disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, aterosklerotik kalp hastalığı olup aspirin kullanan hastalarda TSH düzeylerinin, aspirin direnci için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını inceleyebilmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza aterosklerotik kalp hastalığı tanısı olup aspirin kullanan 60 hasta dahil edildi. Hastaların 36' sı kadın (%60), 24' ü erkekti (%40). Hastalardan alınan kan örnekleri Verify-NOW cihazında çalışılarak aspirin direnci göstergesi olan ARU değerlerine bakıldı. ARU ≥ 550 olan hastalar aspirin dirençli olarak kabul edildi. Hastalardan rutin olarak alınan kan örneklerinden TSH düzeylerine bakıldı. TSH düzeyi ile aspirin direnci arasında ilişkinin olup olmadığı korelasyon testi ile irdelendi.

Bulgular: Hastalarda ölçülen median ARU (aspirin reaksiyon ünitesi) değeri 455,5 idi. Ölçülen en düşük ARU değeri 350, en yüksek ARU değeri ise 663 olarak kaydedildi. Çalışmamızda 13 hastada (%21,6) aspirin direnci tespit edildi. Aspirin direnci olan hastaların TSH ortalaması 2,40 mIU/L bulunurken, aspirin duyarlı hastaların TSH ortalaması 1,73 mIU/L bulundu. TSH düzeyleri ile ARU düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,264)

Sonuç: Çalışmanın sonucunda elde edilen verilere baktığımızda, TSH düzeyleri ile aspirin direnci arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Aspirin, aspirin direnci, TSH, ARU

SUMMARY

The Relationship Between TSH and Aspirin Resistance in Atherosclerotic Heart Disease

Aim: As we know from the literature, there is a strong correlation between thyroid dysfunction and adverse cardiovascular events in patient with atherosclerotic heart disease. Our aim in this study; to investigate if TSH level is the risk factor for aspirin resistance in patients with atherosclerotic heart disease who already had on aspirin treatment.

Method: Sixty patients with atherosclerotic heart disease, those already had on aspirin treatment, were included in this study. 36 of patients were women (%60) and 24 of patients were men (%40). The blood samples of patients were examined in Verify-NOW device with aspirin kits to evaluate for aspirin resistance and ARU results were noted. The patient with ARU level ≥ 550 is accepted as aspirin resistant. The routine blood samples of patients for TSH level were examined in our laboratory. We investigated if there is any correlation between TSH level and aspirin resistance.

Results: The median ARU (aspirin reaction unit) level was 455,5. The lowest ARU level was 350 and the highest ARU level was 663. 13 patients (%21,6) were found as aspirin resistant in our study. The mean of TSH levels of aspirin resistant patients was 2,40 mIU/L and the mean of TSH levels of aspirin sensitive patients was 1,73 mIU/L. There was no significant correlation between TSH and ARU levels. (p=0,264)

Conclusion: As a result, we found no correlation between TSH level and aspirin resistance.

Key Words: aspirin, aspirin resistance, TSH, ARU

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Perneby C, Wallén NH, Rooney C, Fitzgerald D, Hjemdahl P. Dose- and time-dependent antiplatelet effects of aspirin. Thromb Haemost 2006; 95(3): 652-6.
3. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 27-33.
4. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650-1655.
5. Kologlu EG, Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. Ankara: MN Medikal& Nobel. 2005;158-172, 240. .
6. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. Tiroid bezi in : Gardner DG,Shoback D. Greenspan’s Temel ve Klinik Endokrinoloji. 8.Baskı. Günes Tıp Kitapevleri. 2009; 209- 79.
7. Shaymaa S. Mousa,MD,Faith B. Davis,MD,Paul J.Davis,MD, Shaker A.Mousa,PhD. Human platelet aggregation and degranulation is induced in vitro by L-Thyroxine, but not by 3,5,3 triiodo-L-Thyronine or Diiodothyropropionic acid(DITPA). Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2010 Jun;16(3): 288-93
8. Monika Homoncik, Alois Gessl, Arnulf Ferlitsch, Bernd Jilma, and Heinrich Vierhapper.Altered Platelet Plug Formation in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007; 92(8):3006–301
9. Fen-Yu Tseng, MD, PHD, Wen-Yuan Lin, MD, PHD, Cheng-Chieh Lin, MD, PHD, Long- Teng Lee, MD, PHD, Tsai-Chung Li, PHD, Pei-Kun Sung, MD,

Kuo-Chin Huang, MD, PHD.Subclinical Hypothroidism is Associated With İncreased Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Adults. JACC 2012; 60(8):730-7.

10. Avantika C. Waring, Stephanie Harrison, Mary H. Samuels, Kristine E. Ensrud, Erin S. LeBlanc, Andrew R. Hoffman, Eric Orwoll, Howard A. Fink, Elizabeth Barrett-Connor and Douglas C. Bauer.Thyroid Function and Mortality in Older Men:A Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 862–870.
11. Robert W. Flynn, Sandra R. Bonellie, Roland T. Jung, Thomas M. MacDonald,Andrew D.Morris, and Graham P. Leese.Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentrationand Morbidity from Cardiovascular Disease and Fractures in Patients on Long-Term Thyroxine Therapy.J ClinEndocrinol Metab 2010; 95: 186–193.
12. Chan HY, Eun JR et al. Higher serum free throxine levels are associated with coronary artery disease. Endocrine Journal 2008; 55: 819-826.
13. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR: Aspirin ‘‘resistance’’ and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008, 336:195-198.
14. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, Oncul A, Ozcan M, Umman B, Mercanoglu F, Meric M, Nisanci Y: Clinical relevance of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease: a prospective follow-up study (PROSPECTAR). Blood Coagul Fibrinolysis 2007, 18:187-192.
15. Leroux H. Discovery of salicine. J Chem Med 1830; 6: 341.
16. Piria R. Comptes Rendues d l’Academie des Sciences, Paris. 1838; 6: 338.
17. Jack DB. One hundred years of aspirin. Lancet 1997; 350: 437-439.
18. Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanisms of action. Stroke 1990; 21 (Suppl 4): IV12-23.
19. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. N Engl J Med 1984; 311:1206-1211.

20. Cox D, Maree AO, Dooley M et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. Stroke 2006; 37:2153-2158.

21. Cerskus AL, Ali M, Davies BJ, McDonald JW. Possible significance of small numbers of functional platelets in a population of aspirin-treated platelets in vitro and in vivo. Thromb Res 1980; 18: 389-397.

22. O'Brien JR. Effects of salicylates on human platelets. Lancet 1968; 1: 779-783.

23. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. J Clin Invest 1975; 56: 624-632.

24. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. Proc Natl Acad Sci U S A 1975; 72: 3073-3076.

25. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38:97-120.

26. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş, 2002.

27. Kuster LJ, Frolich JC. Platelet aggregation and thromboxane release induced by arachidonic acid, collagen, ADP and platelet-activating factor following low dose acetylsalicylic acid in man. Prostaglandins 1986; 32:415-423.

28. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. J Biol Chem 1996; 271: 33157-33160.

29. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R et al. Low- dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 2005; 353:2373-2383.

30. Majerus PW. Arachidonate metabolism in vascular disorders. J Clin Invest 1983; 72: 1521-1525.

31. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 272-277.

32. Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. N Engl J Med 1991; 325: 1137-1141.

33. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. J Thromb Haemost 2003; 1: 1710-1713.

34. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88:230-235.

35. 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: 893-895.

36. Rocca B, Secchiero P, Ciabattoni G, Ranelletti FO, Catani L, Guidotti L, Melloni E, Maggiano N, Zauli G, Patrono C: Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. Proc Natl Acad Sci USA 2002, 99:7634-7639.

37. Cipollone F, Ciabattoni G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. Circulation 2000; 102: 1007-1013.

38. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001, 345:1809-1817.

39. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. Nat Struct Biol 1995; 2: 637-643.

40. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. Lancet 2003; 361: 573-574.

41. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. Circulation 2003; 108: 1191-1195.

42. Grotemeyer 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.

43. Bornstein NM, Karepov VG, Aronovich BD, Gorbulev AY, Treves TA. Failure of aspirin treatment after stroke. Stroke 1994; 25: 275-277.

44. Chamorro A, Escolar G, Revilla M, Obach V, Vila N. Ex vivo response to aspirin differs in stroke patients with single or recurrent events: a pilot study. J Neurol Sci 1999; 171: 110-114.

45. Born GV, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. J Physiol 1963; 168: 178-195.

46. Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2007: 509-518.

47. Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J, Acuña C, Guerrero JA. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? Stroke 2005; 36: 276-280.

48. Karon BS, Wockenfus A, Scott R, Hartman SJ, McConnell JP. Aspirin responsiveness in healthy volunteers measured with multiple assay platforms. Clin Chem 2008; 54: 1060-1065.

49. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA. 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: 1702-1708.

50. Grove EL, Hvas AM, Johnsen HL, Hedegaard SS, Pedersen SB. A comparison of platelet function tests and thromboxane metabolites to evaluate aspirin response in healthy individuals and patients with coronary artery disease. Thromb Haemost 2010; 103: 1245-1253.

51. Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü.Basımevi 2000: 161-168.

52. Ingbar HS, Brauerman EL: Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text JB Lippincott Company 1989.

53. Kuran O: Normal anatomi. Fonmül matbaası İstanbul 1980; 364-378.

54. Lore JM: Surgey of the thyroid gland. Otolarygol. Clin North Am 1980; 13: 69.

55. Ergin K, Acar H: Tiroid cerrahisi. Yargıçoglu Matbaası, Ankara 1985.

56. Hershan JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropi- releasing hormone in man. JClin Endocrinol 1970; 31: 457.

57. Jameson JL WA, Tiroid bezi hastalıkları. 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F. A. Braunwald E, Kasper DL. Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2004;2061-2069.

58. Alagöl M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001;95-103, 12.

59. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. J Hum Hypertens. 1998; 122:79-82.

60. W.F. Ganong, Review of Medical Physiology, Lange, 23. baskı, 301-315, 2009.

61. Guyton C. Arthur, Hall John E. Textbook of Medical Physiology, 11.baskı, 2006.

62. Ladenson P, Kim M. Thyroid. Đn: Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine. 23rd. Edition. 2008.1698-713.

63. Dillmann W, Tiroid. 22. ed. Cecil textbook of medicine, ed. A. Goldman. Günes kitabevi. 2006;1391-1394, 1402-1406.

64. Dagre AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. Int J Cardiol. 2005; 1031:1-6.

65. Streeten DH, Anderson GH, Jr. Howland T, Chiang R, Smulyan H.Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. Hypertension. 1988; 111:78-83.

66. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. Endocrinol Metab Clin North Am. 1994; 232:379-86.

67. Fitzgerald PA. Disease of the thyroid gland. Đn: McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM, editors. Current Medical Diagnosis and Treatment 2007. 46th edition; 1138 –70.

68. Papi G, Uberti Ed, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE et al. Subclinical hypothyroidism. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2007, 14:197–208.

69. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH,et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291:228–38.

70. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7:481-93.

71. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D,Bates D,Clafk F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. Clin Endocrinol 1995; 43:55-68.

72. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW,Spencer CA et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:489-99.

73. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:1095-104.

74. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study on the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:3221–6.

75. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgo M, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. Clin Endocrinol 1997; 47:87-92.

76. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the

American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(1): 581-5

77. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29:76-131.
78. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4585-90.
79. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, The epidemiology of thyroid diseases in: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar‘s the thyroid, third edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 474-82, 1996.
80. Kendall Taylor P. Thyrotoxicosis in: Grossman A, ed. Clinical endocrinology Oxford: Blackwell scientific publications, 309-42, 1992.
81. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW et al. Prevalance and follow up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol (Oxf) 34:77-83, 1991.
82. Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. N Engl J Med 1977; 296:1-6.
83. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine 2004; 24(1):1-13.
84. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A,Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med. 2000; 1324:270-8.
85. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med 2005; 165:2467-72.
86. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD

risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. Thyroid 2003; 13:595-600.

87. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. Ann Intern Med 2008; 148:832-45.

88. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:2998-3007.

89. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. Arch Intern Med 2005; 165:2460-6.

90. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2064-7.

91. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. Eur J Endocrinol 2011; 165: 491-7.

92. Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. Stroke 1988; 19: 15-8.

93. Cacciatori V, Bellavere F, Pessarosa A, et al. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. J Clin End Metab 1996; 81: 2828.

94. Yue WS, Chong BH, Zhang XH, et al. Hyperthyroidisminduced left ventricular diastolic dysfunction: implication in hyperthyroidism-related heart failure. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 74: 636-43.

95. Mercuro G, Panzuto MG, Bina A, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during longterm thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 159-64.

96. Patane S, Marte F. Changing axis deviation and paroxysmal atrial flutter associated with subclinical hyperthyroidism. Int J Cardiol 2010; 144: e31-3.

97. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10 year cohort study. Lancet 2001; 358: 861-5.

98. Lee PY, Chen WH, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. Am J Med. 2005;118:723–727.

99. Emese G. Kovács, Éva Katona, Zsuzsanna Bereczky, Nóra Homoródi, László Balogh, Eszter Tótha, Hajna Péterfy, Róbert G. Kiss, István Édes. Evaluation of laboratory methods routinely used to detect the effect of aspirin against new reference methods. Thrombosis Research 2014; 133(5): 811-6

100. Hernández-Mijares A, Jover A, Bañuls C,Solá E et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism Clinical Endocrinology 2013 May;78(5):777-82.

101. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992; 340: 1421-1425.

102. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. Lancet 1991; 338: 1345-1491.

103. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. Lancet 1990; 336: 827-830.

104. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke 1993; 24: 1125-1128.

105. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP: Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after nonurgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol 2004, 43: 1122-1126.

106. Barone-Rochette G, Ormezzano O, Polack B, Vanzetto G,Bertrand B, Machecourt J: Resistance to platelet antiaggregants: an important cause of very late thrombosis of drug eluting stents? Observations from five cases. Arch Cardiovasc Dis 2008, 101:100-107.

107. Davis FB, Cody V, Davis PJ, Borzynski LJ, Blas SD. Stimulation by thyroid hormone analogus of red blood cell Ca2þ-ATPase activity in vitro. Correlations between hormone structure and biological activity in a human cell system. J Biol Chem. 1983;258(20): 12373-12377.

108. Mylotte KM, Cody V, Davis PJ, Davis FB, Blas SD, Schoenl M. Milrinone and thyroid hormone stimulate myocardial membrane Ca2þ-ATPase activity and share structural homologies. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985; 82(23):7974-7978.

109. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC 1995 Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med 1995; 332:635–641.

110. Homoncik M, Blann AD, Hollenstein U, Pernerstorfer T, Eichler HG, Jilma B 2000 Systemic inflammation increases shear stress-induced platelet plug formation measured by the PFA-100. Br J Haematol 2000; 111:1250–1252.

111. Lordkipanidzé M, Pharand C, Palisaitis DA, Diodati JG. Aspirin resistance: truth or dare. Pharmacol Ther 2006; 112: 733-743.

112. Charalampos Kasmeridis, Stavros Apostolakis, Gregory Yh Lip. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease. Current Opinion in Pharmacology 2013 Apr;13(2):242-50.

113. Davı G, Patrono C: Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007, 357:2482-2494.

114. Anfossi G, Trovati M: Pathophysiology of platelet resistance to anti-aggregating agents in insulin resistance and type 2 diabetes: implications for

anti-aggregating therapy. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2006, 4: 111-128.

115. Davi G, Alessandrini P, Mezzetti A, Minotti G, Bucciarelli T, Costantini F, Cipollone F, Bon GB, Ciabattoni G, Patrono C: In vivo formation of 8-Epi-prostaglandin F2 alpha is increased in hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997, 17:3230-3235.

116. Chung I, Lip GY: Platelets and heart failure. Eur Heart J 2006, 27:2623-2631.