



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**ASPIRİN KULLANIRKEN ATEROTROMBOTİK OLAY
GEÇİREN HASTALARDA GENETİK
POLİMORFİZMİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Bulut DEMİREL

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Sinan SÜZEN**

**ANKARA
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ASPIRİN KULLANIRKEN ATEROTROMBOTİK OLAY
GEÇİREN HASTALARDA GENETİK
POLİMORFİZMİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Bulut DEMİREL

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sinan SÜZEN

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Emrah DURAL

ANKARA

2018

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne, Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Aspirin Kullanırken Aterotrombotik Olay Geçiren Hastalarda Genetik Polimorfizmin Rolünün Araştırılması.” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı-Soyadı : Bulut Demirel

Tarih :

İmza :

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı
Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Doktora Programında

Bulut DEMİREL tarafından hazırlanan

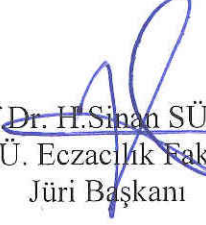
“Aspirin Kullanırken Aterotrombotik Olay Geçiren Hastalarda Genetik Poliforfizmin

Rolünün Araştırılması” adlı tez çalışması

aşağıdaki jüri tarafından **DOKTORA TEZİ** olarak

OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

28.06.2018


Prof. Dr. H. Sinan SÜZEN
Ank.Ü. Eczacılık Fakültesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Tülay ÇOBAN
Ank.Ü. Eczacılık Fakültesi
Üye


Prof. Dr. Nergis CANTÜRK
Ank.Ü. Adli Bilimler Enstitüsü
Üye


Doç. Dr. Onur ERDEM
Sağlık Bilimleri Ü. Gülhane Eğt. ve Arşt. Hast.
Üye


Doç. Dr. Emre DURMAZ
Gazi Ü. Eczacılık Fakültesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet AKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Aspirinin Tarihçesi	1
1.2. Aspirinin Etki Mekanizması	2
1.2.1. Platelet Adezyonu, Aktivasyonu ve Agregasyonu	3
1.2.2. Aspirin'in Etkisi	4
1.3. Aspirin Direnci	5
1.3.1. Klinik Aspirin Direnci	5
1.3.2. Laboratuvar Aspirin Direnci, Ölçümü, Avantajları ve Dezavantajları	6
1.4. Tromboksan A ₂ Üretimi	7
1.5. Tromboksana Bağlı Platelet Fonksiyonları	8
1.6. Aspirin Direncinin Klinikle İlişkisi	10
1.7. Prevalansı	11
1.8. Aspirin Direncinin Nedenleri	11
1.8.1. Hasta Uyumu	12
1.8.2. Doz	13
1.8.3. İntestinal Absorbsiyon ve Metabolizması	13
1.8.4. Portal Dolaşımdaki Metabolizması	13
1.8.5. Aspirinin COX-1'e Bağlanması	14
1.8.6. Tromboksan A ₂ 'nin Platelet Dışındaki Kaynakları	14
1.8.7. Platelet Aktivasyonunun Diğer Yolakları	14
1.8.8. Artmış Platelet Döngüsü	15
1.8.9. Genetik Polimorfizm	15
1.8.10. Taşıflaksisi; Aspirinin Uzun Dönem Kullanılması Sonucunda Etkisinin Kaybolması	16
1.9. Aspirin Direnci ve Tedavisi	16
1.10. Aspirin Direncini Etkileyen Diğer Faktörler	17
1.11. İskemik Olaylar	18
1.11.1. Miyokard Enfarktüsü	18
1.11.2. İskemik İnme	20
1.11.3. Pulmoner Emboli	21
1.11.4. Derin Ven Trombozu	22
1.11.5. Akut Mezenter İskemi	23
1.12. Tezin Amacı	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Kullanılan Maddeler	25

2.2. Kullanılan Cihazlar	25
2.3. Tam Kandan Genomik DNA İzolasyonu	26
2.4. DNA Saflık ve Miktar Tayini	28
2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Parçacık Uzunluk Polimorfizmi (RPUP) Optimizasyon Çalışmaları	29
2.5.1. PZR reaksiyonu koşulları	29
2.5.1.1. Magnezyum iyon (Mg^{+2}) Konsantrasyonu	29
2.5.1.2. dNTP Konsantrasyonu	29
2.5.1.3. Primer Konsantrasyonları	30
2.5.1.4. DNA Konsantrasyonu	30
2.5.1.5. <i>Taq</i> DNA Polimeraz Konsantrasyonu	30
2.5.2. PZR Programı	31
2.5.2.1. Denatürasyon Sıcaklığı	31
2.5.2.2. Yapışma Sıcaklığı (Annealing)	31
2.5.2.3. Sıcaklık Süreleri	31
2.5.2.4. Döngü Sayısı	31
2.5.3. PZR Ürününün Jel Elektroforez Koşullarının Belirlenmesi	32
2.5.4. RPUP Reaksiyon Koşulları	32
2.5.4.1. PZR Ürün Miktarı	32
2.5.4.2. Restriksiyon Enzim Miktarı	32
2.5.4.3. İnkübasyon Süresi	33
2.5.4.4. RPUP Ürününün Jel Elektroforez Koşullarının Belirlenmesi	33
2.6. Çalışılan Genlere Ait Genotipleme Analiz Özeti	33
2.6.1. COX-2 -765 (G-C) polimorfizmi (Rs20417; G-C)	33
2.6.2. GPIa 807 (C-T) Polimorfizmi	35
2.7. Deney Kurgusu	37
3. BULGULAR	41
4. TARTIŞMA	53
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
ÖZET	64
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	66
EKLER	91
Ek-1. Çalışma Etik Kurul Onayı	91
ÖZGEÇMİŞ	92

ÖNSÖZ

Bu çalışmamızda Dünya çapında kullanılan bir ilaç olan aspirinin direnç mekanizmalarından birisi olan genetik mekanizmaya ışık tutmaya çalıştık. Aspirin tromboembolik olayların hem tedavisinde hem de engellenmesinde kullanılan bir ajandır ve hekim tarafından reçete edildikten sonraki etkisi hukuki açıdan hekimi etkilemektedir. Yaptığımız çalışma ile genetik farklılıkların aspirin direncine katkı sağlayabileceğini bulduk.

Tezim ve doktora eğitimim süresince bana hep destek olan ve defalarca çeşitli ikna yöntemleri ile doktora eğitimimi bırakmamı engelleyen Prof. Dr. Sinan SÜZEN'e,

Tezimin yazım aşamasında en ince ayrıntıyı dahi gözünden kaçırmayarak düzeltmemi sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Emrah DURAL'a,

Laboratuvarıda tezim için saatlerini harcayan Arş. Gör. Merve DEMİRBÜĞEN'e ve Arş. Gör. Fezile ÖZDEMİR'e,

Toksikoloji fikrini bana aşılayan Prof. Dr. Yasemin AYDIN ve Prof. Dr. Nilüfer ERKASAP'a,

Bu çalışmanın etik ve klinik kısmında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Yavuz KATIRCI'ya ve her zaman yanımda olan Prof. Dr. Figen COŞKUN'a,

Adli Bilimler Enstitüsü'nün bana kazandırdığı değerli insan Arş. Gör. Kenan Can TOK'a,

Klinik Toksikoloji konusunda desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Arzu DENİZBAŞI olmak üzere tüm TATD Toksikoloji Çalışma Grubu üyelerine,

Ve en önemlisi onlardan çaldığım zamanı sorun etmeyen ve hep destek olan sevgili eşim Dr. Mücadeye DEMİREL ve oğlum Toprak Evrim'e,

Çalışmalarım için desteklerini esirgemeyen tüm Demirel ve Yörük ailesine şükran ve minnetlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADP	: Adenozin difosfat
AMI	: Akut mezenter iskemi
ASA	: Asetilsalisilik asit
bç	: Baz çifti
BTPA	: Bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyografi
cm	: Santimetre
COX	: Siklooksijen
dk	: Dakika
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
dNTP	: Deoksinükleotid
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin ven trombozu
EDTA	: Etilendiamin-tetraasetik asit
EKG	: Elektrokardiyogram
Gp	: Glikoprotein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HG	: Hasta grubu
HT	: Hipertansiyon

İPA	: İzopropanol
K1	: Kontrol 1 grubu
K2	: Kontrol 2 grubu
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kg	: kilogram
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Kons.	: Konsantrasyon
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
mA	: Miliamper
mg	: miligram
MI	: Miyokard enfarktüsü
mm	: milimetre
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
nm	: Nanometre
NOMI	: Nonokluziv mezenterik iskemi
NSAİ	: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç
OKS	: Oral kontraseptif
OR	: Olasılık oranı
PFA	: Platelet fonksiyon testi
pmol	: Pikomol
PTE	: Pulmoner tromboemboli

RE	: Restriksiyon Enzimi
RFPA	: Hızlı trombosit fonksiyon testi
RPUP	: Restriksiyon parçacık uzunluk polimorfizmi
SMAE	: Superior mesenterik arter embolisi
SMAT	: Superior mezenterik arter trombozu
SMVT	: Superior mezenterik venöz tromboz
sn	: Saniye
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SVO	: Serebrovasküler olay
U	: Ünite
UK	: Birleşik Krallık
VKİ	: Vücut kitle indeksi
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Aspirinin kimyasal yapısı	3
Şekil 1.2. Tromboksen üretimi ve aspirinin antiplatelet etkisi	5
Şekil 1.3. Aspirin direncinin muhtemel mekanizmaları	12
Şekil 3.1. COX-2 -765 geninin COX 2 PZR ürünün elektroforez örneği. 1-9: PZR ürünü 157 bç; M: 100 bç DNA markerdir.	46
Şekil 3.2. Bazı hastalara ait COX-2 -765 geninin RPUP ürün elektroforez örneği. 1,2,6 ve 7 numaralı örnekte yabancı genotip (134-23 bç), 3,4 ve 5 numaralı örnekte heterozigot genotip (157-134-23 bç) ve 8 numaralı örnekte mutant tip (157 bç) görülmektedir.	47
Şekil 3.3. GPIa 807 geninin GPIa 807 PZR ürünün elektroforez örneği. 1-6: PZR ürünü 115 bç; M: 100 bç DNA markerdir.	47
Şekil 3.4. Bazı hastalara ait GPIa 807 geninin RPUP ürün elektroforez örneği. 5 ve 6 numaralı örnekte yabancı genotip (92-23 bç), 1,2,4,7 ve 8 numaralı örnekte heterozigot genotip (115-92-23 bç) ve 3 numaralı örnekte mutant genotip (115 bç) görülmektedir.	48

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Aspirin tedavi başarısızlığının muhtemel nedenleri	6
Çizelge 1.2. Aspirinin anti-platelet etkisini ölçmek için kullanılan testler	7
Çizelge 2.1. COX-2 -765 (G-C) PZR reaksiyon Konsantrasyonları	34
Çizelge 2.2. COX-2 -765 (G-C) PZR Programı	34
Çizelge 2.3. COX-2 -765 (G-C) RPUP Koşulları	35
Çizelge 2.4. GPIa 807 (C-T) PZR konsantrasyonları	36
Çizelge 2.5. GPIa 807 (C-T) PZR programı	36
Çizelge 2.6. GPIa 807 (C-T) RPUP koşulları	36
Çizelge 3.1. Çalışma gruplarındaki bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo ve VKİ açısından değerlendirilmesi	41
Çizelge 3.2. Çalışma gruplarındaki bireylerin sigara tüketim kullanım durumları ve sigara kullanım sıklıkları	42
Çizelge 3.3. Çalışma gruplarındaki bireylerin alkol kullanımına ilişkin veriler	43
Çizelge 3.4. Çalışma gruplarındaki bireylerin beslenme ve çay-kahve tüketimi açısından değerlendirilmesi	44
Çizelge 3.5. Çalışma gruplarındaki bireylerin ko-morbiditeler açısından değerlendirilmesi	45
Çizelge 3.6. Çalışma gruplarındaki bireylerin HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol değerleri ile ilgili verilerin analizi	46
Çizelge 3.7. Çalışma gruplarının COX-2 765 (G-C) alel frekansları	48
Çizelge 3.8. Çalışma gruplarının GPIa 807 (C-T) alel frekansları	49
Çizelge 3.10. HG ile K1 ve K 2'nin karşılıklı değerlendirme ile COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) polimorfizmleri açısından yapılan analiz	51
Çizelge 3.11 GPIa 807 T-T ve COX-2 -765 C-C varlığının birbirinden bağımsız etkisinin değerlendirildiği regresyon analizi	52

1. GİRİŞ

Aspirin yaklaşık 100 yılı aşkın bir süredir aterosklerotik olaylarda plateletlerin tromboksan A₂ oluşturmalarını engellemek için kullanılmaktadır. Son yıllarda ülkemizde de giderek artan bir şekilde hem hastalardan hem de hekimlerden aspirin direnci konusunda (haklı olarak) sorular yükselmektedir. Bu konudaki ilk çalışmalardan birisi Mehta ve ark. tarafından 1978 yılında yapılmıştır ve kataterizasyon öncesi 10 hastaya 650 mg aspirin verilmiş, kataterizasyon sırasında ve sonrasında 3 hastada platelet fonksiyonlarının normal olduğunu göstermişlerdir (Mehta ve ark., 1978). Aspirin direnci hakkındaki çalışmalar uzun bir süredir gerçekleştirilmesine rağmen son yıllarda giderek hızlanmış ve farmakogenetikteki gelişmelerle birlikte daha da ilerlemiştir. Aspirin direnci konusuna başlamadan önce pıhtılaşmanın vücuttaki fizyolojisini ve sonrasında aspirinin bu özel fizyoloji üstüne etkilerini incelemek gereklidir. Bu çalışmamızda aspirini düzenli olarak kullanan hastaların aspirinin etkisi altında tromboembolik olay görülmesi ve bu duruma neden olan genetik nedenler araştırılacaktır.

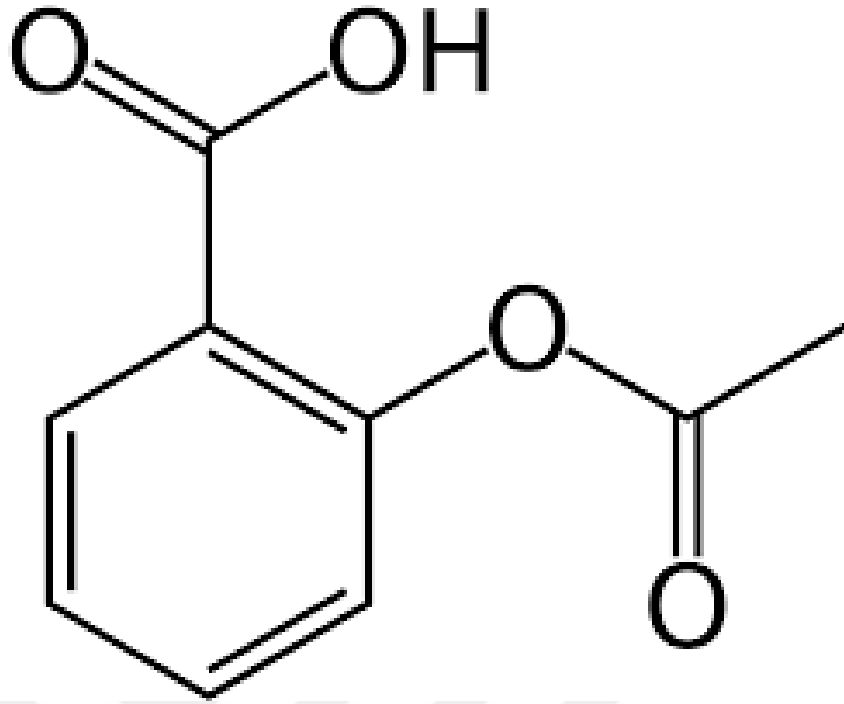
1.1. Aspirinin Tarihçesi

Dünyanın hemen her bölgesinde yetişen söğüt ağacının yaprakları ve kabuklarının geleneksel tıp tedavilerinde kullanıldığı bilinmektedir. Bu ağacın tedavi edici özelliği 3500 yıldır bilinmektedir. Yaprak ve kabuklarından tabii olarak üretilen bitkisel ilaçlar eski çağlarda da ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanıldığı bildirilir (Bellis, 2011). Hipokrat'ın bazı rahatsızlıkların tedavisi için söğüt ağacı kabuğundan sağlanan suyun kullanılmasını önerdiği bildirilmiştir. Suda bulunan ve ağrıyı hafifleten madde bugün bildiğimiz tanımıyla salisilik asittir. Maddenin adı ile kökeni arasında bir bağ bulunmaktadır (Bellis, 2011). Salix kelimesi Latince söğüt anlamına gelir. Eski Mısırlılar ise ağrıyı gidermede mersin ağacı yapraklarını kullanmıştır. Bu ağacın yapraklarında da salisilik asit bulunduğu ispatlanmıştır. Edward Stone 1763'te, söğüt kabuklarını kurutup toz hâline getirerek ürettiği maddenin ateşli hastalarda faydalı olduğunu belirtmiştir (Miner ve ark., 2007; Fuster

ve ark., 2011). 1826' da Henri Leroux'un izole ettiği kimyasal madde iki yıl sonra Johann Buchner tarafından saflaştırılmış ve salicin ismi verilmiştir (Miner ve ark., 2007). 1838'de Rafaele Piria salisinden salisilik asit sentezlemeyi başarmıştır, 1853'te ise Chaerles Frederic Gerhardt ilk defa asetilsalisilik asidi bulmuştur, fakat pazarlamamıştır (Miner ve ark., 2007). 1897'de Felix Hoffman salisilik asitten asetil salisilik asit elde etmiştir ve aspirin ismi vermiştir. Benzer tarihlerde aynı yöntemle diasetilmorfini de bulan kimyager bu maddeden o kadar mitlenmiştir ki aspirini piyasaya srememiştir (Miner ve ark., 2007). 1900'l yılların başında Avrupa'da görülen grip salgını ile mücadelede en sık kullanılan ajan olması ile asetilsalisilik asit bu dönemde ticari ismi olan aspirin ile özdeşleşmiştir (Miner ve ark., 2007). 1950'li yıllarda inme ve kalp krizi riskini azalttığı gözlenen aspirin, 1971'de John R. Vane' nin etki mekanizmasını czmesi, bu etkinin nedeninin anlaşılması sağlanmıştır (Vane, 1971; Vander Veer Jr, 2001). Bu ise aspirin tarihindeki ikinci büyük olay olarak sayılabilir. Nöroloji alanında J. M. Barnett calışmaları ile yüksek doz aspirin kullanan hastalarda hem tromboemboli görülme hem de ikinci tromboembolik atak geçirme ihtimalinin % 44'e kadar azaldığı belirtilmiştir (Bousser ve ark., 1983). 1996 yılında Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından aspirinin akut miyokard enfarktüsü şüphelenilen veya geçiren hastalarda kullanımının önerilmesi ile dünyada tromboembolik olaylar için kullanılması yaygınlaşmıştır.

1.2. Aspirinin Etki Mekanizması

Aspirinin etki mekanizmasının anlaşılması için normal pıhtılaşma fizyolojisinin iyi anlaşılması ve bilinmesi gereklidir. Sonrasında aspirinin bu normal fizyolojideki etkisi anlaşılabilir. Aspirinin kimyasal yapısı şekil 1.1'de yer almaktadır.



Şekil 1.1. Aspirinin kimyasal yapısı

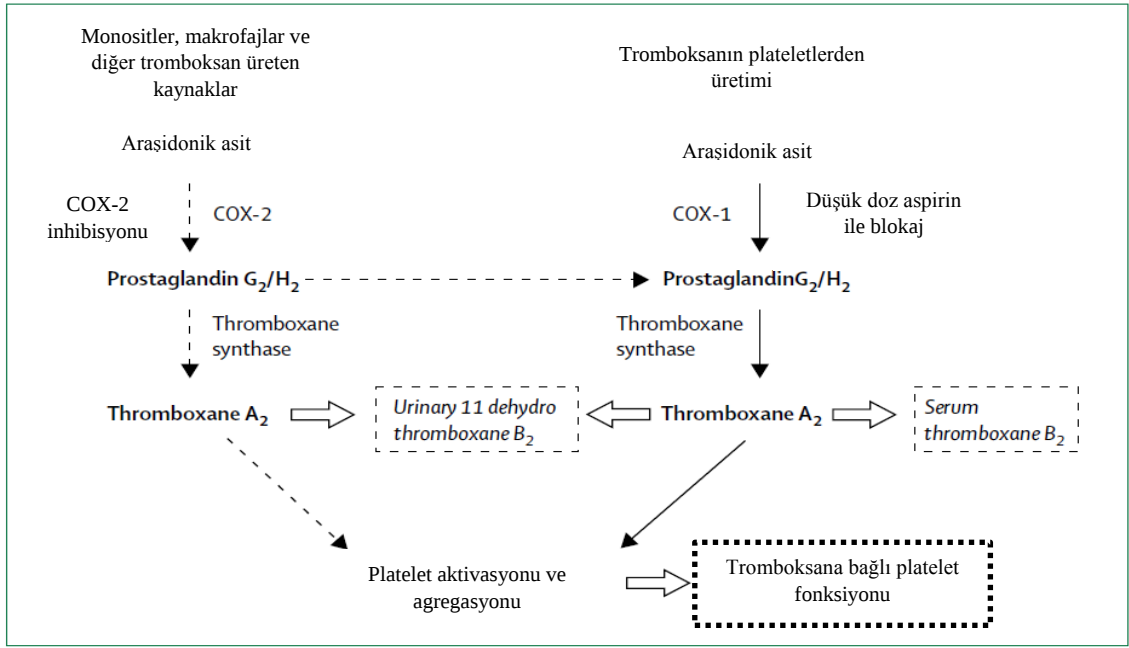
1.2.1. Platelet Adezyonu, Aktivasyonu ve Agregasyonu

Normal bir damarın intima tabakası hasar gördüğü zaman subendotelyal kolajen ve von Willebrand faktörü dolaşıma karışır. Dolaşımdaki plateletler ise kendilerinde bulunan glikoprotein Ia/IIa ve Ib/V/IX reseptörleri ile subendotelyal kolajenle birleşirler (Roth ve ark., 1994; Mcnicol ve ark., 2003; Patrono ve ark., 2004). Platelet adezyonu aktivasyona neden olur ve plateletlerin şeklinde değişimlere yol açar. Aynı zamanda belli kimyasal reaksiyonlar sonunda plateletlerin içinde olan bağlı durumdaki kalsiyum serbest hale geçer. Serbest iyonik kalsiyum platelet içinde belli değişikliklere yol açar. Birincisi, yüzeyinde bulunan glikoprotein IIb/IIIa'da yapısal değişikliğe neden olur, böylece dolaşımda bulunan fibrinojen gibi proteinler bağlanabilir. İkincisi, ADP gibi moleküllerin sağlanmasını sağlayarak çevresindeki plateletlerin reseptörlerine bağlanarak bu plateletleri aktif hale getirir. Üçüncüsü, fosfolipaz A₂'nin etkisini artırır ve araşidonik asit oluşumunu sağlar (Roth ve ark., 1994; Mcnicol ve ark., 2003; Patrono ve ark., 2004) .

Siklooksijenaz 1 (COX-1) ve tromboksan sentetaz etkisiyle plateletlerde bulunan araşidonik asit, tromboksan A₂'ye dönüştürülür. Tromboksan A₂ plateletin yüzeyinde bulunan fibrinojen reseptörlerinin sayısını artırır ve dolaşıma salındığı zaman yakında bulunan plateletlerin yüzeyinde bulunan tromboksan reseptörüne bağlanıp aktivasyonlarını sağlar (Hankey ve ark., 2006). Tromboksan A₂ bir vazokonstriktör olmasının yanında platelet aktivasyonunu sağlayan ADP, fibrinojen, faktör V gibi aktive plateletlerden salgılanan proteinlerle sinerjistik etki gösterir. Burada kısaca anlatmaya çalıştığımız bu mekanizma sayesinde plateletlerin adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu gerçekleşir.

1.2.2. Aspirin'in Etkisi

Aspirin (asetilsalisilik asit) COX-1 enzimini asetilleyerek geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Bu sayede plateletlerin tromboksan A₂ üretimi azalmaktadır (Roth ve ark., 1975; Burch ve ark., 1978). COX-1 inhibisyonu hızlı, az dozlarda bile etkili ve plateletin ömrü boyunca geri dönüşümsüzdür. 325 mg tek doz aspirinin uygulanması sonrasında COX-1 aktivitesi günlük %10 oranında yeni oluşan plateletler nedeniyle geri döner. 0,45 mg/kg aspirinin günlük verilmesiyle 5 gün sonra tromboksan B₂ (tromboksan A₂'nin dayanıklı bir metaboliti) % 95 oranında azalır (Burch ve ark., 1978; Patrignani ve ark., 1982). Aspirinin aynı zamanda COX-1'den farklı olarak doza bağımlı antitrombotik etkisi olduğu düşünülmektedir, fakat hala kanıtlanmış bir mekanizma bulunmamaktadır. Tromboksan üretimi ve aspirinin antiplatelet etkisi Şekil 1.2'de şematik olarak gösterilmiştir (Hankey ve ark., 2006).



Şekil 1.2. Tromboksan üretimi ve aspirinin antiplatelet etkisi

1.3. Aspirin Direnci

Aspirin direnci esasen tanı konulma şekline göre klinik ve laboratuvar direnci olarak ikiye ayrılır (Bhatt ve ark., 2003).

1.3.1. Klinik Aspirin Direnci

Klinik aspirin direnci, aspirin kullanan hastalarda aspirinin aterotromboembolik olaylardan hastayı koruyamaması diye tanımlanabilir. Klinik aspirin direncinin tanısını koymak ise gayet basittir. Terapötik dozda aspirin kullanan kişilerde aterotrombotik iskemik olay geçirmesi halinde tanısı konulur. Fakat retrospektif olarak tanı konulması ve spesifik olmaması tanıda sınırlılık oluşturmaktadır. Aspirin hastaların yaklaşık % 25'sinde koruyucu etki göstermesine rağmen diğer % 75'lik kısımda birçok faktör etkilidir. Aspirin tedavi başarısızlığında yer alan faktörler Çizelge 1.1'de gösterilmiştir (Hankey ve ark., 2006).

Çizelge 1.1. Aspirin tedavi başarısızlığının muhtemel nedenleri

Aspirin biyoyararlanımındaki azalma ve uyum sorunları

- Uygunsuz aspirin kullanımı (zayıf uyum)
- Uygunsuz aspirin dozu
- Aspirinin azalmış absorpsiyonu veya artmış metabolizması

COX-1'e bağlanma azlığı

- Belirli NSAİ ilaçların aspirin ile birlikte kullanılması

Tromboksan üretiminin diğer kaynakları

- Aspirin tarafından bloke edilemeyen yolaklardan tromboksan oluşumu (COX-2 tarafından makrofajlar, monositler ve endotelial hücrelerde)

Platelet aktivasyonunun diğer yolları

- Kollajen ve ADP'ye karşı artmış duyarlılık
- Aspirin tarafından bloke edilemeyen yolaklardan platelet aktivasyonu (kollajen, ADP, epinefrin etkisi gibi)

Plateletlerin artmış döngüsü

- Stres kaynaklı kemik iliğinde artmış platelet oluşumu, bundan kaynaklı 24 saatlik aralıklarla alınan aspirin dozunun daha hızlı bir döngüde ilerleyen plateletlerde yeterince COX-1 inhibisyonu yapamaması

Genetik polimorfizmler

- COX-1, COX-2, tromboksan A sentetaz ve diğer araşidonik asit metabolizma enzimlerindeki polimorfizmler
- Platelet yüzeyinde bulunan glikoprotein Ia/IIa, Ib/V/IX ve IIb/IIIa reseptörleri ile kollajen, von Willebrand faktör reseptörlerindeki polimorfizmler

Uzun süre aspirin kullanılmasından kaynaklı antiplatelet etkinin kaybolması

- Taşiflaksi

Aterotrombotik olmayan vasküler olan nedenleri

- Kalpten kaynaklanan emboli (fibrin trombüsü, tümör, protez kaynaklı)
- Arterit

1.3.2. Laboratuvar Aspirin Direnci, Ölçümü, Avantajları ve Dezavantajları

Aspirin direnci tromboksan A₂ üretimi veya tromboksana bağlı platelet fonksiyonlarıyla laboratuvar ortamında tanı konulabilir (Harrison, 2000; Rand ve ark., 2003; Michelson, 2004). Bu ölçümler, avantajları ve dezavantajları Çizelge 1.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.2. Aspirinin anti-platelet etkisini ölçmek için kullanılan testler

Tromboksan üretimi	Avantajları	Kısıtlılıkları
Serum tromboksan B₂	Aspirinin tedavi hedefine bağlıdır, COX-1	Plateletlere spesifik olmayabilir Uygulayıcının deneyimi önemli
Üriner 11-dehidrotromboksan B₂	Aspirinin tedavi hedefine bağlıdır, COX-1 Klinik olaylarla ilişkisi gösterilmiştir	Plateletlere spesifik değildir Sensitivitesi bilinmemektedir Tekrarlanabilirliği bilinmemektedir Çok çalışılmamıştır
Tromboksana bağlı platelet fonksiyonu		
Işık veya optik agregasyon	Geleneksel altın standart Çok bulunan bir tekniktir Klinik olaylarla ilişkisi gösterilmiştir	Spesifik değildir Sensitivitesi belli değildir Tekrarlanabilirliği sınırlıdır Yoğun iş gücü gerektirir Uygulayıcının tecrübesine bağlıdır
Özdirenç agregasyonu	Örneğin hazırlık safhası kolaydır Kolay Hızlı	Spesifik değildir Sensitivitesi bilinmemektedir Uygulayıcının tecrübesine bağlıdır
PFA-100	Yarı otomatik Klinik olaylarla ilişkisi gösterilmiştir Kolay Hızlı	von Willebrand faktörüne ve hematokrit seviyesine bağlıdır Spesifik değildir Sensitivitesi bilinmemektedir
Ultegra RFPA	Yarı otomatik Klinikle ilişkisi gösterilmiştir	Spesitivitesi bilinmemektedir Sensitivitesi bilinmemektedir

1.4.Tromboksan A₂ Üretimi

Tromboksan A₂ üretimi esas olarak metabolitlerin ölçümüne bağlıdır. Serum (veya plazmadaki) tromboksan B₂'nin ölçümü ve idrar 11-dehidrotromboksan seviyesi örnek olarak verilebilir. Tromboksan B₂'nin serumdaki varlığı esas olarak trombosit COX-1'e bağlıdır (Patrono, 2003).

Fakat tromboksan B₂'nin ölçümü sanıldığı kadar basit değildir. Yoğun emek isteyen bir işlemler bütünüdür ve platelet fonksiyonlarına özgül değildir. Tromboksan

A₂'nin üretildiği platelet dışı faktörler sonuçları etkileyebilmektedir. Diğer üretim mekanizmaları arasında aterosklerotik plakların içinde yer alan makrosit ve makrofajlar bulunmaktadır. Aynı zamanda belli durumlarda megakaryositler ve endotel hücreler de tromboksan A₂ üretimi yapabilmektedir (Karim ve ark., 1996; Macclouf ve ark., 1998; Patrignani ve ark., 1999; Weber ve ark., 1999; Rocca ve ark., 2002).

Üriner 11-dehidrotromboksan B₂ ise doza bağımlı olarak idrarda ölçülebilir. Yüksek dozlarda alınan aspirin sonucunda üriner 11-dehidrotromboksan B₂ miktarı azalır. Klinik çalışmalarda aspirinin dozdan bağımsız olarak kardiyovasküler olaylardan koruduğu göz önüne alınırsa, aspirinin antiplatelet etkisini değerlendirmek için uygun olmayabilir (Fitzgerald ve ark., 1983; Hart ve ark., 2003; Dippel ve ark., 2004).

1.5. Tromboksana Bağlı Platelet Fonksiyonları

Tromboksan üretimine bağlı platelet fonksiyon testleri arasında, agonistle indüklenen platelet agregasyon durumunun, ışık veya optik transmisyonu ile, elektrik öz direnci (empedans) ile (tam kan platelet agregometrisi) veya platelet fonksiyon analizörü (PFA)-100 ve Ultegra hızlı platelet fonksiyon ölçeri (RFPA) ile ölçümleri sayılabilir. Kanama zamanı ise platelet tromboksan üretimine bağlı bir faktördür, fakat yapılacak testin uygulanması kişiye bağlıdır ve tekrarlanması zordur.

Bu testler her ne kadar iyi çalıştığı düşünülse bile platelet aktivasyonunun sadece Tromboksan A₂'nin etkisi sonucu olmamasından kaynaklı yanıltıcı da olabilirler.

Işık veya optik transmisyon agregometrisi, Tromboksan A₂, ADP veya kollajen gibi bir agonist etkisi altında plateletlerin agregasyonu sonucunda oluşan süspansiyonun içinden ışığın geçebilmesinin artışına dayanan bir prensiple çalışır. Aspirinin antiplatelet etkisini değerlendirmek için kullanılan altın standart testtir, aynı zamanda platelet fonksiyonlarını değerlendirmek için de kullanılır. Araşidonik asit ise

diğer agonistlerden aspirin etkisini ölçmek için daha uygundur, çünkü ADP ve kollajen gibi maddeler platelet agregasyonunu tromboksan üretimine daha az bağımlı olan yolaklardan etki gösterirler.

Özdirenç agregometrisi plateletlerin agonistlere verdiği agregasyon yanıtının yarattığı elektrik özdirencinin iki elektrot ile ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Metot esas olarak ışık veya optik agregometrisine çok benzemektedir fakat esas avantajı platelet süspansiyonu yerine tam kan kullanılabilmesi bu sayede daha kolay çalışılabilmesidir. Aynı zamanda trombositopenik hastalarda da kullanılabilir.

Işık veya optik transmisyon ve empedans agregometrisi yaş, cinsiyet, ırk, diyet ve hematokrit seviyesine göre farklılık göstermektedir (Patrono, 2003). Aynı zamanda bu testlerin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği tartışmalıdır. Standardizasyon ile ilgili sıkıntılardan kaynaklı laboratuvarlar arasında bile farklılık gözlenebilmektedir.

PFA-100'ün çalışma prensibi in-vitro kanama zamanını ölçmektir. Yapay bir rezervuar (bir damar) oluşturularak içerisine çalışılacak örnek konulur. Merkezde bulunan aparatında da kollajen ile ADP veya kollajen ile epinefrin bulunmaktadır. Aparat zarar görmüş bir damar gibi hareket eder ve içinde bulunan örnek dolaşımı taklit etmek için negatif basınca maruz bırakılır. Platelet agregasyonu nedeniyle bir zaman sonra yapay damar tıkanır ve bu zaman kaydedilir.

PFA-100 yöntemi eritrositlere, platelet fonksiyonuna ve sayısına ve plazma von-Willebrand faktörüne göre değişkenlik gösterebilir (Cattaneo, 2004). Aynı zamanda aspirin kullanan kişilerde yapılan çalışmalarda PFA-100 ve ışık veya optik agregasyonun belli koşullarda kişinin durumunu yansıtmadığı gösterilmiştir (Gum ve ark., 2001).

Ultegra RPFA-ASA (Acuometrics, San Diego, CA, ABD) yatak başı yapılabilen fibrinojen kaplanmış bilyelerinin araşidonik asit stimülasyonu ile aglütinasyonunun ölçülmesine prensibine dayanır. Eğer aspirin istenilen antiplatelet etkiyi sağlamışsa

fibrinojen kaplanmış bilyeler aglütinasyona uğramaz ve ışık transmisyonu artmaz. Bu sonuç aspirin reaksiyon ünitesi olarak adlandırılır.

Ultegra RPFA' nın sınırlılığı ise, 325 mg tek doz aspirin sonrası epinefrin ile plateletlerin verdiği agregasyonun sonucunda ışık veya optik agregasyon yöntemiyle ölçülüp elde edilen değere göre sonuç vermesidir (Malinin ve ark., 2003; 2004). Adrenaline bağımlı platelet agregasyonu duyarlı bir yöntem olmasına karşın spesifik değildir ve düşük doz aspirin kullananlarda uygunluğu bilinmemektedir.

Bunun dışında değişik ticari firmaların çıkardığı aspirin direncini ölçen mekanizmalar bulunsa da henüz yeteri kadar çalışılmamışlardır.

Işık veya optik agregasyon yöntemi hala altın standart konumunu sürdürmektedir, diğer yöntemler ise birbiriyle korelasyon göstermemektedir (Gum ve ark., 2003). Aspirin direncinin laboratuvar tanısı bu yüzden kullanılan yöntemle değişmektedir.

1.6. Aspirin Direncinin Klinikle İlişkisi

Klinik ile ilişkili olarak yapılan ilk çalışmalardan biri 1993 yılında yapılmıştır ve daha önce inme geçiren 181 hastaya 500 mg aspirin günde 3 defa verilmiş ve platelet fonksiyonları ölçülmüştür. Hastalardan 60 tanesi aspirin dirençli olarak tanımlanmıştır. İki yıllık takip sonrasında dirençli hastaların % 40' ı ve diğer hastaların % 4,4' ü ciddi bir vasküler olaya maruz kalmıştır (Grottemeyer ve ark., 1993).

2002' de yapılan HOPE çalışmasının bir parçası olarak 976 yüksek vasküler riski olan hastaya 75-325 mg/gün olacak şekilde aspirin tedavisi verilmiştir ve üriner 11-dehidro tromboksan B₂ ölçülmüştür. Ortalama 4,5 yıllık bir takipten sonra üriner 11-dehidro tromboksan B₂ seviyesi ile ciddi vasküler olaylar arasında bir korelasyon gözlenmiştir (Eikelboom ve ark., 2002). Bu korelasyon ise kategorilere göre sınıflandırılmamakta ve lineer bir artış göstermektedir. Bu durum bize üriner 11-

dehidro tromboksan B₂ seviyesinin vasküler olayda etkili olan kan kolesterol seviyesi gibi etkenler gibi etki ettiğini göstermektedir (Eikelboom ve ark., 2002).

2003 yılında yapılan bir diğer çalışmada koroner ve serebral vasküler olay geçiren 326 hasta 325 mg/gün olacak şekilde aspirin tedavisi almışlar ve 2 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Işık veya optik agregasyon yöntemi ile aspirin dirençli tanısı konulan hastalar ile aspirin duyarlı hastaların ciddi vasküler olay geçirme oranı ¼'tür (Gum ve ark., 2003). Platelet agregometre, PFA100 ve RPFA ile yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Mueller ve ark., 1997; Andersen ve ark., 2002; Grundmann ve ark., 2003; Chen ve ark., 2004).

Çalışmalarda her ne kadar başarılı gibi görünse de yaş, cinsiyet, ırk gibi etmenler ile veya hastanın uyumu ile tam bir birliktelik göstermemektedir. Bir çalışmada hastaların % 20'si yan etkilerinden kaynaklı aspirini bırakmak zorunda kalmıştır ve çalışma dışı bırakılmıştır (Grote Meyer ve ark., 1993). Diğer birkaç çalışmada ise aspirin direnci bir kere ölçülmüş ve zaman içinde değişkenlik gösterebileceği gözden kaçırılmıştır (Eikelboom ve ark., 2002; Gum ve ark., 2003).

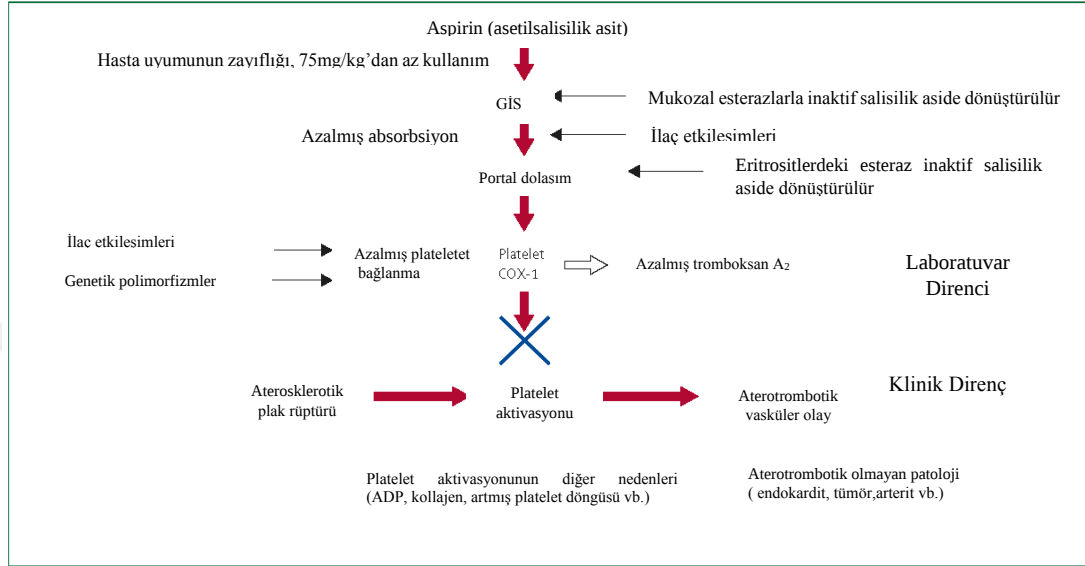
1.7. Prevalansı

Çalışmalarda aspirin direncinin prevalansı % 5,5 ile % 61 arasında değişmektedir (Bhatt, 2004; Eikelboom ve ark., 2004; Malinin ve ark., 2004; Campbell ve ark., 2005; Sanderson ve ark., 2005; Hankey ve ark., 2006). Bu büyük farkların nedeni hastaların karakteristikleri (yaş, ırk, cinsiyet, klinik durum gibi), hasta uyumu, farklı metotların kullanılması olabilir.

1.8. Aspirin Direncinin Nedenleri

Aspirinin tromboksan A₂ üretimini engelleyememesi, laboratuvar aspirin direncinin oluşmasına neden olur ve sonrasında birçok dış faktöründe etkisiyle

korkulan vasküler olaylar görülür ve aspirin tedavi başarısızlığı ortaya çıkar. Aspirin direncinin muhtemel mekanizmaları Şekil 1.3’de gösterilmiştir (Hankey ve ark., 2006).



Şekil 1.3. Aspirin direncinin muhtemel mekanizmaları

Weber ve ark.'ları laboratuvar aspirin direncini farmakokinetik direnç, farmakodinamik direnç ve psödo-direnç olarak ayırmaya çalışmışlardır, fakat klinik olarak bu sınıflandırmanın geçerliliği ve yararlılığı ispatlanamamıştır (Weber ve ark., 2002).

1.8.1. Hasta Uyumu

Kardiyovasküler hastaların % 40'ının aspirin ile uyumunun olmadığı gösterilmiştir (Carney ve ark., 1998; Tarjan ve ark., 1999). Bu durum gözden kaçmaktadır, oysaki hasta uyumunun olmadığı durumlarda aspirinin klinik ve laboratuvar olarak etkisiz kalması doğaldır.

1.8.2. Doz

Laboratuvar çalışmalarında 30 mg/gün kadar düşük dozlarda aspirinin bile COX-1'i etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Roth ve ark., 1975; Burch ve ark., 1978; Patrignani ve ark., 1982; Fitzgerald ve ark., 1983). Bir diğer çalışmada ise 75-1300 mg/gün aspirin alan hastalar değerlendirilmiş ve etkisinin değişmediği, yan etkilerinin (gastrointestinal kanama gibi) arttığı gözlenmiştir (ATS, 2002; Serebruany ve ark., 2005). Bazı çalışmalarda 100 mg/gün aspirin kullanılmasının 300 mg/gün aspirine çıkarılması durumunda laboratuvar sonuçlarında bir gelişme olduğu gösterilse bile klinik olarak bir korelasyon kurulamamıştır (Fitzgerald ve ark., 1983; Roller ve ark., 2002; Cerletti ve ark., 2003; Hart ve ark., 2003; Dippel ve ark., 2004).

1.8.3. İntestinal Absorbsiyon ve Metabolizması

Aspirin zayıf asidik olması nedeniyle mideden emilmeye başlar, bu sayede znebiyen aspirin 30-40 dakikada, enterik kaplı aspirin ise 3-4 saatte kanda en yüksek değerine ulaşır. Sayısız mukozal esteraz etkisiyle aspirin, inaktif formu olan salisilik aside dönüştürülür (Needs ve ark., 1985; Williams, 1985). Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı mukozal esteraz miktarını arttırabilmektedir, bu yüzden enteral aktif asetilsalisilik asidin absorbsiyonu azalabilir, benzer şekilde düşük doz aspirinin etkisiz olmasının nedeni de bu şekilde açıklanabilir.

1.8.4. Portal Dolaşımdaki Metabolizması

Absorbe olan asetilsalisilik asit eritrositlerde ve karaciğer hücrelerinde inaktif salisilik aside hidrolize olur, aspirinin etkisi pre-sistemik dolaşımda görülür sistemik dolaşımdaki etkisi bulunmamaktadır. Plazma yarı ömrü ise 15 dakikadır.

1.8.5. Aspirinin COX-1'e Bağlanması

Birçok non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAI) aspirinin COX-1'e bağlanmasını engelleyerek etkisini azaltır (Catella-Lawson ve ark., 2001; Capone ve ark., 2005). Bu mekanizma gözlemsel bir çalışmadan elde edilmiştir. Çalışma 9 yıl sürmüş ve aspirin ile diğer ilaçları kullanan hastalardaki mortalite durumuna bakılmıştır (Macdonald ve ark., 2003). Fakat bu konu hala tam açıklığa kavuşmamıştır ve birbiri ile çelişen veriler bulunmaktadır.

1.8.6. Tromboksan A₂'nin Platelet Dışındaki Kaynakları

COX-2 ve tromboksan sentetaz sayesinde monositlerde ve makrofajlarda araşidonik asit, tromboksan A₂'ye dönüştürülür (Karim ve ark., 1996; Macclouf ve ark., 1998; Weber ve ark., 1999; Rocca ve ark., 2002). Özellikle aterosklerozlu hastalarda bu nedenle COX-2 etkisi artmaktadır. Bir diğer durum ise araşidonik asidin lipit peroksidasyonu sonucunda serbest oksijen radikalleri tarafından sentezlenen F₂-izoprostanlar tarafından oluşturulan, COX ile ilişkisiz olan mekanizmadır (Cipollone ve ark., 2000; Patrono , 2003; 2005). İzoprostanlar diyabet, sigara kullanımı ve hiperlipidemi durumlarında artmaktadır ve aspirine karşı oluşan dirençte rol almaktadırlar (Morrow ve ark., 1995; Patrono ve ark., 2005). Böylelikle bu durum risk faktörleri ile artmış platelet fonksiyonları ve vasküler olayların bağlantısı olarak görülebilir.

1.8.7. Platelet Aktivasyonunun Diğer Yolakları

Plateletler yalnızca Tromboksan A₂ ile aktive olmamaktadır. Glikoprotein reseptörlerine bağlanan kolajen (Ia/IIa), von Willebrand faktörü (Ib/V/IX), ADP, trombin ve epinefrin ile plateletlerdeki gerilme stresi de aktivasyonda rol oynamaktadır (Roth ve ark., 1994; Mcnicol ve ark., 2003; Patrono ve ark., 2004). *In vitro* ortamda yapılan çalışmalarda aspirin direnci durumunda plateletlerin ADP ve

kollajene verdikleri yanıt artmaktadır ve bu yanıt F₂-izoprostanlarla daha güçlü hale getirilir (Cipollone ve ark., 2000; Kawasaki ve ark., 2000; Macchi ve ark., 2002; Patrono , 2003).

1.8.8. Artmış Platelet Döngüsü

Bypass cerrahisi, enfeksiyon ve enflamasyon durumlarında platelet döngüsü hızlanmaktadır, aspirinin yarı ömrü kısa olduğundan kaynaklı günde tek doz alınan aspirin hızla yeni oluşan plateletlerin COX-1 enzimini inhibe etmekte yetersiz kalmaktadır (Van Gijn, 2005).

1.8.9. Genetik Polimorfizm

Tek nükleotid polimorfizmleri COX-1, COX-2 ve diğer platelet genlerini etkilediği zaman, aspirinin antiplatelet etkisi değişmektedir (Andrioli ve ark., 2000; Michelson ve ark., 2000; Cambria-Kiely ve ark., 2002; Halushka ve ark., 2003; Cipollone ve ark., 2004). Epidemiyolojik çalışmalarla laboratuvar aspirin direncine neden olan genlerin üçte biri tespit edilmiştir (O'donnell ve ark., 2001). Tromboksanın biyosentez dönemini etkileyen yüzlerce tek nükleotid polimorfizmi bulunmasına rağmen etkileri henüz bilinmemektedir.

Bu konuda en çok çalışılan genlerden birisi ADP reseptör geni P2Y1'dir, bu gende oluşan herhangi bir mutasyon sonucu ADP sinyal yeteneği değişebilmekte ve asprine trombositlerde oluşan yanıtı azaltabilmektedir (Andrioli ve ark., 2000; Michelson ve ark., 2000; Szczeklik A ve ark., 2000; O'donnell ve ark., 2001; Macchi ve ark., 2003; Jefferson ve ark., 2005). Bir çalışmada ise protrombik genetik varyasyonlar da aspirin direncine neden olabileceği ve kardiyovasküler olaylara neden olabilecek durumları COX-1'de değişime neden olacak Ser529 genini etkileyen polimorfizmler, COX-2' nin plateletler ve endotelial hücrelerde fazla ekspresyonunu, glikoprotein IIIa' nın (GPIIIa) ekspresyonunu sağlayan PLA1/A2'deki polimorfizmler

ve plateletlerdeki GPIa/IIa kolajen reseptörlerinin yoğunluğunu arttıran homozigot 807T (873A) genindeki polimorfizmler olarak belirtilmiştir (Cambria-Kiely ve ark., 2002).

Çalışmamızın da konusu olan genetik polimorfizmler yukarıda işlenen mekanizmalarla benzerdir. COX-2'nin sentezlendiği gen bölgesi olan q25.2-q25.3'deki rs20417: -765G→C ve ITGA2'nin (integrin alfa 2) sentezlendiği gen bölgesi olan 5q11.2'deki rs1126643: 807C→T tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) aspirin direncinde önemli rol oynamaktadır. COX-2'deki G varyantı C varyantına göre daha az aktif olduğu gösterilmiştir. ITGA2'deki C varyantı ise T varyantına göre daha az reseptöre sahip olunmasına neden olmaktadır (Munafo ve ark., 2004; Nissen, 2012). Bu nedenle COX-2 -765C ve ITGA2 807T varyantlarının sonlanımları daha kötü olduğu teorik olarak düşünülmektedir ve bazı meta analizlerde gösterilmiştir (Weng ve ark., 2013).

1.8.10. Taşiflaksi; Aspirinin Uzun Dönem Kullanılması Sonucunda Etkisinin Kaybolması

Aspirinin ilk ay kullanımında COX-1'i düzenli bir şekilde inhibe ettiği gösterilmesine rağmen aylar veya yıllar boyunca kullanıldığı takdirde bu özelliğini kaybettiği gösterilmiştir (Helgason ve ark., 1994; Pulcinelli ve ark., 2004). Bu durumun mekanizması tam bilinmemektedir, fakat ilerleyen tedavi zamanıyla aterosklerotik plakların genişlemesi veya zamanla hasta uyumunun azalması neden olabilmektedir.

1.9. Aspirin Direnci ve Tedavisi

Aspirin direncini, aspirin tedavi başarısızlığını ve böylelikle etkilerinin artması için öncelikle altta yatan neden iyi bilinmelidir. Enfektif endokardit, vaskülit gibi trombotik olayın dışındaki nedenler için uygun tanı konulmalı ve tedavisi verilmelidir.

Aspirin bütün iskemik olayları engelleyememektedir (Warlow ve ark., 2003). Benzer şekilde aspirin ile etkileşebilecek ilaçlardan kaçınmalı ve hasta sigara kullanımını bırakmalıdır, özellikle dikkat edilmesi gereken bir diğer durum ise hastayı baz alarak doz ayarlanması gerekmektedir. Yukarıda saydığımız durumlar her ne kadar mantıklı görünse de gerçek hayatta geçerliliği bilinmemektedir. Mantıklı gelen bazı tedavilerin umulmadık yan etkilerinin olması kimyasal maddelerin kullanılması nedeniyle doğaldır ve tıp literatüründe bulunmaktadır (Van Gijn, 2005).

Aspirin gibi diğer antiplatelet ilaçlara karşı olan dirençler de çalışmalarca gösterilmiştir (Gurbel ve ark., 2003; Matetzky ve ark., 2004). Bu yüzden antiplatelet tedavi sorunlu bir hale gelmektedir.

1.10. Aspirin Direncini Etkileyen Diğer Faktörler

Aspirin direncini kategorilere ayırmaktan ziyade sürekli bir değişken olarak görmek gerekir. Aspirin absorpsiyonunun normal olduğu durumlarda bile kan kolesterol değerleri ve kan basıncı gibi diğer faktörler de aspirinin etki mekanizmasını değiştirebilmektedir. Zaman içinde aspirin direncinde değişimlerin meydana gelmesi olası bir durumdur, stabil bir değer olmadığından ve çok değişkenli olduğundan kaynaklı çalışmalarda tek analiz yeterli değildir (Bhatt ve ark., 2003; Patrono, 2003; Bhatt, 2004; Cattaneo, 2004; Eikelboom ve ark., 2004; Sanderson ve ark., 2005; Hankey ve ark., 2006).

Bu çalışma ile amacımız aspirin kullanan kişilerde direnç mekanizmasını etkileyecek birden çok değişkeni (ve zaman içinde değişebildiklerini) göstermek ve buna uygun çalışmalar ve uygulamaların geliştirilmesi gerektiğini göstermektir.

Aspirin direncinin laboratuvar teknikleri ile tanısı konulduktan sonra başka testlerin yapılması gereksizdir. Çünkü henüz standart bir test yöntemi bulunmamaktadır, aynı zamanda test yöntemlerinin klinik ile olan ilişkisi büyük çelişkilerle doludur.

Eğer aspirin kullanan bir hasta tekrar vasküler bir olay geçirmişse bunun nedenlerini araştırmak gereklidir. Hastanın uyumu ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın aspirinin yerine veya aspirinle birlikte başka antiplatelet ajanlarının verilmesi uygun olabilir. Göz önünde bulundurulması gereken bir başka konu ise aspirinin dünya çapında kullanılan bir ilaç olduğu ve en uygun maliyet-etki'ye sahip olduğudur.

1.11. İskemik Olaylar

1.11.1. Miyokard Enfarktüsü

Koroner arter hastalığı dünyada ve ülkemizde en önemli ölüm sebebidir. Avrupa'da yapılan çalışmalar sonucunda 75 yaş altındaki ölümlerin kadınlarda % 45 erkeklerde % 38'inin nedeninin kardiyovasküler hastalar olduğu gösterilmiştir (Perk ve ark., 2012). Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre ise ICD 10 ana tanı kodlama sisteminde kardiyovasküler hastalıklar % 39,9 ile açık ara öndedir (TUİK, 2010). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada koroner arter hastalıklarının 1990 yılından bu yana yılda % 6,4 oranında arttığı gösterilmiştir (Aydın ve ark., 2013). Tabloyu daha da vahim hale getiren bir diğer veri ise Dünya Sağlık Örgütü'nden (DSÖ) gelmiştir. DSÖ'ye göre önümüzdeki yirmi yılda kadınlarda % 120, erkeklerde % 137 oranında koroner arter hastalığından ölüm artışı meydana geleceği bildirilmiştir (Mackay ve ark., 2004). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yatarak tedavi masraflarının yaklaşık dörtte birini koroner arter hastalıkları oluşturmaktadır (Roger ve ark., 2012). Belli bir sessiz dönemden sonra akut koroner sendrom olarak adlandırılan alevlenme döneminde hastalarda kararsız anjina pectoris, ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü ve ST yükselmeli miyokard enfarktüsü görülür (Thygesen ve ark., 2008; 2012). Bu gruptaki hastaların fizyopatolojileri, prevalansları etiyolojileri, klinik durumları, biyokimyasal belirteçleri ve tedavileri farklılık göstermektedir. Anstabil angina pectoris ise yeni başlayan istirahat ve düşük eforlarda olan angina pectoris ile daha önceden var olan stabil angina pectorisin sıklığı ve şiddetinin artmasıdır (Thygesen ve ark., 2008). Anstabil angina pectoriste plak yırtılması sonucu oluşan

trombüs, iske­mi ile iliş­ki­li ar­ter­de cı­ddi dar­lı­ğa ne­den ol­mak­ta­dır. Dar­lı­ğın de­re­ce­si % 70'den faz­la, % 100'den az­dır. Mi­yo­kard enfark­tü­zü ise bel­li bir iske­mi­ye ne­den ol­an bir du­rum­un so­nu­cu olar­ak göz­lenir. Ok­si­jen su­nu­munun azal­ma­sı so­nu­cu­da bel­li bir iske­mi ve do­ku ha­ra­bi­ye­ti göz­lenir (Thyge­sen ve ark., 2008; 2012). Enfark­tü­z dört evre­de in­ce­lenir. Birin­ci evre iske­mik olay evre­si­dir. Ko­ro­ner oklü­zyon ger­çek­leş­ti­kten son­ra­ki 4 saat­lık sü­re­ci içe­rir. Kan akı­mı ke­sil­me­si ile böl­ge elek­tri­k­sel olar­ak nö­tr­leşir ve bu sa­ye­de ST de­ğişik­lik­le­ri gö­rülür (Burke ve ark., 2007). Yak­laşık 40 da­ki­ka­lık bir sü­re­te suben­do­kar­di­yal böl­ge­de­ki mi­yo­sit­le­re geri dö­nüşümsüz mor­fo­lo­jik de­ğişik­lik­ler baş­lar (Boy­dak, 2001). İlk dört saat­te ise mi­yo­kardın epi­kar­di­yak ve la­te­ral kısımların­da nek­roz göz­lenir. Bu sü­re­ler içi­nde re­per­fü­zyon ger­çek­leş­se­bil­ir­se enfark­tü­z ge­liş­mez (Boy­dak, 2001). İkin­ci evre koagü­la­syon nek­ro­zu­dur. Kal­pte gö­rü­len nek­roz çe­şidi koagü­la­syon nek­ro­zu­dur ve 4-48 saat arası­nda göz­lenir. Bu dö­nem­de per­fü­zyon sağ­lan­ma­sı­nın bir fay­da­sı bulun­ma­mak­ta­dır. İyileş­me evre­si üçüncü gün­den son­ra baş­la­mak­ta­dır. Bu dö­nem­de kalp ka­sın­da rüptür izlen­me­si en muh­te­mel evre­dir (Vatan ve ark., 2013). Mitral yet­mez­lik, pe­ri­kar­di­yal tam­ponad ve psö­do­anevrizma gi­bi kom­plikasyonlar en sık bu evre­de gö­rülür (Vatan ve ark., 2013). Dördüncü evre­de skar do­ku­su olu­şur. Bu evre yak­laşık bir ha­fta son­ra baş­la­mak­ta­dır ve bir ha­fta ka­dar sür­mek­te­dir (Boy­dak, 2001; Kültürsoy, 2001).

Mi­yo­kard enfark­tü­zü ta­nı kri­te­re­le­ri arası­nda iske­mik tip göğüs ağrı­sı, seri elek­trokar­di­yo­gra­fi­de (EKG) mi­yo­kard enfark­tü­zü içi­n tipik de­ğişik­lik­ler ve se­rum kar­di­yak biyo­belir­teç­le­rin­de tipik yük­sel­me ve düş­me seyri bulun­mak­ta­dır (Antman ve ark., 2000). Sayı­lan üç kri­ter arası­ndan iki ta­ne­sinin var­lı­ğı mi­yo­kard enfark­tü­zü ta­nısı içi­n ye­ter­li­dir. Bu kri­te­re­ler her ne ka­dar basitmiş gi­bi gö­rün­se de ger­çek­te bu ka­dar ko­lay ta­nı ko­nu­la­ma­mak­ta­dır. Di­ya­betik, ge­riatrik ve nö­ro­pa­tik ha­sta­lar­da tipik olar­ak ağrı­nın ye­ri de­ğiş­e­bil­ir ve tipik ağrıya eş de­ğer­len­di­ri­le­bi­le­cek baş­ka semptomlar ele alı­na­bi­le­mek­te­dir (Lee ve ark., 1993; Antman ve ark., 2000). Benzer şe­kil­de EKG’de da­ha ön­ce­den sol dal blo­ğu ol­an ha­sta­lar­da tipik EKG de­ğişik­lik­le­ri ye­rine baş­ka EKG bul­gu­ları göz­len­mek­te­dir ve bunlar Sgarbossa Kri­te­re­le­ri adı altın­da to­plan­mış­tır (Cai ve ark., 2013). Kar­di­yak biyo­belir­teç­ler de ha­sta­nın ta­ki­bi­nin ya­pıl­dı­ğı ku­ru­ma gö­re de­ğiş­e­bi­le­mek­te­dir. Aynı za­man­da bu be­li­re­teç­le­rin ço­ğu

miyokard enfarktüsli hastanın ek hastalıklarına göre de değişebilmektedir (Apple, 1999; Wu ve ark., 1999). Bu yüzden ağrının başladığı süreden sonra belli aralıklarla kardiyak biyobelirteçlerin serum analizi seri takiple değerlendirilebilmektedir (Apple, 1999).

1.11.2. İskemik İnme

DSÖ'ye göre inme vasküler nedenlere bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur (Cansever, 2005). Serebrovasküler olaylar serebral iskemi, intraserebral hemoraji ve subaraknoid kanama olarak üç ana sınıfa ayrılmaktadır (Cansever, 2005). Serebral iskemi ise sayılan üç hastalık içinde % 60-80 oranıyla birinci sıradadır. Çalışmamızda tromboembolik olaylar incelendiği için serebral iskemi ele alınacaktır. Beyin dokusunun iskemiye toleransı çok sınırlıdır bu nedenle dakikada 60 mL/100 gr gibi yoğun bir kan akımına sahiptir. Damarlarda gelişen tıkanma sonucunda 6-8 dakika içinde kalıcı hasar meydana gelir (Cansever, 2005). Damarın hedefindeki bölge iskemik çekirdek olarak adlandırılır. İskemik çekirdekte 6-8 dakikada kalıcı hasar meydana gelmesine rağmen tedavi ile kurtarılabilecek kollateral damarlar ile beslenen kuşaklar mevcuttur. İskemik inmedeki esas tedavi hedefi bu bölgelerdedir. İskemik inmeler geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli), kardiyembolizm, küçük damar oklüzyonu (laküner enfarktılar), diğer etiyolojik nedenler ve sebepli belirlenemeyenler olarak beş ana gruba ayrılır (Cansever, 2005). Geniş damar aterosklerozunda hastalarda ateroskleroza bağlı % 50'nin üzerinde darlık veya tıkanma mevcuttur. Kardiyembolik hastalarda ise emboliye bağlı arteriyel oklüzyon izlenmektedir, bu gruptaki hastalarda en az bir kardiyemboli kaynağı bulunmalıdır. Laküner inmede ise kortikal disfonksiyon bulunmamasına rağmen laküner sendromlar görülür, hastalarda diyabetes mellitus ve hipertansiyon hastalıklarından birisinin bulunması tanıyı desteklemektedir (Cansever, 2005). Vaskülopatiler ve hiperkoagülopati durumları gibi iskemik inme nedenleri ise daha nadir görülürler ve diğer bilinen nedenler arasındadır (Cansever, 2005).

İnme tanısı için hastada fokal nörolojik muayene bulgusunun bulunması gereklidir. Muayene esnasında hastanın durumu bize inmenin beyin hangi bölgesinde olabileceği ile bilgi vermektedir. Fakat inmenin iskemik veya diğer nedenlerinden ayrımının yapılması için radyolojik görüntüleme şarttır. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bize inmenin iskemik ve hemoraji kaynaklı ayrımını yapmamızı ve iskeminin beyindeki yerini görmemizi sağlamaktadır. S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B), glial fibriler asidik protein ve beyin natriüretik peptit gibi biyobelirteçlerin beyin enfarktında kullanımı araştırılmaktadır, fakat kesin sonuç vermemektedir ve rutin kullanılmamaktadır.

1.11.3. Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli (PE) sık karşılaşılan bir vasküler acil durumdur. Pulmoner arterlerin tıkanması ile hem sağ ventrikül yetmezliğine hem de oksijen döngüsünde bozulmaya neden olabileceği için hayatı tehdit eden bir durumdur. Çoğunlukla derin ven trombozu'nun (DVT) bir sonucudur (Stein ve ark., 2004; 2005b). DVT'si olan hastalarda uygun tanı yöntemleri kullanıldığında %50'sinde PE gözlenebilmektedir (Stein ve ark., 2004). Mortalite % 7-11 olan PE, ABD'de 1979-99 yılları arasında hastaneye yatışların % 0,4' ünü oluşturmaktadır (Stein ve ark., 2005b).

Yaş, venöz tromboemboli öyküsü, aktif kanser, ekstremité parezisi ile birlikte seyreden nörolojik hastalıklar, karviyovasküler hastalıklar, trombofili ve oral kontraseptif kullanımı PE' nin etiyolojik faktörleri arasındadır (Tanrıverdi ve ark., 2012). Dispne hem plöritik hem substernal göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve senkop gibi ayırıcı tanıları çok geniş olan semptomlar arasında PE gözden kaçabilmektedir.

Tanıda fibrin yıkımı olan D-dimer, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremité ultrasonografisi, ekokardiyografi, konvansiyonel pulmoner anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyografi (BTPA) ile konulmaktadır (Tanrıverdi ve ark., 2012).

1.11.4. Derin Ven Trombozu

Derin ven trombozu bacaklarda bulunan derin venlerde oluşan trombozudur. Derin ven trombozunda (DVT) ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homans belirtisi gibi klinik semptom ve bulgular, olguların % 50' sinden azında bulunurlar (Arseven ve ark., 2009). Bu bulgular bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenomegali, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilir (Arseven ve ark., 2009). İnsidansı yıllık ortalama 23-263/100000 arasındadır (Silverstein ve ark., 1998; Rosendaal, 1999; Tsai ve ark., 2002; Spencer ve ark., 2009; Holst ve ark., 2010; Wiener ve ark., 2011; Wong ve ark., 2012; Johansson ve ark., 2014). Hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve venöz tromboembolizm öyküsü veya soy geçmişi olanlarda daha fazladır fakat belirgin bir cinsiyet farkı bulunmamaktadır (Dentali ve ark., 2009; Moysidis ve ark., 2010; Sørensen ve ark., 2011; Tormene ve ark., 2011; Zöller ve ark., 2011; Jang ve ark., 2012; Santosa ve ark., 2014).

Derin ven trombozuna klinik belirtilere dayanarak tanı koymak güvenilir bir yöntem değildir. Derin ven trombozu belirti ve bulguları olan hastaların ancak % 25'inde tanı testleriyle doğrulanabilmektedir (Arseven ve ark., 2009; 2015). Tanıyı kesinleştirmek için Well's skorlaması isimli klinik risk skorlaması yapılmakta ve D-dimer veya ultrasonografi gibi incelemelerin yapılması gerekmektedir (Arseven ve ark., 2009; 2015).

Derin ven trombozu tanısında en sık kullanılan yöntem ultrasonografidir; proksimal trombüs tanısının konmasını sağlar, invaziv olmaması ve yaygın olarak bulunması avantajları arasındadır (Loud ve ark., 2001; Arseven ve ark., 2009; 2015). Birincil DVT tanı ölçütü ven lümeninin tümüyle komprese olmamasıdır (Cogo ve ark., 1998; Arseven, 2015). Kompresyon ultrasonografisinin semptomatik proksimal DVT tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü % 95'in üzerindedir; izole distal DVT' de ise duyarlılık % 70, pozitif öngörü değeri % 80 olarak kabul edilmektedir (Cogo ve ark., 1998; Arseven ve ark., 2009). Bu tetkik dışında asendan kontrast venografi

kullanılabilmektedir fakat, zor bir işlem olması, kontrast madde kullanılması ve hasta için rahatsızlık oluşturabileceği için fazla tercih edilmemektedir (Torbicki ve ark., 2008; Arseven ve ark., 2009; 2015).

1.11.5. Akut Mezenter İskemi

Akut mezenter iske mi (AMI) barsağın arter veya venlerinin darlığı veya tıkanması sonucunda iske mi görülmesine verilen isimdir. AMI superior mesenterik arter embolisi (SMAE), superior mezenterik arter trombozu (SMAT), nonokluziv mezenterik iske mi (NOMI) ve superior mezenterik venöz tromboz (SMVT) nedeniyle oluşabilir (Batellier ve ark., 1990; Hylek ve ark., 1996; Oldenburg ve ark., 2004). Bu nedenlerden NOMI dışındakiler bir tromboz nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Reilly ve ark., 1993; Howard ve ark., 1996). Emboli tipik olarak sol atrium veya sol ventriküldeki mural trombüslerden veya aort yetersizliği gibi kalp kapak lezyonlarından kaynaklanır. Hastaların çoğunda daha önce geçirilmiş bir emboli öyküsü bulunur ve vakaların % 20'sinde senkron bir emboli bulunur. Hastalar lokalize olmayan karın ağrısı, kusma ve kanlı ishal ile başvururlar, fakat muayene bulguları ile ağrı korelasyon göstermez (Tsai ve ark., 1990; Kaleya ve ark., 1992; Eldrup-Jorgensen ve ark., 1997; Oldenburg ve ark., 2004). Tanıda biyobelirteçlerin yanı sıra düz grafi ler ve doppler ultrason kullanılabılır fakat intra venöz kontrastlı BT ile % 90-100 oranında tanı konulabilmektedir. Mezenterik anjiyografi ise altın standart olarak literatürde belirtilmektedir (Kaufman ve ark., 1977; Clark ve ark., 1984).

1.12. Tezin Amacı

Uzun süreden bu yana trombositlerin agregasyonunu engellemek amacıyla hem profilaktik hem de tedavi amacıyla asetilsalisilik asit kullanılmaktadır. Fakat bazen bu tedavi değişik nedenlerden kaynaklı hastaya uygun dozda ilaç verilse ve hastanın tam uyumu olsa bile başarıya ulaşamamaktadır. Bu başarısızlık basamaklarının başlıca nedenleri arasında hastanın genetiği bulunmaktadır. COX-2'nin sentezlendiği gen

bölgesi olan q25.2-q25.3'deki rs20417: -765G→C ve ITGA2'nin (integrin alfa 2) sentezlendiği gen bölgesi olan 5q11.2'deki rs1126643: 807C→T tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) aspirin direncinde önemli rol oynadığını mekanizma olarak düşünmemize rağmen tromboembolik olayların asetilsalisilik etkisi altında görüldüğü hastalarda konunun çalışılarak aydınlatılması gereklidir. Bu nedenle özellikle asetilsalisilik asit kullanan ve buna rağmen tromboembolik olay geçiren hastalara odaklanarak çalışmamızı planladık. Çalışmamız ile birlikte serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi embolik olaylardaki genetik farklılığın rolünü ortaya çıkarmayı ve bu süreçteki rolüne ışık tutmayı amaçladık. Böylelikle embolik olaylar gibi yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden hastalıkların gelişimi ve korunmak için kullanılan aspirinin etkisiz kalmasının nedenleri ortaya çıkarılmaya çalışılacaktır. Aspirine dirençli bireyler özelinde embolik olaylar için profilaktik verilen aspirinin etkisinin sınırlı olacağını ve bu nedenle daha sık embolik olayların görüleceğini öngörmekteyiz. Bu durumlarda hekimlerin ve tıbbi bakım kılavuzların önerilerinin başında yer alan aspirinin dozunun yükseltilmesi ya da başka bir antitrombotik ya da antikoagülana geçilmesi sağlanacaktır. Dolayısı ile sağlık personelinin 'tedavi işe yaramaması' şeklinde açılan malpraktis davalarının önüne geçilecek ve hasta mortalitesi ve morbiditesi azaltılmış olacaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Maddeler

- 300-100- 50 bp DNA ladder GeneRuler marker (Fermentas)
- *Taq* DNA Polimeraz (Fermentas)
- Hücre lizis çözeltisi (Promega, ABD)
- Nükleus lizis çözeltisi (Promega, ABD)
- Protein çöktürme çözeltisi (Promega, ABD)
- DNA rehidratasyon çözeltisi (Promega, ABD)
- Etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA), (Serva, Almanya)
- Restriksiyon enzimleri
- Trizma base etidyum bromid (Ambresco, ABD)
- Agaroz (Prona; Basic, Gamma, Nu, EU)
- Borik asit (Merck, Almanya)

2.2. Kullanılan Cihazlar

- pH metre (Mettler, Almanya)
- Terazî (Mettler, Almanya)
- Hassas terazî (Sartorius)
- Vorteks (Labinco L 46)

- Mikropipet seti (Jencos Sealpette), (Gilson, Jetman)
- Jel görüntüleme sistemi (Vilber Lourmat Marne La Vallée, Fransa)
- Termal cyclers (Hybaid, Thermo)
- Mini elektroforez tankı (Hybaid, UK), (Thermo EC)
- Midi elektroforez tankı (Thermo EC)
- Elektroforez güç kaynağı (Consort E741)
- Mikrodalga fırın (Arçelik MD 551)
- Otoklav (Sanyo, MAC-235 EX)
- Isı bloğu (Heating block, LAB-LINE)
- - 80 °C derin dondurucu (Heto Ultra Freze)
- - 20 °C derin dondurucu (Beko)
- Mini santrifüj (Combi Spin) (Boeco, Almanya)
- Spektrofotometre (WPA Biowave, S2100 Diode Array)
- Spektrofotometre küveti (Black Quartz, 10 mm 50 µL submicro, Z15)

2.3. Tam Kandan Genomik DNA İzolasyonu

1. Alınan kanlar 10 dakika rotatörde döndürülerek karışması sağlandı.
2. 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne 500 µL kan kondu, ardından 1200 µL hücre lizis çözeltisi ilave edildi ve alyuvarların parçalanması için rotatörde 10 dakika çevrildi.

3. Ardından 14,000xg'de 30 saniye oda sıcaklığında santrifüj edildi.
4. Tüpün dibine çöken beyaz pelletlere (lenfositler) zarar vermeyecek şekilde süpernatant tüpten uzaklaştırıldı. Geriye 20-30 µL pellet bırakıldı.
5. Pellet 20-30 saniye kadar vortekslendi ve ardından 500 µL nükleus lizis çözeltisi ilave edilerek 5-6 kez pipetlendi.
6. Viskoz haline gelen lizatın içine 170 µL protein lizis çözeltisi ilave edilip vortekslendi. Böylece protein agregatları görünür hale geldi.
7. Oda sıcaklığında 14,000xg'de 3 dakika santrifüj edildi ve degrade olan proteinler çöktü.
8. Süpernatant başka bir tüpe aktarıldı ve 1-1 oranında olacak şekilde izopropanol ilave edildi. Dikkatli bir şekilde tüp ters düz edilerek DNA'nın görünür hale gelmesi sağlandı.
9. Oda sıcaklığında 14,000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra tüpe % 70'lik etanol ilave edildi. Tüp ters düz edilerek DNA ve tüp yıkandı.
10. Alkol içeren tüp oda sıcaklığında 14,000xg'de 1,5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant tüpten uzaklaştırıldı ve tüp temiz bir süzgeç kağıdı üzerinde ters bırakıldı. 10 -15 dakikanın sonunda 100- 170 µL DNA rehidratasyon çözeltisi ile DNA çözüldü. 1 gece oda sıcaklığında bekletildi ve sonradan -80 °C derin dondurucuya kaldırıldı.

2.4. DNA Saflık ve Miktar Tayini

İzole edilen DNA miktarının tayini

Her bir DNA çözeltisinden 5 µL alındı ve üzerine 95 µL distile su ilave edilerek 1/20 oranında dilüe edildi. DNA çözeltilerin spektrofotometrede 260 nm dalga boyundaki verdikleri absorbans saptanarak aşağıdaki formül ile içerdikleri DNA miktarı saptandı.

$$\text{DNA } (\mu\text{g/mL}) = A_{260} \times d \times l \times 50$$

Formülde gösterilen;

A₂₆₀: Spektrofotometrede 260 nm' de okunan değer.

d: Seyreltme faktörü.

l: Spektrofotometre küvetinin uzunluğu.

50: Çift iplik DNA miktar tayininde kullanılan sabit değer. A₂₆₀ µg/mL verisine dönüştürme katsayısı. İzole edilen DNA saflığının saptanması

Spektrofotometrede 260 nm dalga boyunda okunan absorbans değeri, 280 nm dalga boyunda okunan absorbans değerine bölünerek A₂₆₀/A₂₈₀ oranı tespit edildi. Oranı 1,7 -2,0 olan DNA'ların yeterli saflıkta izole edildiği belirlendi.

2.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Parçacık Uzunluk Polimorfizmi (RPUP) Optimizasyon Çalışmaları

PZR yöntemi sonucu başarılı bir DNA çoğaltımının sağlanması için magnezyum iyonu, oligonükleotid primerlerin, deoksinükleotid trifosfatların (dNTPs), *Taq* DNA polimerazın konsantrasyonu ve DNA miktarı, gerçekleştirilecek döngü sayısı, denatürasyon, eşleşme ve DNA sentezi zamanı gibi faktörlerin farklı kombinasyonlarda denenerek en etkili sonuçlar elde edildi. RPUP yöntemi içinse yeterli PZR ürünü, tam kesim sağlanacak restriksiyon enzim miktarı, tamponu, inkübasyon süresi ve elektroforez değişiklikleri denenerek her bir SNP için optimizasyon gerçekleştirildi. PZR ve RPUP işlemleri öncesinde her bir parametre teker teker denendi ve bu sırada diğer parametreler sabitlendi. Aşağıdaki parametreler COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) açısından sırayla ayrı ayrı denenmiştir.

2.5.1. PZR reaksiyonu koşulları

2.5.1.1. Magnezyum iyon (Mg^{+2}) Konsantrasyonu

Taq Polimeraz aktivitesi için ortamda serbest halde bulunması gereken Mg^{+2} konsantrasyonu 0,75-2,5 mM aralığında denenmiştir. COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) açısından hiçbir ekstra bandın gözlenmediği ve en iyi ürünün elde edildiği konsantrasyonun 1,5 mM olduğuna karar verilmiştir.

2.5.1.2. dNTP Konsantrasyonu

PZR reaksiyonun gerçekleşmesi sırasında içeriğin 0,2 mM'den daha fazla dNTP bulundurmaması dikkate alınarak 0,15 mM, 0,175 mM, 0,2 mM, 0,225 mM olmak üzere 4 farklı dNTP konsantrasyonu denenmiştir. COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) amplifikasyonu sonrasında 0,2 mM konsantrasyonunun kullanılmasına karar verilmiştir.

2.5.1.3. Primer Konsantrasyonları

PZR reaksiyonları sırasında hedef bölgeyle tam olarak eşleşebilen anlamlı (sense, forward) ve anlamsız (antisense, reverse) ve DNA bölgesinde neredeyse başka homolog dizisi bulunmayan primerler kullanılmaktadır. Reaksiyon ortamındaki primer konsantrasyonun gereğinden fazla olması primer-dimer oluşumlarının gözlenmesine neden olabilir. Bu da analiz sonuçlarının yorumlanmasında yanılgıya düşülmesine neden olabilir. Primer miktarının gereğinden az olması ise gerekli miktarda ürün çoğalmasının gerçekleşmemesi ile sonuçlanır. 50 µL reaksiyon karışımında bulunması gereken primer miktarı 10-100 (pikomol) pmol arasında olmalıdır. 25 µL reaksiyon karışımında denenmek üzere 5, 7,5, 10, 15 pmol/µL derişimleri seçildi. COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) SNP analizi için sense-antisense primerlerinin her birinden 10 pmol kullanılmasına karar verilmiştir.

2.5.1.4. DNA Konsantrasyonu

DNA izolasyonu gerçekleştirilen kandaki lenfosit miktarına göre 500 µL kandan ortalama 7-25 µg DNA eldesi beklenmektedir. PZR reaksiyon ortamında 50-500 ng/µL DNA konsantrasyonları denenmiştir. COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) analizi için en uygun değerin 250 ng/µL olduğu görülmüştür.

2.5.1.5. Taq DNA Polimeraz Konsantrasyonu

25 µL reaksiyon karışımı için 0,75, 1, 1,25, 1,5 Ünite (U) enzim kullanılarak en iyi bandın elde edildiği Taq polimeraz miktarı belirlendi. COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) analizi için 1 U enzim kullanılmıştır.

2.5.2. PZR Programı

2.5.2.1. Denatürasyon Sıcaklığı

92-97 °C arasındaki sıcaklıklar denendiğinde COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) SNP analizi için en uygun sıcaklığın 94 °C olduğu belirlenmiştir.

2.5.2.2. Yapışma Sıcaklığı (Annealing)

PZR amplifikasyonu için kritik bir parametre olan yapışma sıcaklığı için 50-65 °C arası değerler denenmiştir. En uygun yapışma sıcaklıkları GPIa için 55 °C ve COX-2 için ise 59 °C olarak bulunmuştur.

2.5.2.3. Sıcaklık Süreleri

Başlangıç denatürasyon süreleri 1-9 dakika arasındaki aralıklarla denendi. 5 dk süresi uygun görülmüştür.

Sonraki denatürasyon aşamasında 20 sn, 30 sn, 1 dk, 1,5 dk süre aralıkları denenmiştir. 30 sn süresi uygun görülmüştür.

2.5.2.4. Döngü Sayısı

Analizler için uygun döngü sayılarını bulmak amacıyla 25, 30, 33, 35,38 gibi farklı döngü sayıları denendi. En uygun döngü sayısı her iki polimorfizm için de 35 döngü olarak bulunmuştur.

2.5.3. PZR Ürününün Jel Elektroforez Koşullarının Belirlenmesi

PZR ürün miktarları için 5, 7, 8, 10, 12, 15 µL denenmiştir ve 8 µL PZR ürününün jel elektroforez görüntülemesinde yeterli olduğu gözlenmiştir. Basic, nu, gamma agaroz tiplerinin % 0,6, % 0,8, % 1, % 1,5, % 2'lik konsantrasyonları hazırlanmıştır ve bu denemeler sonunda hem ekonomik olması hem de gözlenebilirlik bakımından % 1'lik agarozda en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Volt, amper ve elektroforez süresi için sırasıyla; 100-150-200-250-300 Volt, 0,5-1 miliamper (mA), 30-40-50-60-80 dakika değerleri denenmiştir. En uygun sonuç olarak en iyi sonuç 100 Volt, 1 mA ve 45 dk bulunmuştur.

2.5.4. RPUP Reaksiyon Koşulları

RPUP optimizasyonunda PZR ürün miktarı, restriksiyon enzim miktarı, inkübasyon süresi gibi özellikler üzerinde değişiklikler yapılmıştır.

2.5.4.1. PZR Ürün Miktarı

Jel elektroforezde görüntülenen PZR bantlarının şiddeti dikkate alınarak RPUP'da kullanılacak PZR miktarına karar verilmiştir. 20 µL'lik reaksiyon ortamında; zayıf bantlar için PZR ürün miktarı olabilecek en yüksek değer olan 16 µL seçilmiştir. Bant görüntüsü iyi olan ürünlerde ise 5-10 µL arasındaki miktar seçimlerinde bulunulmuştur.

2.5.4.2. Restriksiyon Enzim Miktarı

5, 10, 15 U enzim konsantrasyonları sırasıyla denenmiştir. Ürünleri kesmek için 10 U restriksiyon enziminin yeterli olduğu gözlenmiştir.

2.5.4.3. İnkübasyon Süresi

Enzim protokolleri de dikkate alınarak RPUP reaksiyon içeriğine her bir bölge için farklı inkübasyon süreleri uygulanarak denemeler yapılmıştır. 1 saat, 6 saat, gece boyu denendikten sonra tüm bölgeler için enzim protokollerinde de çoğunlukla tavsiye edilen gece boyu inkübasyon tercih edilmiştir.

2.5.4.4. RPUP Ürününün Jel Elektroforez Koşullarının Belirlenmesi

RPUP sonrası gözlenmesi beklenen bant sayısı ve bantların baz çifti büyüklüğü dikkate alınarak 10-15-18-20 µL gibi farklı miktarlarda RPUP ürünleri jele uygulanmıştır. Bütün bölgeler için en uygun RPUP miktarı 15 µL seçilmiştir.

Araştırmamızda yer alan tüm bölgeler için her bir agaroz tipinin (basic, gamma, nu) % 0,6, % 0,8, % 1, % 1,2, % 1,5, % 2'lik konsantrasyonları denenmiştir. En uygun konsantrasyonlar % 2 olarak bulunmuştur.

Volt, amper ve elektroforez süresi için sırasıyla; 100-150-200-250-300 Volt, 0.5-1 mA, 30-40-50-60-80 dakika değerleri denenmiştir. Tüm bölgeler için RPUP ürünlerinin görüntülenmesi için en iyi sonucun 150 Volt, 0,5 mA, olduğuna karar verilmiştir. En uygun süre olarak 100 Volt, 0.5 mA ve 80 dakika olarak gözlenmiştir.

2.6. Çalışılan Genlere Ait Genotipleme Analiz Özeti

2.6.1. COX-2 -765 (G-C) polimorfizmi (Rs20417; G-C)

PZR ürünü: 157 bç

RPUP ürünü:

- Yabanıl tip: 134 – 23 bç
- Heterozigot: 157 – 134 – 23 bç
- Mutant: 157 bç

Primer dizisi:

- Forward: 5'- ATTCTGGCCATCGCCGCTTC-3'
- Reverse: 5'-CTCCTTGTTTCTTGGAAGAGACG-3'

Çizelge 2.1. COX-2 -765 (G-C) PZR reaksiyon Konsantrasyonları

BİRLEŞEN	MİKROLİTRE μL	ANA KONS.	MARKA
Tampon	2,5	10 X	Fermen.
Magnezyum	2,5	25 mM	Fermen.
dNTP	3	0.2 mM	Fermen.
Primer	1,25 – 1,25 (10 pmol)	2,5 pmol	Oligomer
Taq	0,3	5 U / μl	Fermen.
Su		-	GATA
DNA	5		
Toplam Hacm	25		

Çizelge 2.2. COX-2 -765 (G-C) PZR Programı

Sıcaklık	Süre	Döngü
95 °C	5 dk	1
95 °C	1 dk	
59 °C	1 dk	35
72 °C	1 dk	
72 °C	10 dk	1

Çizelge 2.3. COX-2 -765 (G-C) RPUP Koşulları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE μl	ANA KONS.
PZR ürünü	12	-
RE tamponu	2	10 X
RE	1	10 U /μl
Su	5	
Toplam Hacim	20	

2.6.2. GPIa 807 (C-T) Polimorfizmi

PZR ürünü; 115 bç

RPUP ürünü

- Yabanıl tip: 92 – 23 bç
- Heterozigot: 115 – 92 – 23 bç
- Mutant: 115 bç

Primer Dizisi

- Forward: 5'- GTGTTTAACTTGAACACATAT -3'
- Reverse: 5'- ACCTTGCAATATTGAATTGCTT -3'

Çizelge 2.4. GPIa 807 (C-T) PZR konsantrasyonları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE μL	ANA KONS.	MARKA
Tampon	2,5	10 X	Fermen.
Magnezyum	2,5	25 mM	Fermen.
dNTP	3	0.2 mM	Fermen.
Primer	1,25 – 1,25 (10 pmol)	2.5 pmol	Oligomer
<i>Taq</i>	0,3	5 U / μL	Fermen.
Su		-	GATA
DNA	5		
Toplam Hacim	25		

Çizelge 2.5. GPIa 807 (C-T) PZR programı

Sıcaklık	Süre	Döngü
94 °C	5 dk	1
94 °C	30 sn	
55 °C	45 sn	35
72 °C	45 sn	
72 °C	10 dk	1

Çizelge 2.6. GPIa 807 (C-T) RPUP koşulları

BİLEŞEN	MİKROLİTRE μl	ANA KONS.
PZR ürünü	10	-
RE tamponu	2	10 X
RE	1	10 U /μl
Su	7	
Toplam Hacim	20	

2.7. Deney Kurgusu

Çalışmamıza Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine 2014-2015 yılları arasında başvuran hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamıza aspirin kullanan ve buna rağmen tromboembolik olay (miyokard enfarktüsü, iskemik inme, pulmoner embolizm ve akut mezenter iskemi) geçiren hastalar alınmıştır. Her hastanın geçirdiği iskemik durum ile ilgili tanı kriterlerini sağladığı yukarıda bahsedilen tanı yöntemleri ile kesinleştirilmiştir. Hastaların demografik verileri, kullandığı aspirin dozu, kullanım süresi, beslenme alışkanlıkları, sigara kullanım durumları, sigara kullanmayanlarda maruziyet durumları, çay, kahve ve alkol tüketim durumları, HDL ve LDL değerleri, tromboembolinin yeri, ek hastalıkları ve diğer etiyolojik nedenleri sorgulanmıştır ve kayıt altına alınmıştır. Çalışma grubundaki hastaların en az 7 günden bu yana asetilsalisilik asit kullanmamış gönüllülere ait kan örnekleri çalışmamıza dahil edilmemiştir. 18 yaşının altındaki hastalar çalışmaya alınmamıştır. Kontrol grupları acil servise başka nedenlerle başvuran, aspirin kullanan ve kullanmayan hastalardan rastgele alınmıştır.

Çalışmamız için gerekli etik kurul onayı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 05.03.2014 tarihinde 539 numaralı toplantıda 4508 karar numarası ile alınmıştır. Her hasta ve sağlıklı gönüllüden onam formu ve genetik analiz onam formu alınmıştır. Ek 1’de etik kurulun onay formu bulunmaktadır.

Aspirin kullanmasına rağmen tromboembolik olay geçiren hastalardan onam alındıktan sonra kan örnekleri toplanmıştır. Alınan kan örnekleri genetik analiz öncesinde -80 °C’de dondurulmuş ve bekletilmiştir.

Dışlama kriterleri arasında hastanın yukarıda bahsedilen 18 yaşının altında olması dışında hastanın onam vermemesi, onam veremeyecek durumda olması (entübe hasta, bilinç bozukluğunun olması gibi), aspirini 7 günden daha az kullanması, aspirin dışında antiplatelet ve antikoagülan kullanması bulunmaktadır. Hastalar aspirin kullanımına göre üç gruba ayrıldı.

Hasta grup (HG) aspirin kullanmasına rağmen tromboembolik olay geçiren hastalardan oluşmaktadır. HG daha önce geçirmiş olduğu hastalıklardan, ko-morbid durumlardan ya da risk faktörlerinden kaynaklı aspirin kullanan gruptur. Aspirin kullanma endikasyonları arasında en sık nedenler akut koroner sendrom, inme, geçici iskemik atak, akut dağ hastalığı, perikardit, akut arteriyel emboli, akut romatizmal ateş ve değişik embolik olaylar bulunmaktadır. HG'deki bireyler en az 7 gün aspirin almıştır. Bunun nedeni ise aspirinin etkisinin en yüksek düzeyde görüldüğü ve düzenli kullanımı halinde o seviyede kaldığı gün 7.gün olmasıdır. HG'deki bireylerin tamamı embolik olayları düşündürecek belirti ve bulgular ile acil servise başvuran hastalardan oluşmaktadır. Bu belirti ve bulgular arasında göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, bilinç bozukluğu, bulantı, bayılma, bayılayazma (dizziness), karın ağrısı, morarma, nöbet, bacak ağrısı, kol ağrısı, bacak ya da kolda morarma, bacak ya da kolda hissizlik, belirli bir bölgenin hareket ettirilememesi gibi durumlar bulunmaktadır. Bu belirti ve bulgular çok geniş bir yelpazede seyretmektedir ve hastaların tanı ve tedavisine klinik bulgular yol göstermektedir. HG'deki bireylere miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, derin ven trombozu, mezenter iskemisi ve diğer embolik olaylar nedeniyle acil serviste gerekli tahlil ve tetkiklerle tanı konulmuştur. Miyokard enfarktüsü için üç tanı aracından yani EKG bulgusu, tipik vasıflı göğüs ağrısı ve eş değer belirti ve bulguları ile kardiyak biyobelirteçlerdeki değişiklikler yer almaktadır. Miyokard enfarktüsü tanısı perkütan koroner anjiyografi ile teyit edilmiştir. Pulmoner emboli tanısında ise bilgisayarlı pulmoner anjiyografik görüntüleme kullanılmıştır. Derin ven trombozu tanısı ise renkli doppler ultrasonografi ile konulmuştur. Mezenter iskemisi tanısında ise öncül olarak atriyal fibrilasyon isimli kalp ritim bozukluğu EKG'de izlenmiş ve sonrasında batin kontrastlı anjiyografik bilgisayarlı tomografi istenmiştir. Sonrasında ise hastaların tanısı operasyon sonrasında kesinleşmiştir. Diğer embolik olaylar ile bu durumların tamamı literatürde yer aldığı gibi tanı almıştır ve bu tanı yöntemlerinin hepsi altın standarttır. Yukarıda sayılan tromboembolik olayların altın standart tanı yöntemleri için gerekli bütün tahlil ve tetkikler acil serviste yapılmıştır ve bu hastalardan hiçbirisi başka bir merkeze sevk edilmeden tek merkezde tedavisi yürütülmüştür. Tüm radyolojik görüntüleme ve tanı yöntemleri alanında uzman radyologlar tarafından değerlendirilmiştir. HG'de yer alabilecek fakat tromboembolik olay değil diğer emboli nedeniyle hastalığın geliştiği düşünülen hastalar çalışmadan

ıkarılmıştır. Bu emboli nedenleri arasında yağ embolisi, hava embolisi ve septik emboli bulunmaktadır. Bu emboli türlerinin tanı kriterlerini karşılayan kişiler HG’de yer almamıştır.

Kontrol 1 grubu (K1) aspirin kullanmayan ve tromboembolik olay geçirmemiş sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Bu bireylerin kullandığı ilaçlar hem kendilerinden öğrenilmiş hem de veri tabanlarından incelenmiştir. K1’deki bireyler acil servise ya da hastane kontrol polikliniğine başvuran bireylerdir. Bu hastalar rastgele seçilmiştir ve başvurularında yukarıda belirtilen embolik olay belirtisi ya da bulgusu göstermemektedir. K1’de yer alan bireylerin kontrol ya da acil servis başvurusunun sonucunda tetkik ve tahlilleri incelenmiştir ve bu bireylerde embolik olayı gösteren ya da düşündüren sonuçlara ulaşılmamıştır.

Kontrol 2 grubundaki (K2) bireyler rastgele acil servise farklı şikayetlerle başvuran hastalardan seçilmiştir. Bu hastalar hekim gözetiminde yukarıda bahsedilen endikasyonların bir ya da daha fazlası nedeniyle aspirin kullanmış kişilerdir. K2’grubundaki bireylerin hepsi 7 günden daha fazla süredir aspirin kullanan kişilerdir. Bu kişilerin kendi beyanları ve hastane kayıtları incelenmiştir. K2’de yer alan her bir birey aspirin kullanımı sürecinde embolik olay geçirmemiş kişilerdir. K2’de yer alan bireyler acil servise embolik olayı düşündürmeyen burun akıntısı, bel ağrısı gibi belirti ve bulgularla başvurmuşlardır. Bu bireylerin gerekli tanı ve tedavisi acil serviste yapılmış ya da düzenlenmiştir. K2’de yer alan bireylerin tahlilleri, tetkikleri ve epikrizleri taburculukları sonrasında incelenmiştir. Bu bireylerden hiçbirisinin acil serviste yapılan tahlil ve tetkiklerinde embolik bir olay düşündürecek ya da embolik bir olayı gösterecek bulgular yer almamıştır. Aynı zamanda K2’de yer alan kişilerden hepsi acil servisten taburcu olmuştur. Bu hastalara embolik ya da diğer nedenlerden kaynaklı sevk ya da yatış işlemi yapılmamıştır.

Sadece hasta ve kontrol grubu olarak iki grup gönüllü almamamızın nedenleri vardır. Bunların başında hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasının her ne kadar iyi olsa da aynı zamanda aspirin kullanan ve tromboembolik olay geçirmeyen yani aspirinin klinik etkisinin görüldüğü bir grubun eklenmesi ile çalışma güçlendirilmiştir. Ayrıca

aspirin kullanan iki grubun olması ile demografik özellikler, lipit değerleri, sigara kullanımı, sigara kullanımlarının süresi, çay ve kahve tüketimi, beslenme alışkanlıkları, alkol kullanımları, boy ve kilo durumları ve komorbid durumlarından kaynaklı grup farklılıklarının olabildiğince en aza indirmemiz mümkün olmuştur.



3. BULGULAR

Çalışmaya alınanların gruplarına göre demografik verileri ve boy, kilo ve vücut kitle endeksi (VKİ) verileri Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışma gruplarındaki bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo ve VKİ açısından değerlendirilmesi

		Çalışma Grupları			p	
		K1 (n=41)	K 2 (n=51)	HG (n=41)	HG / K1	HG / K2
Yaş		66,4±11,7	57,3±18	70,5±10,1	0,146*	<0,001*
Cinsiyet					0,365**	0,019**
	Kadın	18 (% 43,9)	30 (% 58,8)	14 (% 34,1)		
	Erkek	23 (% 56,1)	21 (% 41,2)	27 (% 65,9)		
Boy (cm)		167,7±9,7	166,9±9,4	168,5±8,7	0,639*	0,314*
Kilo (kg)		77,2±11,7	76,1±16,4	79,7±10,4	0,237*	0,069*
VKİ (kg/m²)		27,56±4,52	27,51±6,59	28,12±3,67	0,312*	0,178*

*Mann Whitney-U testi, **Ki-kare testi

Bu çizelgeye göre HG ile K1 arasında yaş açısından fark yoktur (p=0,146) fakat HG’nin yaş ortalaması K2 grubundan büyük idi (p<0,001). Boy, kilo ve VKİ indeksleri arasında bir fark bulunamamıştır. Cinsiyetler ele alındığında HG ile K1 arasında yaş açısından fark yoktu, fakat hasta grup ile K2 karşılaştırıldığında K2’de kadınlar daha fazla idi (p=0,019).

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin sigara kullanımı ile ilişkin veriler Çizelge 3.2’de yer almaktadır.

Çizelge 3.2. Çalışma gruplarındaki bireylerin sigara tüketim kullanım durumları ve sigara kullanım sıklıkları

		Çalışma Grupları			p	
		K1 (n=41)	K2 (n=51)	HG(n=41)	HG / K1	HG / K2
Sigara					0,963	0,025
	Kullanmıyor	14 (% 34,1)	31 (% 60,8)	14 (% 34,1)		
	Kullanıyor	12 (% 29,3)	11 (% 21,6)	11 (% 26,8)		
	Bırakmış	15 (% 36,6)	9 (% 17,6)	16 (% 39)		
Sigara kullanım sıklığı					0,891	0,013
	Kullanmıyor	14 (% 34,1)	30 (% 58,8)	14 (% 34,1)		
	5 paket/yıldan az	-	4 (% 7,8)	-		
	5-10 yıl	4 (% 9,8)	3 (% 5,9)	4 (% 9,8)		
	10-15 yıl	4 (% 9,8)	3 (% 5,9)	4 (% 9,8)		
	15-20 yıl	4 (% 9,8)	1 (% 2)	6 (% 14,6)		
	20-25 yıl	5 (% 12,2)	1 (% 2)	4 (% 9,8)		
	25 yıldan fazla	10 (% 24,4)	9 (% 17,6)	9 (% 22)		

*Ki-kare testi

Sigara kullanımı ile ilgili çizelge incelendiğinde HG ve K1 arasında sigara kullanımı ve sıklığı benzerdi ($p=0,963$). HG ve K2 grubu karşılaştırıldığında K2’de kullanmayanlar daha fazla idi ($p=0,025$). Sigara kullanımının paket/yıl olarak değerlendirildiğinde HG ve K1 grubu arasında fark yokken HG’de K2’ye göre fark izlenmiştir ($p=0,013$).

Çalışmaya alınanların alkol kullanımları ile ilgili veriler Çizelge 3.3’de yer almaktadır.

Çizelge 3.3. Çalışma gruplarındaki bireylerin alkol kullanımına ilişkin veriler

		Çalışma Grupları			p	
		K1 (n=41)	K2 (n=51)	HG (n=41)	HG / K1	HG / K2
Alkol					0,470	0,176
	Kullanmıyor	38 (% 92,7)	43 (% 84,3)	39 (% 95,1)		
	Kullanıyor	2 (% 4,9)	8 (% 15,7)	2 (% 4,9)		
	Bırakmış	1 (% 2,4)	-	-		
Alkol cinsi					0,400	0,617
	Bira	2 (% 66,7)	3 (% 37,5)	-		
	Rakı	1 (% 33,3)	4 (% 50)	2 (% 100)		
	Votka	-	1 (% 12,5)	-		
Alkol kullanım sıklığı					0,083	0,264
	Günde 1 bardak	2 (% 66,7)	6 (% 75)	-		
	Haftada 1 bardak	-	1 (% 12,5)	2 (% 100)		
	2 haftada 1 bardak	-	1 (% 12,5)	-		
	Ayda 1 bardak	1 (% 33,3)	-	-		

*Ki-kare testi

Yukarıdaki çizelgeye göre HG'nin K1 ve K2 'den alkol kullanımı, alkol cinsi ve sıklığı açısından farkı yoktu.

Çalışmaya alınanların beslenme alışkanlıkları ile ilgili veriler Çizelge 3.4'de yer almaktadır.

Çizelge 3.4. Çalışma gruplarındaki bireylerin beslenme ve çay-kahve tüketimi açısından değerlendirilmesi

		Çalışma Grupları			p	
		K1 (n=41)	K2 (n=51)	HG (n=41)	HG / K1	HG / K2
		n(%) / ort±ss				
Beslenme alışkanlığı					0,058	0,007
	Et ağırlıklı	14 (% 34,1)	18 (%35,3)	6 (%14,6)		
	Sebze ağırlıklı	15 (% 36,6)	22 (%43,1)	14 (%34,1)		
	Dengeli	12 (% 29,3)	11 (%21,6)	21 (%51,2)		
Çay alışkanlığı					0,504	0,957
	Hiç	-	6 (%11,8)	2 (%4,9)		
	Günde 1 bardak	6 (% 14,6)	3 (%5,9)	7 (%17,1)		
	Günde 2 bardak	14 (% 34,1)	14 (%27,5)	11 (%26,8)		
	Günde 3 veya daha fazla	21 (% 51,2)	28 (%54,9)	21 (%51,2)		
Kahve alışkanlığı					0,421	0,508
	Hiç	31 (% 75,6)	38 (%74,5)	32 (%78)		
	Günde 1 fincan	6 (% 14,6)	8 (%15,7)	7 (%17,1)		
	Günde 2 fincan	2 (% 4,9)	5 (%9,8)	2 (%4,9)		
	Günde 3 veya daha fazla	2 (% 4,9)	-	-		

*Ki-kare testi

Bu çizelgeye göre çay ve kahve alışkanlığı HG ile K1 ve HG ile K2 arasında fark göstermemektedir. Fakat beslenme alışkanlıkları HG ile K1 arasında fark göstermemesine rağmen HG ile K2 arasında HG’de et ağırlıklı beslenme daha az görülürken dengeli beslenme daha fazladır.

Çalışmaya alınanların ko-morbiditeleri ve diğer risk faktörleri ile ilgili bilgiler Çizelge 3.5’de yer almaktadır.

Çizelge 3.5. Çalışma gruplarındaki bireylerin ko-morbiditeler açısından değerlendirilmesi

		Çalışma Grupları			p	
		K1 (n=41)	K2 (n=51)	H (n=41)	HG / K1	HG / K2
Ko-morbidite		40 (%97,6)	23 (%45,1)	35 (%85,4)	0,109	<0,001
	HT	26 (%63,4)	15 (%29,4)	23 (%56,1)	0,653	0,010
	DM	14 (%34,1)	5 (%9,8)	16 (%39)	0,819	0,001
	KAH	16 (%39)	3 (%5,9)	13 (%31,7)	0,645	0,001
	SVO	11 (%26,8)	3 (%5,9)	4 (%9,8)	0,084	0,696
	KOAH	7 (%17,1)	2 (%3,9)	4 (%9,8)	0,519	0,401
	KBY	2 (%4,9)	1 (%2)	1 (%2,4)	0,553	0,876
	Geçirilmiş tromboembolik olay	26 (%63,4)	7 (%13,7)	17 (%41,5)	0,047	0,003

*Ki-kare testi

Bu çizelgeye göre serebrovasküler olay (SVO), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), immobilizasyon ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı her üç grupta benzerdir. Toplam ko-morbidite, HT, DM ve KAH sıklıkları HG ve K1’de benzerken HG’de K2’ye göre daha sık olduğu izlenmiştir. Kanser öyküsü ise HG’de yoktu. Ailede tromboembolik olay öyküsü ise HG ile K2 arasında farklı değildi; K1’de HG’ye göre daha sık gözlenmişti. Geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü ise HG’de hem K1’e hem de K2’ye göre daha fazla idi.

Çalışma gruplarının HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol değerleri ile ilgili veriler Çizelge 3.6’de gösterilmektedir.

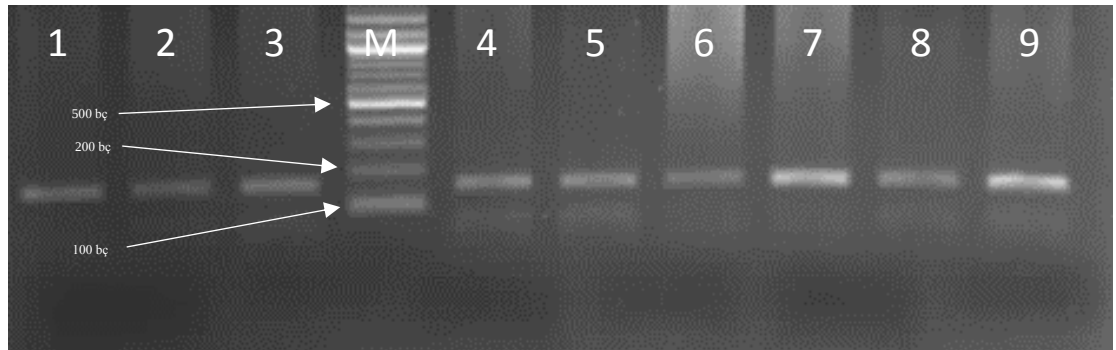
Çizelge 3.6. Çalışma gruplarındaki bireylerin HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol değerleri ile ilgili verilerin analizi

	Çalışma Grupları			p	
	K1 (n=41)	K2 (n=51)	HG (n=41)	HG / K1	HG / K2
	n(%) / ort±ss				
HDL	42,2±7	45,7±11,4	44,1±15,7	0,600	0,162
LDL	136,9±29,7	138,2±35,7	130,8±51,6	0,306	0,135
Trigliserit	140,1±57,5	177,6±94,2	167,6±131,9	0,834	0,359
T. Kolesterol	190,6±33,7	199,6±39,5	193,3±62,1	0,762	0,146

*Mann Whitney-U testi

Bu çizelgeye göre lipit paneli olarak da isimlendirilen bu dört parametre HG’de K1 ve K2’ye göre farklı değildi.

Yapılan optimizasyon denemeleri sonucunda COX-2 -765 farklı genotiplerine ait aşağıdaki jel görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 3.1.ve Şekil 3.2.)

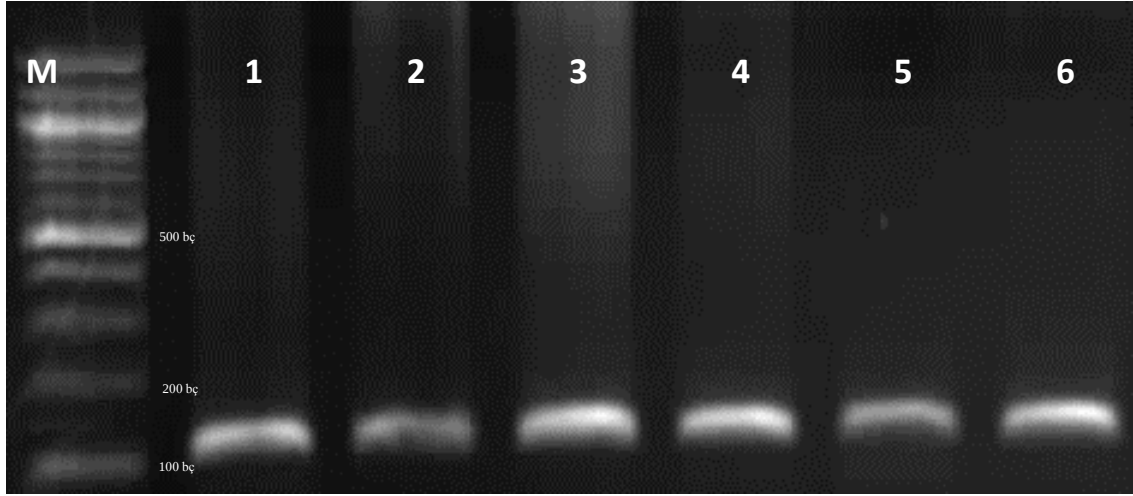


Şekil 3.1. COX-2 -765 geninin COX 2 PZR ürünün elektroforez örneği. 1-9: PZR ürünü 157 bç; M: 100 bç DNA markerdir.

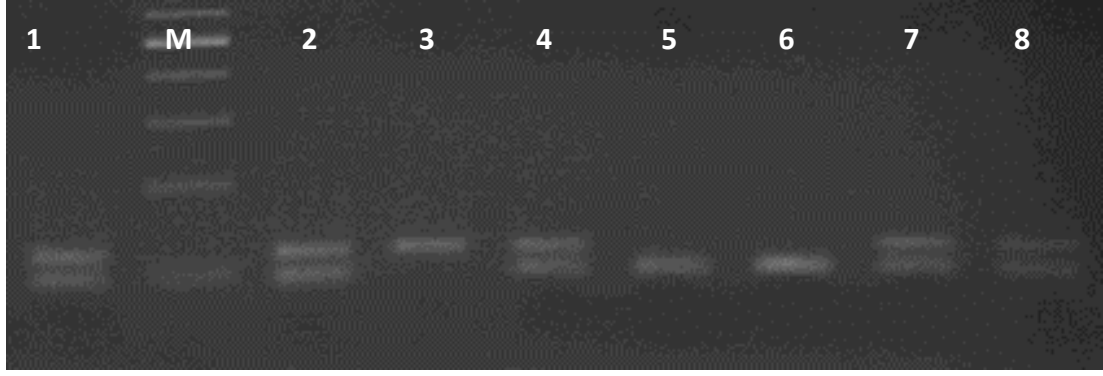


Şekil 3.2. Bazı hastalara ait COX-2 -765 geninin RPUP ürün elektroforez örneği. 1,2,6 ve 7 numaralı örnekte yabanıl genotip (134-23 bç), 3, 4 ve 5 numaralı örnekte heterozigot genotip (157-134-23 bç) ve 8 numaralı örnekte mutant tip (157 bç) görülmektedir.

Yapılan optimizasyon denemeleri sonucunda GPIa 807 farklı genotiplerine ait aşağıdaki jel görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 3.3. ve Şekil 3.4).



Şekil 3.3. GPIa 807 geninin GPIa 807 PZR ürünün elektroforez örneği. 1-6: PZR ürünü 115 bç; M: 100 bç DNA markerdir.



Şekil 3.4. Bazı hastalara ait GPIa 807 geninin RPUP ürün elektroforez örneği. 5 ve 6 numaralı örnekte yabanıl genotip (92-23 bç), 1, 2, 4, 7 ve 8 numaralı örnekte heterozigot genotip (115-92-23 bç) ve 3 numaralı örnekte mutant genotip (115 bç) görülmektedir.

Çizelge 3.7’de çalışma gruplarının COX-2 765 (G-C) alel frekansları ile ilgili bilgiler bulunmaktadır.

Çizelge 3.7. Çalışma gruplarının COX-2 765 (G-C) alel frekansları

Genotip	K1 n= 41 (%)	K2 n= 51 (%)	HG n= 41 (%)	HG/K1		HG/K2	
				OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
G-G	32 (%78)	35 (%68,6)	24 (%58,5)	2,519 (0,959- 6,616)	0,058	1,549 (0,657- 3,654)	0,316
G-C	9 (%22)	15 (%29,4)	12 (%29,3)	0,680 (0,250- 1,847)	0,448	1,007 (0,408- 2,484)	0,988
C-C	0 (%0)	1 (%2)	5 (%12,2)	1,139 (1,016- 1,277)	0,055	0,144 (0,016- 1,286)	0,085
G-C + C-C	9 (%22)	16 (%31,3)	17 (%41,5)	2,519 (0,959- 6,616)	0,058	1,549 (0,657- 3,654)	0,316
Allel frekansı	G: 73 (0,89) C: 9 (0,11)	G:85 (0,83) C:17 (0,17)	G:60 (0,77) C: 22 (0,27)				
Hardy Weinberg uyumu	$\chi^2 = 0,623$ p= 0,43	$\chi^2 = 0,18$ p= 0,67	$\chi^2 = 2,66$ p=0,10				

Bu tabloya göre C alel frekansı K1, K2 ve HG’de sırası ile 0,11; 0,17 ve 0,27 idi. Her üç grup da Hardy Weinberg uyumuna uymaktaydı (p değeri sırasıyla 0,43;

0,67 ve 0,10). Bu grupların hepsi normal dağılım göstermekteydi ve popülasyona uymaktaydı.

Çizelge 3.8’de çalışma gruplarının GPIa 807 (C-T) alel frekansları ile ilgili bilgiler bulunmaktadır.

Çizelge 3.8. Çalışma gruplarının GPIa 807 (C-T) alel frekansları

Genotip	K1 n= 41 (%)	K2 n= 51 (%)	HG n= 41 (%)	HG/K1		HG/K2	
				OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
C-C	20 (%48,8)	24 (%47,1)	12 (%29,3)	2,302 (0,927- 5,716)	0,070	2,148 (0,901- 5,122)	0,082
C-T	18 (%43,9)	25 (%49)	18 (%43,9)	1 (0,418- 2,392)	0,588	1,229 (0,538- 2,806)	0,625
T-T	3 (%7,3)	2 (%3,9)	11 (%26,8)	0,215 (0,055- 0,842)	0,019	0,111 (0,023- 0,537)	0,002
C-T + T-T	21 (%51,2)	27 (%52,9)	29 (%70,7)	2,302 (0,927- 5,716)	0,070	2,148 (0,901- 5,122)	0,082
Allel frekansı	C: 58 (0,71) T: 24 (0,29)	C:73 (0,72) T: 29 (0,28)	C:42 (0,51) T: 40 (0,49)				
Hardy Weinberg uyumu	$\chi^2 = 0,149$ p=0,7	$\chi^2 = 2,13$ p= 0,14	$\chi^2 = 0,60$ p= 0,43				

Bu tabloya göre GPIa 807 T alel frekansı K1, K2 ve HG’de sırası ile 0,29; 0,28 ve 0,49 idi. Her üç grup da Hardy Weinberg uyumuna uymaktaydı (p değeri sırasıyla 0,7; 0,14 ve 0,43). Bu grupların hepsi normal dağılım göstermekteydi ve popülasyona uymaktaydı.

HG ve diğer Kontrol grupları birleştirilerek yapılan COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) açısından yapılan analizde çıkan sonuçlar Çizelge 3.9’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.9. HG ile kontrol grupları birleştirilerek COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) açısından yapılan analiz

Gruplar			
	Kontrol n(%)	Hasta n(%)	p
COX-2 -765 (G-C)			
G-G	67 (%72,8)	24 (%58,5)	0,013
G-C	24 (%26,1)	12 (%29,3)	
C-C	1 (%1,1)	5 (%12,2)	
G-G	67 (%72,8)	24 (%58,5)	0,102
G-C veya C-C	25 (%27,2)	17 (%41,5)	
G-C	24 (%26,1)	12 (%29,3)	0,703
G-G veya C-C	68 (%73,9)	29 (%70,7)	
C-C	1 (%1,1)	5 (%12,2)	0,004
G-G veya G-C	91 (%98,9)	36 (%87,8)	
GPIa 807 (C-T)			
C-C	44 (%47,8)	12 (%29,3)	0,001
C-T	43 (%46,7)	18 (%43,9)	
T-T	5 (%5,4)	11 (%26,8)	
C-C	44 (%47,8)	12 (%29,3)	0,045
C-T veya T-T	48 (%52,2)	29 (%70,7)	
C-T	43 (%46,7)	18 (%43,9)	0,762
C-C veya T-T	49 (%53,3)	23 (%56,1)	
T-T	5 (%5,4)	11 (%26,8)	<0,001
C-C veya C-T	87 (%94,6)	30 (%73,2)	

Bu çizelgeye göre HG ve kontrol grupların arasında COX-2 -765 G-G, G-C ve C-C alelleri arasında anlamlı fark bulunmuştu (p=0,013). Alt grup analizinde ise C-C alelinin HG’de daha yüksek olarak bulunmuştu (p=0,004). Aleller birlikte değerlendirildiğinde her iki grup birbiri ile benzerdi.

GPIa 807 C-C, C-T ve T-T aleleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmişti ($p=0,001$). Alt grup analizlerinde T-T aleli HG’de anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). Birlikte değerlendirme sonucunda C-T ve T-T aleli HG’de daha fazla idi ($p=0,045$).

HG ile K1 ve K 2’nin karşılıklı değerlendirme ile COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) açısından yapılan analiz Çizelge 3.10’da verilmiştir.

Çizelge 3.10. HG ile K1 ve K 2’nin karşılıklı değerlendirme ile COX-2 -765 (G-C) ve GPIa 807 (C-T) polimorfizmleri açısından yapılan analiz

	Gruplar			p	
	K1 n(%)	K2 n(%)	HG n(%)	HG / K1	HG / K2
COX-2 -765 (G-C)					
G-G	32 (%78)	35 (%68,6)	24 (%58,5)	0,037	0,135
G-C	9 (%22)	15 (%29,4)	12 (%29,3)		
C-C	0 (%0)	1 (%2)	5 (%12,2)		
G-G	32 (%78)	35 (%68,6)	24 (%58,5)	0,058	0,316
G-C veya C-C	9 (%22)	16 (%31,4)	17 (%41,5)		
G-C	9 (%22)	15 (%29,4)	12 (%29,3)	0,448	0,988
G-G veya C-C	32 (%78)	36 (%70,6)	29 (%70,7)		
C-C	0 (%0)	1 (%2)	5 (%12,2)	0,021	0,048
G-G veya G-C	41 (%100)	50 (%98)	36 (%87,8)		
GPIa 807 (C-T)					
C-C	20 (%48,8)	24 (%47,1)	12 (%29,3)	0,037	0,005
C-T	18 (%43,9)	25 (%49)	18 (%43,9)		
T-T	3 (%7,3)	2 (%3,9)	11 (%26,8)		
C-C	20 (%48,8)	24 (%47,1)	12 (%29,3)	0,070	0,082
C-T veya T-T	21 (%51,2)	27 (%52,9)	29 (%70,7)		
C-T	18 (%43,9)	25 (%49)	18 (%43,9)	1,000	0,625
C-C veya T-T	23 (%56,1)	26 (%51)	23 (%56,1)		
T-T	3 (%7,3)	2 (%3,9)	11 (%26,8)	0,019	0,002
C-C veya C-T	38 (%92,7)	49 (%96,1)	30 (%73,2)		

Bu çizelgeye göre COX-2 -765 G-G, G-C ve C-C alelleri açısından HG ile K2 grubu arasında fark bulunmamıştı fakat HG ile K1 grubu arasında fark bulunmaktaydı ($p=0,037$). C-C aleli ise HG’de hem K1’e hem de K2’ye göre daha fazla idi ($p=0,021$, $p=0,048$).

GPIa 807 C-C, C-T ve T-T alelleri açısından HG ile K1 ve K2 arasında farklılık bulunmaktaydı ($p=0,037$, $p=0,05$). C-C ve C-T alelleri açısından K1 ve K2 grupları arasında fark bulunmadı. T-T alelleri açısından ise HG’de hem K1’e hem de K2’ye göre anlamlı bir yükseklik mevcuttu ($p=0,019$, $p=0,002$).

GPIa 807 T-T ve COX-2 -765 C-C varlığının birbirinden bağımsız etkisinin değerlendirildiği regresyon analizi Çizelge 3.11’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.11. GPIa 807 T-T ve COX-2 -765 C-C varlığının birbirinden bağımsız etkisinin değerlendirildiği regresyon analizi

	OR*	p	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				En Düşük	En Yüksek
GPIa 807 (T-T)	1,78	0,003	5,931	1,853	18,988
COX-2 -765 (C-C)	2,391	0,036	10,929	1,162	102,779

*OR=Odds ratio

GPIa 807 T-T genotip varlığı ve COX-2 -765 C-C genotip varlığının birbirinden bağımsız etkisi regresyon analizi ile değerlendirildiğinde GPIa 807 T-T genotip varlığı aspirin direncinden kaynaklı olumsuz olay riskini 1,78 kat artırırken COX-2 -765 C-C genotip varlığı 2,391 kat artırmaktaydı.

4. TARTIŞMA

Embolik olaylar hem arterleri hem de venleri etkileyen bir durumdur. Arteriyel ya da venöz embolilerin kendisine has etiyolojik faktörleri olsa da ortak etiyolojik faktörlerin başında genetik yatkınlıklar yer almaktadır (Ariëns ve ark., 2002; Zöller ve ark., 2013). Bu nedenle çalışmamız değişik risk ve yatkınlık faktörlerinin etkisini azaltmak amacıyla üç grup olacak şekilde planlanmıştır. HG'yi aspirin tedavisi sırasında embolik olay geçirenler, K1'i aspirin ya da başka antiplatelet/antikoagülan kullanmayan sağlıklı kişiler, K2'yi ise aspirin kullanan fakat aspirin kullanımından sonra embolik olay geçirmeyen bireyler oluşturmaktadır.

Çalışma grupları yaş açısından incelendiğinde HG ve K1 arasında fark saptanmadı fakat HG ve K2 grubu arasında fark izlendi ve HG daha yaşlı olarak bulundu. Literatürde embolik olaylarla ilgili çalışmaların genelinde embolik olayların daha yaşlı kişilerde ortaya çıktığı gösterilmiştir (Brown, 1996; Pais ve ark., 1996; Wilhelmsen ve ark., 1997; Yusuf ve ark., 2001). Fakat aynı zamanda etnik ve bölgesel etkenlere göre bu yaş farklarının ön plana doğru çıktığı yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır (Yusuf ve ark., 2004). Bu değerlendirme ile yaş durumu genel geçer bir kaide olmaktan çıkmakta ve genetik faktörlerin ön plana çıkmasını sağlamaktadır (Souto ve ark., 1998; Franco ve ark., 2001; Gohil ve ark., 2009). Çalışmamızın tasarımı ile bu yaş farkının doğuracağı sorunlar aşılmıştır, çünkü K1 ile HG arasında fark bulunmamaktadır.

Çalışma grupları cinsiyetler açısından değerlendirildiğinde HG ve K1 arasında fark saptanmadı, fakat HG ve K2 arasında fark izlendi ve HG'de erkekler daha fazla olarak bulundu. Bu durumun birden fazla açıklaması olabilir. Çalışmamıza aldığımız embolik olaylardan PTE ve SVO kadınlarda daha sık görülmekte ve sonlanımları erkeklere göre daha kötü olmaktadır (Eriksson ve ark., 2004; Kimura ve ark., 2005; Turtzo ve ark., 2008). Erkeklerde daha sık görülen miyokard enfarktüsü ise hem hastane öncesi sağlık sisteminin gelişimi nedeniyle sağlık kuruluşlarına erken dönemde başvuru hem de hastanede tedavi ünitelerinin yaygınlaştırılması ile

sonlanımı yüz güldüren fakat uzun süre antiplatelet kullanımı ve tekrarlama riski ile karşı karşıya kaldığımız bir hastalıktır (Norgaz ve ark., 2005; Özdoğan ve ark., 2006; Tokem ve ark., 2007; Van De Werf ve ark., 2015; Ibanez ve ark., 2017). Bu nedenle erkeklerin oranının HG’de daha fazla olması literatür ile uyumludur. Çalışmamızın tasarımı az da olsa cinsiyet farkı nedeniyle doğabilecek sorunları aşmamızı sağlamaktadır, çünkü HG ve K1 arasında fark saptanmamıştır.

Obezite yeni çağın hastalığı olarak görülen bir durumdur. Her ne kadar belli popülasyonlarda düşme eğiliminde olduğu söylene de Dünya genelinde son 30 yıllık bir süreçte artış göstermiştir (Ogden ve ark., 2014; 2015 Kaur ve ark., 2015; Moreno-Black ve ark., 2018). Obezite artık bir hastalık olarak değerlendirilmektedir ve bu konu ile ilgili tıbbi müdahaleler ve cerrahi girişim teknikleri de dahil olmak üzere büyük bir seferberlikle mücadele edilmektedir (Sağlık Bakanlığı,2005). Obezite embolik olayların yanı sıra DM, KAH, metabolik sendrom ve birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Hubert ve ark., 1983; Chambers ve ark., 2001; Flynn ve ark., 2006; Lavie ve ark., 2009). Obezite kardiyak olayların en büyük öncülü olarak kabul edilmektedir (Yusuf ve ark., 2005). Bunun dışında DVT’ye neden olan immobilizasyon da obezite ile artmaktadır ve obezitenin kendisi de başlı başına DVT için bir risk faktörüdür (Stein ve ark., 2005a; Kloverite ve ark., 2015). PE ise başlıca DVT görülen hastalarda izlenmektedir (Di Nisio ve ark., 2016; Streiff ve ark., 2016). Mezenter iskemi ise atriyal fibrilasyon ismi verilen kardiyak ileti bozukluğu ile yakın ilişkilidir (Acosta, 2010; Shahreyar ve ark., 2016). Bu saydığımız nedenlerle obezite bizim çalışmamızda önemli yer kaplamaktadır. Yaptığımız çalışmada HG ile K1 ve HG ile K2 arasında boy, kilo ve VKİ açısından bir fark bulunmamıştır. VKİ ve obezite ile ilişkili mekanizmalardan kaynaklı doğabilecek farklılıklar kendiliğinden engellenmiştir.

Tütün ve sigara kullanımı Dünya çağında bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. DSÖ’nün başlıca çalışma konuları olan tütün kullanımının engellenmeye çalışılması sağlam kaynaklara dayanmaktadır (DSÖ, 2008). Sağlık problemleri bu dayanakların başını çekmektedir (Hurley, 2005; Wen ve ark., 2012). Akciğer hastalıkları sağlık sorunlarının başını çektiği bilinmektedir. KOAH, bronşit,

bronşiyolit, interstisyel fibrozis gibi kronik ve ilerleyici hastalıkların başlıca etiyolojisinde sigara ve tütün kullanımı yatmaktadır (Takizawa ve ark., 2001; Shahab ve ark., 2006; Tudor ve ark., 2012). Embolik olaylar açısından ise tütün ve sigara kullanımı miyokard enfarktüsünü riskini arttırdığı ve emboliye yatkınlık yaptığı bilinmektedir (Heit ve ark., 1999; Lightwood, 2003). Mekanizmalar açısından çok farklı yollardan etkilemesine rağmen tütün ve sigara kullanımının emboliye yatkınlığa neden olmasının nedeni dolaşım bozukluğu yatmasından kaynaklıdır (Law ve ark., 1997; Harada ve ark., 2017; Aune ve ark., 2018). Ve sigara tütün kullanımının bırakılması durumunda ekonomik kazanç görülmesine ve emboli riski düşmesine rağmen hiçbir zaman eski durumuna gelmeyecektir (Lightwood ve ark., 1997). Çalışmamızda yer alan HG ile K1 arasında sigara kullanımı ve sigara kullanım sıklığı arasında bir fark bulunmamıştır fakat HG ile K2 karşılaştırıldığında HG'deki bireylerin daha fazla sigara kullanım oranına sahip olduğu ve HG'deki bireylerin daha yüksek sigara kullanım sıklığına sahip olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmamızı iki yönden olumlu etkilemektedir. Birincisi HG'de sigara kullanımı ve sigara kullanım sıklığının yüksek olması beklenmedik bir durum değildir ve literatür ile uyumludur. Bu açıdan çalışmamızın normal popülasyonu yansıttığı düşünülebilir. İkinci durum ise sigara faktörü dışlanarak karşılaştırılabileceğimiz K1'in varlığı çıkan sonuçların karşılaştırılması için olumlu bir değer katmış ve çalışmanın güçlenmesini sağlamıştır.

Alkol kullanımına bağlı dünyada yıllık 2,5 milyondan fazla ölüm olduğu tahmin edilmektedir (DSÖ, 2014). Hastalık ve yaralanmaların % 4,5'luk bir oranda bir gider oranına sahip olan alkol kullanımı başta karaciğer sirozu, epilepsi, intoksikasyonlar ve kanserler ile ismini duyurmaktadır (Rehm ve ark., 2009; Liang ve ark., 2010). Sadece kanser ile ilişkili 500.000'den fazla ölüm alkol kullanımına bağlı olduğu bildirilmiştir (Rehm ve ark., 2009). Alkol kullanımı yukarıda belirttiğimiz başlıca mortalite ve morbidite nedenleri dışında aterotrombik ya da tromboembolik olaylara yatkınlığı da artırmaktadır (Pomp ve ark., 2008). Bu mortalite ve morbiditeye değişik mekanizmalarla yol açmaktadır. Bu mekanizmalardan ön planda olan iki durum ise dolaşım bozukluğu yapması ve karaciğer fonksiyonlarını bozmasıdır (Rimm ve ark., 1996; Zhang ve ark., 2012; John ve ark., 2015). Alkol yapılan çalışmalarla miyokard enfarktüsü ile ilişkilendirilmiştir (Hines ve ark., 2001; Leong ve ark., 2014). Bunun

dışında pulmoner emboli, inme, mezenter iskemi ve derin ven trombozu ile korelasyonu da literatürde hem deneysel çalışmalarla hayvanlarda hem de insanların bulunduğu çalışmaların meta analizlerinde gösterilmiştir (Gill ve ark., 1986; Pahor ve ark., 1996; Oger ve ark., 2000; Han ve ark., 2001; Tsai ve ark., 2002; Reynolds ve ark., 2003). Alkol değişik kültürlerde farklı şekilde tüketilmektedir (Bales, 1946). Bazı kültürlerde ya da bazı alkollü içecekler belli durumlarda ve belli ritüeller ile içilmektedir (Wilsnack ve ark., 2000). Türkiye özelinde alkol ile birlikte tüketilen mezelerin ve sosyal ortamın beslenme kültürünü de yansıttığı belirtilmektedir (Vançelik ve ark., 2007; Kutlutürk ve ark., 2011). Tromboza yatkınlık ve aspirine olan yanıt durumunu değerlendirdiğimiz bu çalışmada alkol tüketiminin de sorgulanması bize aspirinin etki değerlendirmesini daha sağlıklı bir şekilde yapmamızı sağlayacaktı. Hastaların alkol kullanma, kullanıyorsa hangi tür alkölü tercih ettiği ve haftalık tüketimi sorgulanmıştır. HG ile K1 ve K2 arasında fark bulunamadı. Farkın olmaması çalışmamızın sağlamlığı açısından değerlidir.

Beslenme alışkanlıkları ateroembolik ve tromboembolik olaylar ile ilişki olarak bulunmuştur (Aravanis ve ark., 1962). Et ağırlıklı beslenmenin daha yağlı beslenme olarak isimlendirilmesi ve sonucunda görülen hiperlipidemi embolik olayların tetikleyicisi olarak kabul edilmektedir (Mojonnier ve ark., 1980; Jung ve ark., 2016; Weeda ve ark., 2016). Son dönemlerde ise akdeniz diyeti olarak isimlendirilen sebze ağırlıklı beslenmenin embolik olayları engellediği yönünde literatür bulunmaktadır (Tektonidis ve ark., 2015; Turati ve ark., 2015). Çay ve kahve ise içerdiği kafein ve tein nedeniyle beslenme amacıyla değil keyif amacıyla tüketilmektedir (Huxley ve ark., 2009). Kültürlere göre çay ve kahve tüketimi çok değişmektedir ve Türkiye kişi başı çay tüketimi açısından dünyada birinci sıradadır (Nergiz-Ünal ve ark., 2017). Beslenmenin aksine çay ve kahve tüketimi ve embolik olayların arasında sağlam bir korelasyon gösterilememektedir (Hao ve ark., 2015; Van Dongen ve ark., 2017). Çalışma gruplarımızda ise diğer literatürün aksine HG’de K2’ye göre anlamlı şekilde dengeli ve sebze ağırlıklı beslenme izlenmiştir. HG ve K1 arasında ise farklılık bulunmamaktadır. Bu durum bize her ne kadar beslenme düzenlense de bazı bireylerin genetik varyasyonlar nedeniyle embolik olaylara yatkın olduğunu düşündürmektedir. Ve K2 ve HG arasındaki fark, her iki grup da aspirin aldığına göre, genetik

varyasyonlar ve diğer etkenlerden kaynaklıdır. Çay ve kahve tüketimi açısından HG ile K1 ve HG ile K2 arasında fark bulunmamaktadır. Çay ve kahve tüketiminin ve sıklığının HG ile diğer gruplar arasında farklı olmaması genetik çalışmamız açısından benzer gruplarla çalıştığımızı göstermiştir.

İnsan vücudundaki mekanizmalardan her birisi bir diğerini etkiler ve bu nedenle vücutta olan olumsuz bir durum diğer sistemlerde de olumsuzluğa neden olur (Klaassen ve ark., 2015). Çalışma grupları ele alındığı zaman en sık görülen ko-morbid durumlar HT, DM, KAH ve SVO olarak bulunmuştur. Literatürde de en sık ko-morbid hastalıkları bunlardır (Carson ve ark., 1992; Lindblad ve ark., 1993). HG ile K2 karşılaştırıldığında HT, DM ve KAH HG’de daha fazla bulunmaktadır. HG ile kontrol grupları arasında geçirilmiş tromboembolik olay ko-morbiditesi arasında fark bulunmuştur ve en sık K1’de ve en az K2’de görülmektedir. HT ve DM vücudun farklı mekanizmaları ile gelişmektedir ve ikisi de embolik olaylara neden olmaktadır, bizim çalışmamızda da benzer şekilde HG’de daha fazla olduğu izlenmiştir. KAH’nın ise en sık nedeni embolik olaylardır ve HG’de fazla olması anlamlıdır. Tromboembolik olay öyküsünde ise K1’de HG’ye göre daha fazla olması ve HG’de K2’ye göre daha fazla olması ise literatüre ters bir durum olsa bile genetik varyasyonların karşılaştırılmasının yapılacağı çalışmamız için destekleyicidir.

Hiperlipidemi ve kolesterol yüksekliği durumu yarım asırdan fazladır üzerinde çalışılan bir durumdur (Goldstein ve ark., 1973). Hiperlipidemi ve kolesterol yüksekliği aterom plaklarının oluşumu, kandaki akışkanlığın değişmesi ve oksidatif stres gibi nedenler ile tromboembolik olaylara yatkınlığı arttırmaktadır (Lind ve ark., 1993; Alexander, 1995; Fazio ve ark., 2001; Daugherty ve ark., 2006; Zechariah ve ark., 2013). Klinik çalışmalarda ise en sık karşılaşılan sorunlarından birisi hiperlipidemi ve kolesterol yüksekliği parametrelerinin çalışma gruplarındaki farklılığıdır. Bizim çalışmamızda ise HG ile K1 ve HG ile K2 arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Çalışmamızda embolilerin en sık nedeni olarak gösterilen kolesterol yüksekliği ve lipit değerlerindeki yüksekliğin gruplar arasında benzer çıkmasının nedeni olarak aspirin kullanan K2 ve HG’deki yüksek lipit ve kolesterol değerlerine sahip olanların anti-lipit ilaçlar alması olduğunu varsayabiliriz. Özellikle statin grubu

antilipidemik ilaçlar başta miyokard enfarktüsü ve inme olmak üzere embolik olayların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır(Pritchett, 2001; Søyseth ve ark., 2007; Flint ve ark., 2012).

Daşdemir ve ark.larının migren hastalarında yaptıkları çalışmada COX-2 765 C aleli kontrol grubunda % 34,55 oranında bulunmuştur (Daşdemir ve ark., 2013). Ve C alel frekansı ise 0,35'tir. Bu oran çalışmamızdaki orandan fazladır. Coşkunpınar ve ark.larının akciğer kanserli hastalarda yaptıkları COX-2 765 C aleli araştırmasında kontrol grubunun C aleli % 50'dir ve C alel frekansı 0,50 oranında bulunmuştur (Coşkunpınar ve ark., 2011). Çakmakoglu ve ark.larının over kanseri hastalarında ise COX-2 765 C aleli kontrol hastalarında %51,4 oranında bulunmuştur ve alel frekansı ise 0,32 olarak izlenmiştir (Çakmakoglu ve ark., 2011). Gürdol ve ark.larının çalışmasında ise %34,7 oranında COX-2 765 C aleli izlenmiştir ve alel frekansı 0,35 olarak izlenmiştir (Gürdol ve ark., 2012). Çalışmamızın genelinde C alelinin bu kadar düşük çıkmasının nedeni kontrol gruplarında düşük oranda COX-2 765 C aleli varlığı olarak düşünülebilir. Fakat gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de diğer çalışmalara göre COX-2 765 C aleli daha düşük çıkmaktadır. Referans olarak alabileceğimiz COX-2 765 C aleli çalışması ülkemizdeki popülasyonda izlenmemiştir. Bu nedenle yapılan ufak çaptaki çalışmaların kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır.

Kömürcü ve arkadaşlarının 118 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada GPIa/IIa Türk popülasyonunda araştırılmıştır (Okumuş ve ark., 2007). Fakat verilerinde hem GPIa hem de GPIIa birlikte değerlendirilmiştir. Bulgularında GpIa 807 (C-T) polimorfizmini hedefleyen bir veriyi belirtmemiştir. Bunun yerine çalışma gruplarının 807 (C-T) ve 873 (G-A) polimorfizimleri birlikte değerlendirilmiştir ve bu veriler ışığında Türk popülasyonunu Amerika yerlileri, Hispanikler, Afrika-Amerikalılar, Hindu Asyalılar, Koreliler ve Kafkas popülasyonu ile karşılaştırmış ve belirgin fark bulamamıştır. Bu çalışma ile bizim çalışmamızı karşılaştırmak uygun değildir.

Yonal ve arkadaşlarının 2012'de yaptığı 30 trombozu olan ve 30 trombozu olmayan antifosfolipid sendromu olan hasta ve 63 sağlıklı gönüllüyü içeren çalışmasında GPIa 807 (C-T) alel frekansı değişik gruplarda incelenmiş ve kontrol

grubunda % 17,5 olarak izlenmiş ve alel frekansı değerlendirildiğinde 0,17 değeri bulunmuştur (Yonal ve ark., 2012). Bu çalışmada çok sayıda trombüsü olanlarda T alel anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur. Gruplar birleştirildiğinde oran % 23 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda T alel frekansı K1 ve K2’de bulduğumuz veriler Yonal ve ark.larının buldukları aralıktadır ve benzerdir. Fakat çalışmamızda HG’de T alel frekansı % 48,8 ile daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu çalışmada tromboz görülen popülasyonda en yüksek değerler ile karşımıza çıkmaktadır, bu durum hem T alelinin tromboza yatkınlığı ile ilgili literatüre ve aspirin kullanımına rağmen tekrarlayan tromboembolik olayı inceleyen çalışmamızla uyumludur fakat bizim çalışmamızda daha yüksek oranda bulunmuştur. İspanyol bir çalışmada ise GpIIa 807 (C-T) alel frekansı 0,72 ve 0,28 çıkmıştır (Corral ve ark., 1999). Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında belirgin fark bulunamamaktadır.

COX-2 -765 (G-C) polimorfizmi daha önce astım ve değişik kanserler ile ilişkilendirilmiştir (Szczeklik ve ark., 2004; Sitarz ve ark., 2008). Aynı zamanda literatürdeki bazı çalışmalarda COX-2 -765 (G-C) polimorfizminin miyokard enfarktüsü ve iskemik inme için koruyucu bir rol üstlendiği belirtilmiştir (Cipollone ve ark., 2004). Bunun dışında Afrikalı Amerikalılarda bu polimorfizmin iskemik inme için bir risk faktörü olduğu ve miyokard enfarktüsü için koruyucu bir etkiye sahip olmadığını belirten yayınlar da bulunmaktadır (Goodman ve ark., 2008; Kohsaka ve ark., 2008). Finlandiyalı erkeklerde yapılan bir çalışmada ise C alelini taşıyanların koroner plakları daha ilerlemiş durumda olduğu ve ani kardiyak ölüme yatkın oldukları gösterilmiştir (Huuskonen ve ark., 2008). COX-2 -765 (G-C) polimorfizminin klinik etkileri hakkında tartışma devam etse de aspirin direnci açısından yapılan çalışmalarda COX-2 -765 C-C varyantının aspirin direncine yatkınlığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada iskemik inme sonrası aspirin tedavisi verilen hastalarda iyileşme durumu gözlenmiş ve COX-2 -765 C-C varyantının aspirine karşı yanıtızlığı bulunmuştur (Sharma ve ark., 2013). Buna rağmen Çin’de yapılan bir diğer çalışmada laboratuvar aspirin direnci ile COX-2 -765 (G-C) polimorfizmi karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır (Yi ve ark., 2013). Benzer bir popülasyonda yapılmış olan bir diğer çalışmada ise yine laboratuvar direnci ele alınmış ve COX-2 -765 C-C varyantının aspirin direnci ile ilişkili olabileceği ortaya çıkmıştır (Xu ve ark., 2012). Aynı

popülasyonda yapılan bir diğer çalışmada iki polimorfizmin bu durumu daha da güçlendirdiği ortaya çıkmıştır (Xu ve ark., 2012). Her ne kadar laboratuvar ortamında direnç ya da duyarlılıktan bahsedilse de önemli olan durum klinik bir tablo ortaya çıkarıp çıkarmadığıdır. Yaptığımız çalışmada bu nedenle klinik direnç konusu ele alınmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre HG ile K1 ve HG ile K2 arasında anlamlı olarak HG’de daha fazla COX-2 -765 C-C varyantı olduğu gösterilmiştir. Fakat G-C ve C-C açısından fark bulunmamıştır. Bu durum aslında madalyonun iki yüzü olarak nitelendirilebilir, çünkü COX-2 -765 C-C varyantı her ne kadar iskemik inme ve miyokard enfarktüsünden koruma sağladığı gösterilse de bu istenmeyen olayların tedavisi olan aspirin direncine de yatkınlığa neden olmaktadır.

GPIa 807 T-T varyantında plateletlerde daha yüksek reseptör düzeyi olduğu ve bu nedenle hem embolik olaylara hem de aspirin direncine daha yatkın olduğu belirtilmektedir (Cambria-Kiely ve ark., 2002). Bu polimorfizm ile GPIa’nın üretiminin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (Kunicki ve ark., 1997). İtalya’da yapılan bir çalışmada GPIa 807 T-T genotipinin C-C genotipine göre 3,4 kat daha fazla miyokard enfarktüsüne neden olduğu gösterilmiştir (Casorelli ve ark., 2001). Türkiye’de Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada da benzer şekilde GPIa 807 T-T varyantının tromboza yatkınlık oluşturduğu belirtilmiştir (Polat ve ark., 2002). Yüzey reseptörlerindeki bu artış miyokard enfarktüslü İsviçreli hastaların tümünde, Alman hastaların genç olanlarında ve İngiliz hastaların sadece bir kısmında etkili olduğu belirtilmiştir (Kunicki ve ark., 1997; Moshfegh ve ark., 1999; Santoso ve ark., 1999). Çin popülasyonunda aspirin tedavisi verilen hastalarda 7. günde laboratuvar direnci ölçümü sonucunda GPIa 807 T-T varyantının aspirin direncine neden olduğu gösterilmiştir (Su ve ark., 2007). Laboratuvar direnç üzerine miyokard enfarktüslü hastalarda yapılan bir çalışmada ise GPIa 807 (C-T) polimorfizmi etkisiz olarak bulunmuştur (Cuisset ve ark., 2007). Fakat bu durumun sadece laboratuvar ortamında olduğu ve klinik etkinin göz ardı edildiği unutulmamalıdır. Laboratuvar direncinin ele alındığı çalışmaların da çoğunda GPIa 807 T-T varyantının aspirin direncine neden olduğu gösterilmiştir (Angiolillo ve ark., 2005). Bir önceki çalışma gibi dual antiplatelet tedavi olarak nitelendirilen aspirin-klopidogrel ile yapılan çalışmada GPIa 807 T-T varyantının aspirin direncine neden olduğu belirtilmiştir (Angiolillo ve ark.,

2004). Homozigot ve heterozigot T alele sahip kişilerin (C-T ya da T-T) hem embolik olaylara hem de aspirin direncine yatkın olduğu belirtilmiştir (Santoso ve ark., 1999). Bu durum Çin popülasyondaki deneysel çalışmalarla desteklenmiştir (Su ve ark., 2007). Bir çalışmada ise COX 2 -765 (G-C) polimorfizminin etkisiz bulunmasına rağmen GPIa 807 (C-T) polimorfizminin aspirin direnci üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2017). GPIa 807 (C-T) polimorfizmi COX 2 -765 (G-C) polimorfizminden daha kesin bir literatür desteğine sahiptir. Bizim çalışmamızda bu literatür ile uyumlu sonuçlar ortaya çıkmıştır. COX 2 -765 (G-C) polimorfizmin HG ile kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Ve bu durum yalnızca T-T genotipi için değil gruplar arası da gösterilmiştir. Fakat C-T ve T-T birlikte değerlendirildiğinde belirgin bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın en güçlü sonucu ise regresyon analizi ile yapılmış olan risk değerlendirmesidir. GPIa 807 T-T genotipinin varlığı ve COX-2 -765 C-C genotipinin varlığı birbirinden bağımsız etkisi ile değerlendirildiğinde GPIa 807 T-T genotipinin aspirin direnci sonucu olumsuz etki görülme riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,78 kat ($p=0,003$); COX-2 -765 C-C genotipinin ise aspirin direnci sonucu olumsuz etki görülme riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 2,391 kat ($p=0,036$) arttırdığı ortaya çıkarmaktadır. Bu veriler ışığında bu bahsedilen genotiplere sahip bireylerin aspirin direnci sonucu olumsuz bir etki görme ihtimalleri diğer genotiplere sahip bireylere göre iki kattan daha fazla olabilmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aspirin uzun süredir kullanılan antiplatelet ajanların başında yer almaktadır. Fakat mükemmel bir ilaç olmadığı ve bazı bireylerde etkili olmadığı da ortaya çıkması uzun sürmemiştir. Bunun üzerine aspirin direnci terimi ile adlandırılan bu durum hakkında detaylı araştırmalara başlanmıştır ve özellikle genetik çalışmalarla karmaşık olan mekanizma aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Aspirin direncinin üzerine bu kadar çok çalışılmasının esas nedeni aspirin direncine sahip olan bireylerin embolik olaylardan korunmak için aldıkları aspirinin kendilerinde etkisiz olması sonucunda görülen embolik olayların yüksek mortalite ve morbiditeyle son bulmasıdır. Bu tez çalışmasında aspirin direncine neden olan en sık iki polimorfizm aspirin kullanan ve sonrasında embolik olay geçiren kişiler ile sağlıklı bireyler ve aspirin kullanan ve sonrasında embolik olay geçirmemiş kişiler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada aspirin direnci olarak nitelendirilen durum sadece laboratuvar testleri ile gösterilen laboratuvar aspirin direnci olmamış klinik bir bulgu veren daha değerli fakat ölçülmesi daha zor olan klinik aspirin direnci ele alınmıştır

Yaptığımız çalışma sonucunda GPIa 807 T-T genotipinin varlığı ve COX-2 -765 C-C genotipinin varlığının aspirin direncine klinik olarak neden olduğu ve GPIa 807 T-T genotipinin aspirin direnci sonucu olumsuz etki riskini 1,78 kat, COX-2 -765 C-C genotipinin ise 2,391 kat arttırdığı ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışma ile hastaların her ne kadar zor ve pahalı olsa da genotipik durumlarının belirlenmesi ve GPIa 807 T-T ve COX-2 -765 C-C genotipinin varlığında alternatif antiplatelet ajanların kullanılması önemlidir. Ne kadar zor görülürse görülsün bireysel tedaviye doğru gelişen günümüz ilaç kullanımında genetik bilimi en önemli basamaklardan birisi olacaktır ve aspirin gibi sık ve önemli hastalıklarda kullanılan ilacın seçiminde GPIa 807 T-T ve COX-2 -765 C-C genotip varlığı önemli bir rol oynama potansiyeline sahiptir.

Hekimlerin her gün rutin olarak karşılaştıkları ve hastalar açısından yüksek mortalite ve morbiditeye neden olduğu için korkulan olayların başında miyokard enfarktüsü, iskemik inme, pulmoner emboli, mezenter iskemi, derin ven trombozu ve diğer embolik olaylar gelmektedir. Sağlık personeline karşı açılan davalar incelendiğinde gebelik ve travma ilişkili davalardan sonra kronik hastalıklar ve tedavileri ile ilgili davalar dikkati çekmektedir. Embolik olay geçiren hastalar her an risk altında olduğu için kronik hasta grubundadır. Malpraktis davaları ve sağlık personeline karşı şikayetler özelinde ‘verilen tedavinin işe yaramaması’ şeklinde şikayetler başı çekmektedir. Yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olan hastalıklarda kilit ilaçların etkisiz kalması sonucu hekimler yüksek tazminat davaları ile karşı karşıya kalmaktadır. Yaptığımız çalışma ile embolik olaylarda hem tedavi hem de profilaktik olarak kullanılan aspirinin genetik olarak bazı hastalarda etkisiz kaldığı gösterilmiştir ve malpraktis davalarında ya da şikayetlerde aydınlatıcı rol üstleneceği tarafımızca düşünülmektedir.

ÖZET

Aspirin Kullanırken Aterotrombotik Olay Geçiren Hastalarda Genetik Polimorfizmin Rolünün Araştırılması

Embolik olaylar hekimlerin her gün karşılaştığı hastalıkların başında gelmektedir. Embolik hastalıklar yüksek mortalite ve morbidite ile seyrettikleri için tedavileri hem önceliklidir hem de önemlidir. Aspirin yüzyıllık bir geçmişi ile embolik olayların hem tedavisi hem de engellenmesi için kullanılan güvenli bir ilaçtır. Fakat, emboli oluşumunu engellemek için düzenli kullanılmasına rağmen bazı direnç mekanizmaları ile etkisiz kalabilmektedir. Bu tür durumlarda sağlık personeline karşı şikayetler ve malpraktis davaları sık karşılaşılan durumlardır. Böylece bazı bireylerde görülen aspirin direnç mekanizmasında genetik farklılıkların oynadığı rol sorunun anlaşılmasında önem kazanmıştır. Genetik direnç ile ilgili yapılan çalışmaların artması hem teknolojik ilerleme ile daha kolay yapılmasından hem de bireysel farklılıklar nedeniyle kullanılan ilaçların her bireyde farklı etki göstermesinden kaynaklıdır. Bu çalışma ile aspirinin etki yolağında bulunan iki farklı nokta olan COX-2 ve GPIa'yı kodlayan genlerdeki farklılıklar incelenerek aspirinin direnç mekanizmasının genetik basamağı araştırılmıştır. Çalışma aspirin kullanmayan sağlıklı gönüllüler yani kontrol 1 grubu, aspirin etkisi altında olup embolik olay geçirmeyenler yani kontrol 2 grubu ve aspirin etkisi altında embolik olay geçirenler yani hasta grubu olarak üç gruba planlanmıştır. Bu gruplara sırası ile 41,51 ve 41 bireyden oluşmuştur. Hasta grupta yer alan bireylerin hepsinde embolik olaylar altın standart testler (peruktan koroner anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, doppler ultrasonografi, kontrastlı toraks ya da abdomen bilgisayarlı tomografi) ile tanı almıştır. Kontrol grupta yer alan bireyler ise embolik olaylar fizik muayene, belirti ve bulgular ile dışlanmıştır. GpPIa 807 (C-T) ve COX-2 765 (G-C) polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon parçacık uzunluk polimorfizmi analizi ile çalışma gruplarımızdaki kişilerin genotipleri aydınlatılmıştır. Yaptığımız çalışma sonucunda GPIa 807 T-T genotipinin varlığı ve COX-2 -765 C-C genotipinin varlığının aspirin direncine klinik olarak neden olduğu ve GPIa 807 T-T genotipinin aspirin direnci sonucu olumsuz etki riskini 1,78 kat ($p=0,003$), COX-2 -765 C-C genotipinin ise 2,391 kat ($p=0,036$) arttırdığı bulunmuştur. Bu nedenle varyant genotiplere sahip olan kişilerde emboli önlenmesi tedavisinde aspirin yerine diğer antiplatelet ya da antiagregan ilaçların tercih edilmesi gerektiği göz önüne alınmalıdır. Aspirin yerine diğer ajanların kullanılması hem embolik hastalıkların mortalite ve morbiditesinin azalmasını hem de sağlık personeline karşı yapılan şikayet ve açılan davaların azalmasını sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Aspirin, Direnç, Genetik, Polimorfizm, COX-2 -765G>C, GPIa C807T

SUMMARY

The Role of Genetic Polymorphism in Atherothrombotic Events of Patients under Aspirin Treatment

Embolic events are one of the leading causes of illnesses that physicians meet every day. Because embolic diseases are characterized by high mortality and morbidity, their treatments are both prioritized and important. Aspirin is a safe medication used to treat and prevent embolic events with a century-old history. However, it can be ineffective in presence of some resistance mechanisms, even when it is used regularly to prevent emboli formation. Complaints and malpractice cases against health care professionals are frequently encountered in such cases. Thus, the importance of understanding the role of genetic differences in the aspirin resistance mechanism seen in some individuals has gained importance. The increase in the studies done on genetic resistance is due to both technological advancement and to the fact that the drugs used for same illness have different effects on each individual because of genetic difference. In this study, genetic basis of the resistance mechanism of aspirin was investigated by examining the differences in the genes encoding COX-2 and GPIa, which are two different points in the therapeutic pathway of aspirin. The study was planned with three groups: first group consisted of healthy volunteers who did not use aspirin (control group 1), second group consisted of patients who did not experience embolic events under the influence of aspirin (control group 2) and third group consisted of patients who underwent embolic events under the influence of aspirin (patient group). These groups consisted of 41, 51 and 41 individuals, respectively. In all patients in the patient group, embolic events were diagnosed by gold standard tests (percutaneous coronary angiography, magnetic resonance imaging, doppler ultrasonography, contrast-enhanced thoracic or abdominal computed tomography). In the control group, the embolic events were excluded by physical examination, signs and symptoms. The genotypes of the subjects in our study groups were elucidated by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis of GpIa 807 (C-T) and COX-2 765 (G-C) polymorphisms. We conclude that the presence of the GPIa 807 T-T genotype and the presence of the genotype COX-2 -765 C-C clinically cause aspirin resistance in our study and that the negative effect of aspirin resistance on the GPIa 807 T-T genotype was 1.78 fold ($p = 0.003$), COX-2 -765 C-C and the genotype increased by 2,391 fold ($p = 0.036$). For this reason, we suggest other antiplatelet or antiaggregant drugs should be considered instead of aspirin for the prevention of embolism in people with variant genotypes. The use of other agents instead of aspirin will reduce the mortality and morbidity of embolic diseases as well as the complaints and dispositions against physicians.

Key Words: Aspirin, Resistance, Genetics, Polymorphism, COX-2 -765G> C, GPIa C807T

KAYNAKLAR

- ACOSTA S. (2010). *Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications*. Paper presented at the Seminars in vascular surgery. Semin Vasc Surg. 2010 Mar;23(1):4-8. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2009.12.001.
- ALEXANDER RW. (1995). Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension*, 25(2), 155-161.
- ANDERSEN K, HURLEN M, ARNESEN H, SELJEFLOT I. (2002). Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thrombosis research*, 108(1), 37-42.
- ANDRIOLI G, MINUZ P, SOLERO P, PINCELLI S, ORTOLANI R, LUSSIGNOLI S, BELLAVITE P. (2000). Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A2 in subjects with PIA2 polymorphism of $\beta 3$ subunit (glycoprotein IIIa). *British journal of haematology*, 110(4), 911-918.
- ANGIOLILLO DJ, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E, RAMÍREZ C, CAVALLARI U, TRABETTI E, SABATÉ M, JIMENEZ-QUEVEDO P, HERNÁNDEZ R, MORENO R. (2005). Variability in platelet aggregation following sustained aspirin and clopidogrel treatment in patients with coronary heart disease and influence of the 807 C/T polymorphism of the glycoprotein Ia gene. *American Journal of Cardiology*, 96(8), 1095-1099.
- ANGIOLILLO DJ, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E, RAMÍREZ C, ESCANED J, MORENO R, HERNÁNDEZ-ANTOLIN R, SABATÉ M, TRABETTI E, PIGNATTI PF. (2004). 807 C/T Polymorphism of the glycoprotein Ia gene and pharmacogenetic modulation of platelet response to dual antiplatelet treatment. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 15(5), 427-433.
- ANTMAN EM, COHEN M, BERNINK PJ, MCCABE CH, HORACEK T, PAPUCHIS G, MAUTNER B, CORBALAN R, RADLEY D, BRAUNWALD E. (2000). The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*, 284(7), 835-842.
- APPLE FS. (1999). Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clinica Chimica Acta*, 284(2), 151-159.

- ARAVANIS C, MICHAELIDES G. (1962). Cardiovascular diseases in Greece. *American Journal of Cardiology*, **10**(3), 349-361. ARIËNS RA, DE LANGE M, SNIEDER H, BOOTHBY M, SPECTOR TD, GRANT PJ. (2002). Activation markers of coagulation and fibrinolysis in twins: heritability of the prethrombotic state. *The lancet*, **359**(9307), 667-671.
- ARSEVEN O, MÜSELLİM B, OĞUZÜLGEN İK, OKUMUŞ NG, ÖNGEN G. (2015). *Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu*. . İstanbul: Ada Ofset Matbaa.
- ARSEVEN O, SEVİNÇ C, ALATAŞ F. (2009). Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, **10**, 1-47.
- ATS, American Trialists'collaboration.(2002). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*, **324**(7329), 71-86.
- AUNE D, SCHLESINGER S, NORAT T, RIBOLI E. (2018). *Tobacco smoking and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*: European Journal of Epidemiology. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0351-y>. Springer.
- AYDIN M, ÇAKMAK HA, KARAGÖZ A, CAN G. (2013). TEKHARF 2012: Türk Kardiyo Derg Ars. 2013; **41**(5): 373-378 | DOI: 10.5543/tkda.2013.15853.
- BALES RF. (1946). Cultural differences in rates of alcoholism. *Quarterly journal of Studies on Alcohol*. , **6**, 480-499.
- BATELLIER J, KIENY R. (1990). Superior mesenteric artery embolism: eighty-two cases. *Annals of vascular surgery*, **4**(2), 112-116.
- BELLIS M. (2011). History of aspirin. Erişim Adresi: [<https://www.thoughtco.com/history-of-aspirin-4072562>]. Erişim Tarihi: 17.05.2018.
- BHATT DL, TOPOL EJ. (2003). Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **2**(1), 15-28.
- BHATT DL. (2004). Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *Journal of the American College of Cardiology*, **43**(6), 1127-1129.

- BOUSSER M, ESCHWEGE E, HAGUENAU M, LEFAUCCONNIER J, THIBULT N, TOUBOUL D, TOUBOUL P. (1983). " AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke*, **14**(1), 5-14.
- BOYDAK B. (2001). Akut miyokard infarktüsü ve anstabil angina pectoris. *Sted*, **10**, 378-381.
- BROWN P. (1996). The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020, summary. Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank Distributed by Harvard University Press **20-41**.
- BURCH JW, STANFORD N, MAJERUS PW. (1978). Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *Journal of Clinical Investigation*, **61**(2), 314.
- BURKE AP, VIRMANI R. (2007). Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Medical Clinics of North America*, **91**(4), 553-572.
- CAI Q, MEHTA N, SGARBOSSA EB, PINSKI SL, WAGNER GS, CALIFF RM, BARBAGELATA A. (2013). The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: from falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time? *American heart journal*, **166**(3), 409-413.
- CAMBRIA-KIELY JA, GANDHI PJ. (2002). Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, **14**(1), 51-58.
- CAMPBELL C, STEINHUBL S. (2005). Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **3**(4), 665-669.
- CANSEVER T. (2005) Sağlık Bakanlığı. İskemik inmede risk faktörleri ve TOAST sınıflaması. Erişim Adresi: [http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/noroloji/dr_cansever_turgut.pdf]. Erişim Tarihi: 17.05.2018.
- CAPONE ML, SCIULLI MG, TACCONELLI S, GRANA M, RICCIOTTI E, RENDA G, DI GREGORIO P, MERCIARO G, PATRIGNANI P. (2005). Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, **45**(8), 1295-1301.

- CARNEY RM, FREEDLAND KE, EISEN SA, RICH MW, SKALA JA, JAFFE AS. (1998). Adherence to a prophylactic medication regimen in patients with symptomatic versus asymptomatic ischemic heart disease. *Behavioral Medicine*, **24**(1), 35-39.
- CARSON JL, KELLEY MA, DUFF A, WEG JG, FULKERSON WJ, PALEVSKY HI, SCHWARTZ JS, THOMPSON BT, POPOVICH JR J, HOBBS TE. (1992). The clinical course of pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, **326**(19), 1240-1245.
- CASORELLI I, DE STEFANO V, LEONE AM, CHIUSOLO P, BURZOTTA F, PACIARONI K, ROSSI E, ANDREOTTI F, LEONE G, MASERI A. (2001). The C807T/G873A polymorphism in the platelet glycoprotein Ia gene and the risk of acute coronary syndrome in the Italian population. *British journal of haematology*, **114**(1), 150-154.
- CATELLA-LAWSON F, REILLY MP, KAPOOR SC, CUCCHIARA AJ, DEMARCO S, TOURNIER B, VYAS SN, FITZGERALD GA. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *New England Journal of Medicine*, **345**(25), 1809-1817.
- CATTANEO M. (2004). Aspirin and clopidogrel efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, **24**(11), 1980-1987.
- CERLETTI C, DELL'ELBA G, MANARINI S, PECCE R, DI CASTELNUOVO A, SCORPIGLIONE N, FELIZIANI V, DE GAETANO G. (2003). Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between two low dosages of aspirin may affect therapeutic outcomes. *Clinical pharmacokinetics*, **42**(12), 1059-1070.
- CHAMBERS JC, EDA S, BASSETT P, KARIM Y, THOMPSON SG, GALLIMORE JR, PEPYS MB, KOONER JS. (2001). C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation*, **104**(2), 145-150.
- CHEN W-H, LEE P-Y, NG W, TSE H-F, LAU C-P. (2004). Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *Journal of the American College of Cardiology*, **43**(6), 1122-1126.
- CIPOLLONE F, CIABATTONI G, PATRIGNANI P, PASQUALE M, DI GREGORIO D, BUCCIARELLI T, DAVI G, CUCCURULLO F, PATRONO C. (2000). Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation*, **102**(9), 1007-1013.

- CIPOLLONE F, TONIATO E, MARTINOTTI S, FAZIA M, IEZZI A, CUCCURULLO C, PINI B, URSI S, VITULLO G, AVERNA M. (2004). A polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene as an inherited protective factor against myocardial infarction and stroke. *Jama*, **291**(18), 2221-2228.
- CLARK R, GALLANT T. (1984). Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. *American journal of roentgenology*, **142**(3), 555-562.
- COGO A, LENSING AW, KOOPMAN MM, PIOVELLA F, SIRAGUSA S, WELLS PS, VILLALTA S, BÜLLER HR, TURPIE AG, PRANDONI P. (1998). Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Bmj*, **316**(7124), 17-20.
- CORRAL J, GONZALEZ-CONEJERO R, RIVERA J, ORTUNO F, APARICIO P, VICENTE V. (1999). Role of the 807 C/T polymorphism of the $\alpha 2$ gene in platelet GP Ia collagen receptor expression and function. *Thrombosis and haemostasis*, **82**(06), 951-956.
- COŞKUNPINAR E, ERALTAN IY, TURNA A, AGACHAN B. (2011). Cyclooxygenase-2 gene and lung carcinoma risk. *Medical Oncology*, **28**(4), 1436-1440.
- CUISSET T, FRERE C, QUILICI J, MORANGE P-E, SAUT N, ROMERO-BARRA M, CAMOIN L, LAMBERT M, JUHAN-VAGUE I, BONNET J-L. (2007). Lack of association between the 807 C/T polymorphism of glycoprotein Ia gene and post-treatment platelet reactivity after aspirin and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *Thrombosis and haemostasis*, **98**(02), 212-217.
- ÇAKMAKOĞLU BA, ATTAR R, KAHRAMAN OT, DALAN AB, IYIBOZKURT AC, KARATEKE A, ATTAR E. (2011). Cyclooxygenase-2 gene and epithelial ovarian carcinoma risk. *Molecular biology reports*, **38**(5), 3481-3486.
- DASDEMIR S, CETINKAYA Y, GENCER M, OZKOK E, AYDIN M, ÇAKMAKOĞLU B. (2013). Cox-2 gene variants in migraine. *Gene*, **518**(2), 292-295.
- DAUGHERTY A, RATERI DL. (2006). Hyperlipidemia-induced atherosclerosis. *A handbook of mouse models of cardiovascular disease*. Wiley, Chichester, 53-66.
- DENTALI F, MANFREDINI R, AGENO W. (2009). Seasonal variability of venous thromboembolism. *Current opinion in pulmonary medicine*, **15**(5), 403-407.

- DI NISIO M, VAN ES N, BÜLLER HR. (2016). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The lancet*, **388**(10063), 3060-3073.
- DIPPEL DW, VAN KOOTEN F, LEEBEEK FW, VAN VLIET HH, MEHICEVIC A, LI SS, KOUDSTAAL PJ. (2004). What is the lowest dose of aspirin for maximum suppression of in vivo thromboxane production after a transient ischemic attack or ischemic stroke? *Cerebrovascular Diseases*, **17**(4), 296-302.
- DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü, Control Rfit. (2008). *WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package*: World Health Organization. [Http://www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/]. Erişim Tarihi: 17.05.2018.
- DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü, Unit Whomosa. (2014). *Global status report on alcohol and health, 2014*: World Health Organization. Erişim Adresi: [http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/]. Erişim Tarihi: 17.05.2018.
- EIKELBOOM JW, HANKEY GJ. (2004). Failure of Aspirin to Prevent Atherothrombosis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **4**(1), 57-67.
- EIKELBOOM JW, HIRSH J, WEITZ JL, JOHNSTON M, YI Q, YUSUF S. (2002). Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, **105**(14), 1650-1655.
- ELDRUP-JORGENSEN J, HAWKINS RE, BREDENBERG CE. (1997). Abdominal vascular catastrophes. *Surgical Clinics of North America*, **77**(6), 1305-1320.
- ERIKSSON M, ASPLUND K, GLADER E-L, NORRVING B, STEGMAYR B, TERÉNT A, ÅSBERG KH, WESTER P-O. (2004). Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a national survey. *Stroke*, **35**(4), 936-941.
- FAZIO S, LINTON M. (2001). Mouse models of hyperlipidemia and atherosclerosis. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, **6**, D515-525.
- FITZGERALD GA, OATES JA, HAWIGER J, MAAS RL, ROBERTS 2ND L, LAWSON J, BRASH A. (1983). Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *Journal of Clinical Investigation*, **71**(3), 676.

- FLINT AC, KAMEL H, NAVI BB, RAO VA, FAIGELES BS, CONELL C, KLINGMAN JG, SIDNEY S, HILLS NK, SOREL M. (2012). Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*, **43**(1), 147-154.
- FLYNN M, MCNEIL D, MALOFF B, MUTASINGWA D, WU M, FORD C, TOUGH S. (2006). Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations. *Obesity reviews*, **7**(s1), 7-66.
- FRANCO RF, REITSMA PH. (2001). Genetic risk factors of venous thrombosis. *Human genetics*, **109**(4), 369-384.
- FUSTER V, SWEENEY JM. (2011). Aspirin a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*, **123**(7), 768-778.
- GILL JS, ZEZULKA AV, SHIPLEY MJ, GILL SK, BEEVERS DG. (1986). Stroke and alcohol consumption. *New England Journal of Medicine*, **315**(17), 1041-1046.
- GOHIL R, PECK G, SHARMA P. (2009). The genetics of venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, **101**(02), 360-370.
- GOLDSTEIN JL, SCHROTT HG, HAZZARD WR, BIERMAN EL, MOTULSKY AG. (1973). Hyperlipidemia in coronary heart disease II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *The Journal of clinical investigation*, **52**(7), 1544-1568.
- GOODMAN T, FERRO A, SHARMA P. (2008). Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, **66**(2), 222-232.
- GROTEMEYER K-H, SCHARAFINSKI H-W, HUSSTEDT I-W. (1993). Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thrombosis research*, **71**(5), 397-403.
- GRUNDMANN K, JASCHONEK K, KLEINE B, DICHGANS J, TOPKA H. (2003). Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *Journal of neurology*, **250**(1), 63-66.

- GUM PA, KOTTKE-MARCHANT K, POGGIO ED, GURM H, WELSH PA, BROOKS L, SAPP SK, TOPOL EJ. (2001). Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, **88**(3), 230-235.
- GUM PA, KOTTKE-MARCHANT K, WELSH PA, WHITE J, TOPOL EJ. (2003). A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **41**(6), 961-965.
- GURBEL PA, BLIDEN KP, HIATT BL, O'CONNOR CM. (2003). Clopidogrel for coronary stenting response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*, **107**(23), 2908-2913.
- GURDOL F, CAKMAKOGLU B, DASDEMIR S, ISBILEN E, BEKPINAR S, ISBIR T. (2012). – 765 G→C and– 1195 A→G Promoter Variants of the Cyclooxygenase-2 Gene Decrease the Risk for Preeclampsia. *Genetic testing and molecular biomarkers*, **16**(5), 435-438.
- HALUSHKA MK, WALKER LP, HALUSHKA PV. (2003). Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **73**(1), 122-130.
- HAN J-Y, MIURA S, AKIBA Y, HIGUCHI H, KATO S, SUZUKI H, YOKOYAMA H, ISHII H. (2001). Chronic ethanol consumption exacerbates microcirculatory damage in rat mesentery after reperfusion. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **280**(5), G939-G948.
- HANKEY GJ, EIKELBOOM JW. (2006). Aspirin resistance. *The lancet*, **367**(9510), 606-617.
- HAO G, LI W, TEO K, WANG X, YANG J, WANG Y, LIU L, YUSUF S. (2015). Influence of tea consumption on acute myocardial infarction in China population: the INTERHEART China study. *Angiology*, **66**(3), 265-270.
- HARADA K, HARADA Y, TOYONO M. (2017). The QT Interval During Early Infancy Lengthens by Environmental Tobacco Smoke Exposure: Am Heart Assoc. November 14, 2017, Volume **136**, Issue Suppl 1. Abstract 14054.
- HARRISON P. (2000). Progress in the assessment of platelet function. *British journal of haematology*, **111**(3), 733-744.

- HART RG, LEONARD AD, TALBERT RL, PEARCE LA, CORNELL E, BOVILL E, FEINBERG WM. (2003). Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **23**(5), 579-584.
- HEIT JA, SILVERSTEIN MD, MOHR DN, PETTERSON TM, O'FALLON WM, MELTON LJ. (1999). Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Archives of internal medicine*, **159**(5), 445-453.
- HELGASON CM, BOLIN KM, HOFF JA, WINKLER SR, MANGAT A, TORTORICE KL, BRACE LD. (1994). Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke*, **25**(12), 2331-2336.
- HINES LM, STAMPFER MJ, MA J, GAZIANO JM, RIDKER PM, HANKINSON SE, SACKS F, RIMM EB, HUNTER DJ. (2001). Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, **344**(8), 549-555.
- HOLST AG, JENSEN G, PRESCOTT E. (2010). Risk factors for venous thromboembolism results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*, **121**(17), 1896-1903.
- HOWARD TJ, PLASKON LA, WIEBKE EA, WILCOX MG, MADURA JA. (1996). Nonocclusive mesenteric ischemia remains a diagnostic dilemma. *The American journal of surgery*, **171**(4), 405-408.
- HUBERT HB, FEINLEIB M, MCNAMARA PM, CASTELLI WP. (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, **67**(5), 968-977.
- HURLEY SF. (2005). Short-term impact of smoking cessation on myocardial infarction and stroke hospitalisations and costs in Australia. *Medical Journal of Australia*, **183**(1), 13-17.
- HUUSKONEN KH, KUNNAS TA, TANNER MM, MIKKELSSON J, ILVESKOSKI E, KARHUNEN PJ, NIKKARI ST. (2008). COX-2 gene promoter polymorphism and coronary artery disease in middle-aged men: the Helsinki sudden death study. *Mediators of inflammation*, **2008**.

- HUXLEY R, LEE CMY, BARZI F, TIMMERMEISTER L, CZERNICHOW S, PERKOVIC V, GROBBEE DE, BATTY D, WOODWARD M. (2009). Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Archives of internal medicine*, **169**(22), 2053-2063.
- HYLEK EM, SKATES SJ, SHEEHAN MA, SINGER DE. (1996). An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, **335**(8), 540-546.
- IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, ANTUNES MJ, BUCCIARELLI-DUCCI C, BUENO H, CAFORIO AL, CREA F, GOUDEVENOS JA, HALVORSEN S. (2017). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, **39**(2), 119-177.
- JANG MJ, KIM H-J, BANG S-M, LEE J-O, YHIM H-Y, KIM Y-K, KIM Y-K, CHOI W-I, LEE E-Y, KIM I-H. (2012). Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: a report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thrombosis research*, **130**(4), e199-e202.
- JEFFERSON BK, FOSTER JH, MCCARTHY JJ, GINSBURG G, PARKER A, KOTTKE-MARCHANT K, TOPOL EJ. (2005). Aspirin resistance and a single gene. *The American journal of cardiology*, **95**(6), 805-808.
- JOHANSSON M, JOHANSSON L, LIND M. (2014). Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): a population-based study. *Thrombosis journal*, **12**(1), 1.
- JOHN U, HANKE M. (2015). Liver cirrhosis mortality, alcohol consumption and tobacco consumption over a 62 year period in a high alcohol consumption country: a trend analysis. *BMC research notes*, **8**(1), 822.
- JUNG H, CHUNG K. (2016). Knowledge-based dietary nutrition recommendation for obese management. *Information Technology and Management*, **17**(1), 29-42.
- KALEYA R, SAMMARTANO R, BOLEY SJ. (1992). Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. *Surgical Clinics of North America*, **72**(1), 157-182.

- KARIM S, HABIB A, LÉVY-TOLEDANO S, MACLOUF J. (1996). Cyclooxygenases-1 and- 2 of Endothelial Cells Utilize Exogenous or Endogenous Arachidonic Acid for Transcellular Production of Thromboxane. *Journal of Biological Chemistry*, **271**(20), 12042-12048.
- KAUFMAN SL, HARRINGTON DP, SIEGELMAN SS. (1977). Superior Mesenteric Artery Embolization: An Angiographic Emergency 1. *Radiology*, **124**(3), 625-630.
- KAUR J, LAMB MM, OGDEN CL. (2015). The association between food insecurity and obesity in children—The National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **115**(5), 751-758.
- KAWASAKI T, OZEKI Y, IGAWA T, KAMBAYASHI J-I. (2000). Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke*, **31**(3), 591-595.
- KIMURA K, MINEMATSU K, KAZUI S, YAMAGUCHI T. (2005). Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovascular diseases*, **19**(3), 171-178.
- KLAASSEN CD, WATKINS JB. (2015). *Casarett & Doull's essentials of toxicology*: McGraw Hill Professional. Üçüncü baskı. Hedef Organ Toksisitesi, Bölüm 4.
- KLOVAITE J, BENN M, NORDESTGAARD BG. (2015). Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. *Journal of internal medicine*, **277**(5), 573-584.
- KOHSAKA S, VOLCIK KA, FOLSOM AR, WU KK, BALLANTYNE CM, WILLERSON JT, BOERWINKLE E. (2008). Increased risk of incident stroke associated with the cyclooxygenase 2 (COX-2) G- 765C polymorphism in African-Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis*, **196**(2), 926-930.
- KUNICKI TJ, KRITZIK M, ANNIS DS, NUGENT DJ. (1997). Hereditary variation in platelet integrin $\alpha 2\beta 1$ density is associated with two silent polymorphisms in the $\alpha 2$ gene coding sequence. *Blood*, **89**(6), 1939-1943.
- KUTLUTÜRK F, ÖZTÜRK B, YILDIRIM B, ÖZUĞURLU F, ÇETİN İ, ETİKAN İ, SAZLIDERE H, TETİKÇOK R, AKBAŞ A. (2011). Obezite prevalansı ve metabolik risk faktörleri ile ilişkisi: Tokat ili prevalans çalışması. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, **31**(1), 156-163.

- KÜLTÜR SOY H. (2001). Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. *Argos Matbaacılık*, 4-29.
- LAVIE CJ, MILANI RV, VENTURA HO. (2009). Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology*, **53**(21), 1925-1932.
- LAW MR, MORRIS J, WALD NJ. (1997). Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Bmj*, **315**(7114), 973-980.
- LEE HS, CROSS S, JENNINGS K, RAWLES J. (1993). Patients with suspected myocardial infarction who present with ST depression. *The Lancet*, **342**(8881), 1204-1207.
- LEONG DP, SMYTH A, TEO KK, MCKEE M, RANGARAJAN S, PAIS P, LIU L, ANAND SS, YUSUF S. (2014). Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation*, CIRCULATIONAHA. **113**.007627.
- LIANG H, WANG J, XIAO H, WANG D, WEI W, QIAO Y, BOFFETTA P. (2010). Estimation of cancer incidence and mortality attributable to alcohol drinking in China. *BMC Public Health*, **10**(1), 730.
- LIGHTWOOD JM, GLANTZ SA. (1997). Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation*, **96**(4), 1089-1096.
- LIGHTWOOD JM. (2003). The economics of smoking and cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*, **46**(1), 39-78.
- LIND L, LITHELL H. (1993). Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hyperlipidemia, and hyperinsulinemia. *American heart journal*, **125**(5), 1494-1497.
- LINDBLAD U, RÅSTAM L, RANSTAM J, PETERSON M. (1993). Validity of register data on acute myocardial infarction and acute stroke: the Skaraborg Hypertension Project. *Scandinavian journal of social medicine*, **21**(1), 3-9.

- LOUD PA, KATZ DS, BRUCE DA, KLIPPENSTEIN DL, GROSSMAN ZD. (2001). Deep Venous Thrombosis with Suspected Pulmonary Embolism: Detection with Combined CT Venography and Pulmonary Angiography 1. *Radiology*, **219**(2), 498-502.
- MACCHI L, CHRISTIAENS L, BRABANT S, SOREL N, ALLAL J, MAUCO G, BRIZARD A. (2002). Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thrombosis research*, **107**(1), 45-49.
- MACCHI L, CHRISTIAENS L, BRABANT S, SOREL N, RAGOT S, ALLAL J, MAUCO G, BRIZARD A. (2003). Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PLA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ib α) polymorphisms. *Journal of the American College of Cardiology*, **42**(6), 1115-1119.
- MACDONALD T, WEI L. (2003). Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *The Lancet*, **361**(9357), 573-574.
- MACKAY J, MENSAH GA, MENDIS S, GREENLUND K. (2004). *The atlas of heart disease and stroke*: World Health Organization.
- MACLOUF J, FOLCO G, PATRONO C. (1998). Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease. *Thrombosis and haemostasis*, **79**(4), 691-705.
- MALININ AI, ATAR D, CALLAHAN KP, MCKENZIE ME, SEREBRUANY VL. (2003). Effect of a single dose aspirin on platelets in humans with multiple risk factors for coronary artery disease. *European journal of pharmacology*, **462**(1), 139-143.
- MALININ AI, SPERGLING M, MUHLESTEIN B, STEINHUBL S, SEREBRUANY V. (2004). Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer. *Blood coagulation & fibrinolysis*, **15**(4), 295-301.
- MATETZKY S, SHENKMAN B, GUETTA V, SHECHTER M, BEINART R, GOLDENBERG I, NOVIKOV I, PRES H, SAVION N, VARON D. (2004). Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, **109**(25), 3171-3175.
- MCNICOL A, ISRAELS SJ. (2003). Platelets and anti-platelet therapy. *Journal of pharmacological sciences*, **93**(4), 381-396.

- MEHTA J, MEHTA P, BURGER C, PEPINE C. (1978). Platelet aggregation studies in coronary artery disease: past 4. Effect of aspirin. *Atherosclerosis*, **31**(2), 169-175.
- MICHELSON AD, FURMAN MI, GOLDSCHMIDT-CLERMONT P, MASCELLI MA, HENDRIX C, COLEMAN L, HAMLINGTON J, BARNARD MR, KICKLER T, CHRISTIE DJ. (2000). Platelet GP IIIa PlA polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation*, **101**(9), 1013-1018.
- MICHELSON AD. (2004). Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation*, **110**(19), e489-e493.
- MINER J, HOFFHINES A. (2007). The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Texas Heart Institute Journal*, **34**(2), 179.
- MOJONNIER M, HALL Y, BERKSON D, ROBINSON E, WETHERS B, PANNBACHER B, MOSS D, PARDO E, STAMLER J, SHEKELLE R. (1980). Experience in changing food habits of hyperlipidemic men and women. *Journal of the American Dietetic Association*, **77**(2), 140-148.
- MORENO-BLACK G, STOCKARD J. (2018). Salad bar selection patterns of elementary school children. *Appetite*, **120**, 136-144.
- MORROW JD, FREI B, LONGMIRE AW, GAZIANO JM, LYNCH SM, SHYR Y, STRAUSS WE, OATES JA, ROBERTS LJ. (1995). Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers—smoking as a cause of oxidative damage. *New England Journal of Medicine*, **332**(18), 1198-1203.
- MOSHFEGH K, WUILLEMIN WA, REDONDO M, LÄMMLE B, BEER JH, LIECHTI-GALLATI S, MEYER BJ. (1999). Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/Ia receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study. *The lancet*, **353**(9150), 351-354.
- MOYSIDIS T, KRÖGER K, MOERCHEL C, SANTOSA F, GRÖCHENIG E. (2010). Pulmonary embolism in young males and females in Germany: data from the Federal Statistical Office. *Blood coagulation & fibrinolysis*, **21**(6), 511-515.

- MUELLER MR, SALAT A, STANGL P, MURABITO M, PULAKI S, BOEHM D, KOPPENSTEINER R, ERGUN E, MITTLBOECK M, SCHREINER W. (1997). Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thrombosis and haemostasis*, **78**(3), 1003-1007.
- MUNAF0 MR, FLINT J. (2004). Meta-analysis of genetic association studies. *TRENDS in Genetics*, **20**(9), 439-444.
- NEEDS CJ, BROOKS PM. (1985). Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clinical pharmacokinetics*, **10**(2), 164-177.
- NERGİZ-UNAL R, AKAL YILDIZ E, SAMUR G, BESLER HT, RAKICIOĞLU N. (2017). Trends in fluid consumption and beverage choices among adults reveal preferences for ayran and black tea in central Turkey. *Nutrition & Dietetics*, **74**(1), 74-81.
- NISSEN SE. (2012). Cox-2 inhibitors and cardiovascular disease: considerable heat, but not much light: Oxford University Press. *European Heart Journal*, Volume 33, Issue 21, 1 November 2012, Pages **2631**–2633, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs147>.
- NORGAZ T, HOBİKOĞLU G, AKSU H, ESEN A, GÜL M, ÖZER HO, EKSIK A, NARIN A. (2005). ST yükselmeli akut miyokard infarktüsünde hastane öncesi gecikme süresi ile klinik, demografik ve sosyoekonomik etkenlerin ilişkisi: Hasta eğitiminin önemi. *TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ ARŞİVİ*, **33**(7), 392-397.
- O'DONNELL CJ, LARSON MG, FENG D, SUTHERLAND PA, LINDPAINTNER K, MYERS RH, D'AGOSTINO RA, LEVY D, TOFLER GH. (2001). Genetic and Environmental Contributions to Platelet Aggregation The Framingham Heart Study. *Circulation*, **103**(25), 3051-3056.
- OGDEN CL, CARROLL MD, FRYAR CD, FLEGAL KM. (2015). *Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014*: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics Washington, DC. Erişim Adresi: [<https://www.cdc.gov/>]. Erişim Tarihi: 17.05.2018.
- OGDEN CL, CARROLL MD, KIT BK, FLEGAL KM. (2014). Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*, **311**(8), 806-814.

- OGER E, GROUP E-GS. (2000). Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thrombosis and haemostasis*, **84**(05), 657-660.
- OKUMUŞ G, KIYAN E, ARSEVEN O, TABAK L, BAYRAK EK, UNALTUNA NE, ISSEVER H. (2007). Platelet glycoprotein ia 807c/t and 873g/a polymorphisms in patients with venous thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **13**(1), 101-103.
- OLDENBURG WA, LAU LL, RODENBERG TJ, EDMONDS HJ, BURGER CD. (2004). Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Archives of internal medicine*, **164**(10), 1054-1062.
- ÖZDOĞAN M, AĞALAR F, ERYILMAZ M, ÖZEL G, TAVILOĞLU K. (2006). Travma olgularında hastane öncesi yaşam desteği seçimi: Temel ya da ileri travma yaşam desteği. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2006; 12(2): **87-94**
- PAHOR M, GURALNIK JM, HAVLIK RJ, CARBONIN P, SALIVE ME, FERRUCCI L, CORTI MC, HENNEKENS CH. (1996). Alcohol consumption and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, **44**(9), 1030-1037.
- PAIS P, POGUE J, GERSTEIN H, ZACHARIAH E, SAVITHA D, JAYPRAKASH S, NAYAK P, YUSUF S. (1996). Risk factors for acute myocardial infarction in Indians: a case-control study. *The lancet*, **348**(9024), 358-363.
- PATRIGNANI P, FILABOZZI P, PATRONO C. (1982). Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *Journal of Clinical Investigation*, **69**(6), 1366.
- PATRIGNANI P, SCIULLI M, MANARINI S, SANTINI G, CERLETTI C, EVANGELISTA V. (1999). COX-2 is not involved in thromboxane biosynthesis by activated human platelets. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, **50**(4), 661-667.
- PATRONO C, BACHMANN F, BAIGENT C, BODE C, DE CATERINA R, CHARBONNIER B, FITZGERALD D, HIRSH J, HUSTED S, KVASNICKA J. (2004). Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *European Heart Journal*, **25**(2), 166-181.
- PATRONO C, FALCO A, DAVÌ G. (2005). Isoprostane formation and inhibition in atherothrombosis. *Current opinion in pharmacology*, **5**(2), 198-203.

- PATRONO C. (2003). Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **1**(8), 1710-1713.
- PERK J, DE BACKER G, GOHLKE H, GRAHAM I, REINER Ž, VERSCHUREN M, ALBUS C, BENLIAN P, BOYSEN G, CIFKOVA R. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal*, **33**(13), 1635-1701.
- POLAT G, ESKANDARI G, KAYA TI, TÜRSÜN Ü, BAGDATOĞLU Ö, İKİZOĞLU G, ATIK U. (2002). Association of the platelet glycoprotein Ia C807T/G873A gene polymorphism and thrombosis in Behçet patients. *Haematologia*, **32**(2), 121-128.
- POMP ER, ROSENDAAL FR, DOGGEN CJ. (2008). Alcohol consumption is associated with a decreased risk of venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, **99**(01), 59-63.
- PRITCHETT JW. (2001). Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clinical orthopaedics and related research*, **386**, 173-178.
- PULCINELLI FM, PIGNATELLI P, CELESTINI A, RIONDINO S, GAZZANIGA PP, VIOLI F. (2004). Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *Journal of the American College of Cardiology*, **43**(6), 979-984.
- RAND ML, LEUNG R, PACKHAM MA. (2003). Platelet function assays. *Transfusion and apheresis science*, **28**(3), 307-317.
- REHM J, MATHERS C, POPOVA S, THAVORNCHAROENSAP M, TEERAWATTANANON Y, PATRA J. (2009). Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *The lancet*, **373**(9682), 2223-2233.
- REILLY PM, BULKLEY GB. (1993). Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Critical care medicine*, **21**(2), S55-68.
- REYNOLDS K, LEWIS B, NOLEN JDL, KINNEY GL, SATHYA B, HE J. (2003). Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Jama*, **289**(5), 579-588.
- RIMM EB, KLATSKY A, GROBBEE D, STAMPFER MJ. (1996). Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *Bmj*, **312**(7033), 731-736.

- ROCCA B, SECCHIERO P, CIABATTONI G, RANELLETTI FO, CATANI L, GUIDOTTI L, MELLONI E, MAGGIANO N, ZAULI G, PATRONO C. (2002). Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**(11), 7634-7639.
- ROGER VL, GO AS, LLOYD-JONES DM, BENJAMIN EJ, BERRY JD, BORDEN WB, BRAVATA DM, DAI S, FORD ES, FOX CS. (2012). Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association. *Circulation*, **125**(1), e2-e220.
- ROLLER R, DORR A, ULRICH S, PILGER E. (2002). Effect of aspirin treatment in patients with peripheral arterial disease monitored with the platelet function analyzer PFA-100. *Blood coagulation & fibrinolysis*, **13**(4), 277-281.
- ROSENDAAL F. (1999). Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombosis and haemostasis*, **82**(2), 610-619.
- ROTH GJ, CALVERLEY DC. (1994). Aspirin, platelets, and thrombosis: theory and practice. *Blood*, **83**(4), 885-898.
- ROTH GJ, MAJERUS PW. (1975). The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *Journal of Clinical Investigation*, **56**(3), 624.
- ROTH GJ, STANFORD N, MAJERUS PW. (1975). Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **72**(8), 3073-3076.
- SAĞLIK BAKANLIĞI, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2005). Türkiye Obezite ile Mücadele Programı ve Ulusal Eylem Planı Taslağı (2008-2012). Erişim Adresi: [http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/halksag/belge/mevzuat/turkiye_obezite_mucadele_kontrol_prg.pdf]. Erişim Tarihi: 17.05.2018.
- SANDERSON S, EMERY J, BAGLIN T, KINMONTH A-L. (2005). Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Annals of Internal Medicine*, **142**(5), 370-380.
- SANTOSA F, MOYSIDIS T, MOERCHEL C, KRÖGER K, BUFE A. (2014). Pulmonary embolism in young people. *Hämostaseologie*, **34**(1), 88-92.

- SANTOSO S, KUNICKI T, KROLL H, HABERBOSCH W, GARDEMANN A. (1999). Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. *Blood*, **93**(8), 2449-2453.
- SEREBRUANY VL, STEINHUBL SR, BERGER PB, MALININ AI, BAGGISH JS, BHATT DL, TOPOL EJ. (2005). Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *The American journal of cardiology*, **95**(10), 1218-1222.
- SHAHAB L, JARVIS M, BRITTON J, WEST R. (2006). Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax*, **61**(12), 1043-1047.
- SHAHREYAR M, DANG G, BHANDARI S, HANIF A, BASHIR MW, MUDDIDI V, BHATIA A, SRA J, TAJIK AJ, JAHANGIR A. (2016). Predicting outcomes in patients with atrial fibrillation and acute mesenteric ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. **67**(13S):717-717.
- SHARMA V, KAUL S, AL-HAZZANI A, ALSHATWI AA, JYOTHY A, MUNSHI A. (2013). Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, **35**(1), 95-99.
- SILVERSTEIN MD, HEIT JA, MOHR DN, PETTERSON TM, O'FALLON WM, MELTON LJ. (1998). Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of internal medicine*, **158**(6), 585-593.
- SITARZ R, LEGUIT RJ, DE LENG WW, POLAK M, MORSINK FM, BAKKER O, MACIEJEWSKI R, OFFERHAUS GJA, MILNE AN. (2008). The COX-2 promoter polymorphism-765 G> C is associated with early-onset, conventional and stump gastric cancers. *Modern pathology*, **21**(6), 685.
- SØRENSEN HT, RIIS A, DIAZ L, ANDERSEN E, BARON J, ANDERSEN P. (2011). Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **9**(2), 320-324.
- SOUTO JC, INMA COLL DL, RIO EC, OLIVERO A, MATEO J, BOFFEL M, FONTCUBERTA J. (1998). Risk Factor for Venous Thromboembolism in the Spanish Population. *Thromb Haemost*, **80**, 366-369.

- SØYSETH V, BREKKE PH, SMITH P, OMLAND T. (2007). Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *European Respiratory Journal*, **29**(2), 279-283.
- SPENCER FA, EMERY C, JOFFE SW, PACIFICO L, LESSARD D, REED G, GORE JM, GOLDBERG RJ. (2009). Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, **28**(4), 401-409.
- STEIN PD, BEEMATH A, OLSON RE. (2005a). Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *The American journal of medicine*, **118**(9), 978-980.
- STEIN PD, BEEMATH A, OLSON RE. (2005b). Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *The American journal of cardiology*, **95**(12), 1525-1526.
- STEIN PD, KAYALI F, OLSON RE. (2004). Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *The American journal of cardiology*, **93**(9), 1197-1199.
- STREIFF MB, AGNELLI G, CONNORS JM, CROWTHER M, EICHINGER S, LOPES R, MCBANE RD, MOLL S, ANSELL J. (2016). Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, **41**(1), 32-67.
- SU G, WANG Z, DING Y, LIU X, WANG J. (2007). Association of the platelet membrane glycoprotein I a C807T gene polymorphism with aspirin resistance. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, **27**(6), 664-667.
- SZCZEKLIK A, UNDAS A, SANAK M, FROLOW M, WĘGRZYN W. (2000). Relationship between bleeding time, aspirin and the PLA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. *British journal of haematology*, **110**(4), 965-967.
- SZCZEKLIK W, SANAK M, SZCZEKLIK A. (2004). Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G-765C in bronchial asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, **114**(2), 248-253.

- TAKIZAWA H, TANAKA M, TAKAMI K, OHTOSHI T, ITO K, SATOH M, OKADA Y, YAMASAWA F, NAKAHARA K, UMEDA A. (2001). Increased expression of transforming growth factor- β 1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **163**(6), 1476-1483.
- TANRIVERDİ MH, ABAKAY A. (2012). Akut pulmoner emboli. *Medeniyet Medical Journal*, **27**(1), 30-36.
- TARJAN J, SALAMON A, JAGER R, POOR F, BARCZI V, DINNYES J, HAMVAS J, KINCZEL A, PAL A, BLASKO G. (1999). [The rate of acetylsalicylic acid non-respondents among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary salicylic acid prophylaxis]. *Orvosi hetilap*, **140**(42), 2339-2343.
- TEKTONIDIS TG, ÅKESSON A, GIGANTE B, WOLK A, LARSSON SC. (2015). A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: a population-based cohort study. *Atherosclerosis*, **243**(1), 93-98.
- THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS, SIMOONS ML, CHAITMAN BR, WHITE HD. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, **126**(16), 2020-2035.
- THYGESEN K, ALPERT JS, WHITE HD. (2008). Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *G Ital Cardiol (rome)*.
- TOKEM Y, FADİLOĞLU Ç, GÖKÇE F. (2007). Miyokard infarktüsü geçiren hastaların yakınlarının hastane öncesi erken dönemde uyguladıkları girişimler ve hastaneye ulaşma süreleri. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, **7**(4), 149-155.
- TORBICKI A, PERRIER A, KONSTANTINIDES S, AGNELLI G, GALIÈ N, PRUSZCZYK P, BENDEL F, BRADY AJ, FERREIRA D, JANSSENS U. (2008). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, **29**(18), 2276-2315.
- TORMENE D, FERRI V, CARRARO S, SIMIONI P. (2011). *Gender and the risk of venous thromboembolism*. Paper presented at the Seminars in thrombosis and hemostasis. In Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers. **37** (No. 03, pp. 193-198).

- TSAI AW, CUSHMAN M, ROSAMOND WD, HECKBERT SR, POLAK JF, FOLSOM AR. (2002). Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*, **162**(10), 1182-1189.
- TSAI C, KUO Y, CHEN P, WU C. (1990). The spectrum of acute intestinal vascular failure: a collective review of 43 cases in Taiwan. *The British journal of clinical practice*, **44**(12), 603-608.
- TUDER RM, PETRACHE I. (2012). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of clinical investigation*, **122**(8), 2749-2755.
- TUİK (TÜRKİYE İSTATİSTİK KURUMU). (2010). *Türkiye İstatistik Kurumu 2010 Verileri*. Erişim adresi: [<http://www.tuik.gov.tr>]. Erişim Tarihi: 17.05.2018.
- TURATI F, PELUCCHI C, GALEONE C, PRAUD D, TAVANI A, LA VECCHIA C. (2015). Mediterranean diet and non-fatal acute myocardial infarction: a case-control study from Italy. *Public health nutrition*, **18**(4), 713-720.
- TURTZO LC, MCCULLOUGH LD. (2008). Sex differences in stroke. *Cerebrovascular diseases*, **26**(5), 462-474.
- VAN DE WERF F, ARDISSINO D, BETRIU A, COKKINOS D, FALK E, FOX K, JULIAN D, LENGUEL M, NEUMANN F, RUZYLLO W. (2015). MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS PRESENTING WITH ST-SEGMENT ELEVATION. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, **1**(2), 62-95.
- VAN DONGEN LH, MÖLENBERG FJ, SOEDAMAH-MUTHU SS, KROMHOUT D, GELEIJNSE JM. (2017). Coffee consumption after myocardial infarction and risk of cardiovascular mortality: a prospective analysis in the Alpha Omega Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **106**(4), 1113-1120.
- VAN GIJN J. (2005). From randomised trials to rational practice. *Cerebrovascular Diseases*, **19**(2), 69-76.
- VANÇELİK S, ÖNAL SG, GÜRAKSIN A, BEYHUN E. (2007). Üniversite öğrencilerinin beslenme bilgi ve alışkanlıkları ile ilişkili faktörler. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, **6**(4), 242-248.

- VANDER VEER JR J. (2001). Great Feuds in Medicine: Ten of the Liveliest Disputes Ever. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **286**(6), 723-724.
- VANE JR. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, **231**(25), 232-235.
- VATAN MB, GÜNDÜZ H. (2013). Akut miyokard infarktüsünün mekanik komplikasyonları. *Sakarya Tıp Dergisi*, **3**(1), 1-4.
- WANG H, SUN X, DONG W, CAI X, ZHOU Y, ZHANG Y, JIANG W, FANG Q. (2017). Association of GPIa and COX-2 gene polymorphism with aspirin resistance. *Journal of clinical laboratory analysis*.
- WARLOW C, SUDLOW C, DENNIS M, WARDLAW J, SANDERCOCK P. (2003). Stroke. *Lancet*, **362**(9391), 1211-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14544-8.
- WEBER A-A, PRZYTULSKI B, SCHANZ A, HOHLFELD T, SCHRÖR K. (2002). Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets*, **13**(1), 37-40.
- WEBER A-A, ZIMMERMANN KC, MEYER-KIRCHRATH J, SCHRÖR K. (1999). Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *The Lancet*, **353**(9156), 900-901.
- WEEDA E, BUNZ T, COLEMAN C, SCHEIN J, CRIVERA C, WILDGOOSE P, PEACOCK W, FERMAN G. (2016). Outcomes related to variation in hospital pulmonary embolus observation stay utilization. *Value in Health*, **19**(3), A56.
- WEN X, GILLMAN MW, RIFAS-SHIMAN SL, SHERRY B, KLEINMAN K, TAVERAS EM. (2012). Decreasing prevalence of obesity among young children in Massachusetts from 2004 to 2008. *Pediatrics*, **129**(5), 823-831.
- WENG Z, LI X, LI Y, LIN J, PENG F, NIU W. (2013). The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS one*, **8**(11), e78093.
- WIENER RS, SCHWARTZ LM, WOLOSHIN S. (2011). Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine*, **171**(9), 831-837.

- WILHELMSEN L, ROSENGREN A, JOHANSSON S, LAPPAS G. (1997). Coronary heart disease attack rate, incidence and mortality 1975–1994 in Göteborg, Sweden. *European heart journal*, **18**(4), 572-581.
- WILLIAMS FM. (1985). Clinical significance of esterases in man. *Clinical pharmacokinetics*, **10**(5), 392-403.
- WILSNACK RW, VOGELTANZ ND, WILSNACK SC, HARRIS TR. (2000). Gender differences in alcohol consumption and adverse drinking consequences: cross-cultural patterns. *Addiction*, **95**(2), 251-265.
- WONG P, BAGLIN T. (2012). Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology*, **27**(suppl 2), 2-11.
- WU AH, APPLE FS, GIBLER WB, JESSE RL, WARSHAW MM, VALDES R. (1999). National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clinical chemistry*, **45**(7), 1104-1121.
- XU Z, JIAO J, YANG R, LUO B, WANG X, WU F. (2012). Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism. *Journal of International Medical Research*, **40**(1), 282-292.
- YI X, ZHOU Q, LIN J, CHI L, HAN Z. (2013). Platelet response to aspirin in Chinese stroke patients is independent of genetic polymorphisms of COX-1 C50T and COX-2 G765C. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, **20**(1), 65-72.
- YONAL I, HİNDİLERDEN F, HANÇER VS, ARTIM-ESEN B, DAĞLAR A, AKADAM B, NALÇACI M, DİZ-KUCUKKAYA R. (2012). The impact of platelet membrane glycoprotein Ib alpha and Ia/IIa polymorphisms on the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis research*, **129**(4), 486-491.
- YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, BAUTISTA L, FRANZOSI MG, COMMERFORD P, LANG CC, RUMBOLDT Z, ONEN CL, LISHENG L. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *The lancet*, **366**(9497), 1640-1649.

- YUSUF S, HAWKEN S, ÔUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F, MCQUEEN M, BUDAJ A, PAIS P, VARIGOS J. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*, **364**(9438), 937-952.
- YUSUF S, REDDY S, ÔUNPUU S, ANAND S. (2001). Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*, **104**(23), 2855-2864.
- ZECHARIAH A, ELALI A, HAGEMANN N, JIN F, DOEPPNER TR, HELFRICH I, MIES G, HERMANN DM. (2013). Hyperlipidemia Attenuates Vascular Endothelial Growth Factor–Induced Angiogenesis, Impairs Cerebral Blood Flow, and Disturbs Stroke Recovery via Decreased Pericyte Coverage of Brain Endothelial CellsSignificance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, **33**(7), 1561-1567.
- ZHANG H, ZHU Z, MEADOWS GG. (2012). Chronic alcohol consumption impairs distribution and compromises circulation of B cells in B16BL6 melanoma-bearing mice. *The Journal of Immunology*, **189**(3), 1340-1348.
- ZÖLLER B, LI X, SUNDQUIST J, SUNDQUIST K. (2011). Age-and Gender-Specific Familial Risks for Venous Thromboembolism A Nationwide Epidemiological Study Based on Hospitalizations in Sweden. *Circulation*, **124**(9), 1012-1020.
- ZÖLLER B, OHLSSON H, SUNDQUIST J, SUNDQUIST K. (2013). Familial risk of venous thromboembolism in first-, second-and third-degree relatives: a nationwide family study in Sweden. *Thrombosis and haemostasis*, **109**(03), 458-463.

EKLER

Ek-1. Çalışma Etik Kurul Onayı



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 1.Bölge Sekreterliği
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
"Eğitim Planlama Kurulu Karar Defteri"

Toplantı No: 0539

05.03.2014

BASKAN
Dr.Mustafa Kotanoğlu
Hastane Yöneticisi

EPKK ASİL ÜYELERİ	EPKK YEDEK ÜYELERİ
Doç.Dr.Yalçın Aral Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği	Doç.Dr.Nadir Turgut Çavuşoğlu Genel Cerrahi Kliniği
Op.Dr.Firdevs Örnek Göz Hastalıkları Kliniği	Doç.Dr.Ali Pekcan Demiröz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Doç.Dr.Hülya Başar Anestezi ve Reanimasyon Kliniği	Doç.Dr.Necmi Arslan KBB Hastalıkları Kliniği
Doç.Dr.Gürçan Arslan Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği	Doç.Dr.Meliha Korkmaz Nükleer Tıp Kliniği

KARAR:

4508.Asetilsalisilik asit direncinin genetik ve klinik açıdan değerlendirilmesi.
T.C.S.B.Türkiye Kamu Hast.Kurumu Ankara İli 1.Bölge K.H.B.Genel Sekreterliği
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis Kliniği (Dr.Bulut Demirel,
Prof.Dr.Sinan Sözen, Dr.Yavuz Katırcı, Ecz.Merve Demirbüğen) çalışması.
Retrospektif Çalışmasının protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden "ETİK"
değerlendirmesinde "UYGUN" "OLDUĞUNA" / "OLMADIĞINA"
"OYÇOKLUĞU" "OYBİRLİĞİ" ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen
uygulama, tetkik ve girişimlerin araştırma gurubunca karşılanması kaydı ile
çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına
"İZİN" "VERİLMİŞTİR" / "VERİLMEMİŞTİR".

Doç.Dr.Yalçın Aral

Op.Dr.Firdevs Örnek

Doç.Dr.Hülya Başar

Doç.Dr.Gürçan Arslan

Dr.Mustafa Kotanoğlu
Hastane Yöneticisi

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Bulut
Soyadı : DEMİREL
Doğum yeri ve tarihi : 08.12.1986
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Yaptı
İletişim adresi : Tanyeli Sokak 22/11 Cebeci Çankaya/Ankara
Telefonu : 05313013169
e-posta : bulutdemirel@gmail.com

II- Eğitimi:

İlkokul : Kamil Ocak İlkokulu, Ankara (1992-1997)
Ortaokul : Ankara Atatürk Lisesi (1997-2001)
Lise : Ankara Atatürk Lisesi (2001-2002)
Fethiye Kemal Mumcu Anadolu Lisesi (2002-2004)
Lisans : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2004-2011)
Helsing Gymnasium, Frederiksborg AMT, AFS Yurtdışı Eğitim Programı, Danimarka (2004-2005)
Kaunas University of Medicine, ERASMUS Programı, Litvanya (2008-2009)
Eduard Pamfil Psychiatry Clinic, Timișoara, IFMSA Programı, Romanya (01.07.2009-01.08.2009)

Uzmanlık Eğitimi : Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
Acil Tıp Kliniği (2012-2014)
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara Acil Tıp Kliniği (2014- 2016)

İkinci Üniversite : Anadolu Üniversitesi, Açıköğretim Fakültesi Ön Lisans
Programı, Sağlık Kurumları İşletmeciliği (2009-2011)

Yabancı Dili:

İngilizce : ÜDS Sınav Notu: 78,75 (2011 İlkbahar Dönemi)
KPDS Sınav Notu; 76,25 (2011 Sonbahar Dönemi)
YÖKDİL sınav notu; 92,25 (2018 İlkbahar Dönemi)

Danca : 2004-2005 Eğitim Yılı Danimarka Helsing Gymnasium
Danca Eğitim

Almanca : Halk Eğitim Merkezi Almanca Kursu

III- Ünvanları

Stajyer Doktor : 2008-2010 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

İntern Doktor : 2010-2011 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Pratisyen Hekim : 2011-2012 Konya Akşehir Devlet Hastanesi

Asistan Hekim : 2012-2014 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2014-2016 Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Uzman Hekim : 2016-halen Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

IV- Mesleki Deneyimi

09/2011- 02/2012	: Konya Akşehir Devlet Hastanesi Acil Servis. (Pratisyen Hekim)
02/2012- 07/2014	: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği. (Asistan Doktor)
07/2014 – 09/2016	: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara. (Asistan Doktor)
01/2017	: Suriye Cerablus Sahra Hastanesi Acil Servisi (Uzman Doktor)
09/2016 – halen	: Acil Tıp Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara. (Uzman Doktor)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Acil Tıp Uzmanları Derneği
- Adli Toksikoloji Derneği
- Türkiye Acil Tıp Derneği
- Acil Tıp Asistan Birliği, 2014-2016 arası 2 dönem Yönetim Kurulu Üyesi
- AFS Gönüllüleri Derneği, 2012-2014 arası Denetleme Kurulu Üyeliği
- Toplumsal Afet Derneği, 2015-2016 Ankara Temsilcisi, 2016- Halen Yönetim Kurulu Üyesi
- Türk Toksikoloji Derneği
- Adli ve Klinik Toksikoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- Advances in Medicine and Biology. Volume 118, Editors: Leon V. Berhardt. Chapter 2 A Review of Acetylsalicylic Acid Resistance, Bulut Demirel. NOVA Publishers, 2017.
- Demirel B. Lactate levels and pneumonia severity index are good predictors of in-hospital mortality in pneumonia. Journal: The Clinical Respiratory Journal. Article ID: CRJ1261 Article DOI: 10.1111/crj.12616
- Yigit M, Sogut O, Yigit E, Turkdogan KA, Kaplan O, Dur A, Sonmez E, Demirel B. The relationship between anemia and recurrence of ischemic stroke in patients with Trousseau's syndrome: A retrospective cross-sectional study. Turkish Journal of Emergency Medicine 16 (2016) 65-68.
- Evrin T., Demirel B., Yılmaz B., Öztürk L., Korkmaz A., Unluer E.E., Katipoglu B., Palabiyikoglu R., Uzunget S.C., Kazancı E., Derdiyok E.B. Post-traumatic stress disorder after terrorist attack in healthcare professionals, Disaster and Emergency Medicine Journal.

- Ogan N., Demirel B., Evrin T., Demirel M., Erturk Z.T.. The Correlation of Vitamin B12 and Folic Acid Deficiency in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Clinical Medical Case Studies and Review, Cli Med Cas Stu Rev 1(2): 48-52. DOI: 10.5603/DEMJ.2017.0003 Disaster Emerg Med J 2017;2(1):11-18.
- Demirel B., Hür İ., Yıldırım Y., Demir Ö.F. A Rare Complication of Neural Therapy: Pneumothorax. Clinical Medical Case Studies and Reviews. Demirel et al. Cli Med Cas Stu Rev 2017, 1(1): 36-37.
- Demirel B., Togay T., Demirel M. A New Tool in Examination of Lung in Emergency Department: Lung Ultrasound. Clinical Medical Case Studies and Reviews. D. emirel, et al. Cli Med Cas Stu Rev 2017, 1(2): 44-47.
- Demirel B., Demirel M. Non-Traumatic Pubic Diastasis. Clinical Medical Case Studies and Reviews. D. emirel, et al. Cli Med Cas Stu Rev 2017, 1(2): 42-43.
- Ramadan H, Özen M, Erdem MN, Esen B, Demirel B, Vural S, Coşkun F. If I knew then what I know now! (O-95). 3rd Eurasian Congress on Emergency Medicine. 19-22 Eylül 2012, Antalya.
- Demirel B., Çamcı M., Tanrıverdi F., Ergin M., Gökhan Ş. Gastrointestinal bleeding after berry extract ingestion. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Demirel B., Ogan N., Evrin T., Ertürk K. Z. The correlation of vitamin B12 and folic acid deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Demirel B., Ergin M., Özhasenekler A., Teke C., Tanrıverdi F., Kurtoğlu Çelik G., Şener A., Pamukçu Günaydın G., Gökhan Ş. The relation of neutrophil lymphocyte ratio and cardiac biomarkers in carbon monoxide poisonings. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Demirel B., Haytaç E., Tanrıverdi F., Kurtoğlu Çelik G., Özhasenekler A. A case presentation with ring avulsion injury due to wedding ring. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Ergin M., Demirel B., Özhasenekler A., Teke C., Tanrıverdi F., Kurtoğlu Çelik G., Şener A., Pamukçu Günaydın G., Gökhan Ş. The influence of alcohol in traffic accidents and health care costs of it in urban Ankara. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Demirel B., İçme F. Hypokalemia due to Rituximab, SS-058. 14th National Emergency Medicine Congress & 5th Intercontinental Emergency Medicine Congress and 5th International Critical Care Congress in Belek/Antalya, 19 – 22 April, 2018.

- Demirel B., İçme F. Angioedema due to Citrullus Colocynthis use. SS-274. 14th National Emergency Medicine Congress & 5th Intercontinental Emergency Medicine Congress and 5th International Critical Care Congress in Belek/Antalya, 19 – 22 April, 2018.
- Çarpar S., Demirel B., Tanrıverdi F. Non-traumatic bladder perforation. SS-480. 14th National Emergency Medicine Congress & 5th Intercontinental Emergency Medicine Congress and 5th International Critical Care Congress in Belek/Antalya, 19 – 22 April, 2018.
- Demirel B, Ertok İ. Severe hypothermia due to mirtazapine. (P-45). 1st regional TIAFT Meeting, 8-10 Mayıs 2014, İzmir.
- Demir ÖF, Yeniaras S, Aydın K, Demirel B, Melekoğlu A A shaken baby syndrome case with interhemispheric subdural hematoma (P-230). 4th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 13-16 Ekim 2014, Cornelia Diamond Hotel, Antalya.
- Demir ÖF, Demirel B, Aydın K, Altun S, Arslan ED, Büyükcım F. PR Prolongation due to Alprazolam intoxication (P-398). 4th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 13-16 Ekim 2014, Cornelia Diamond Hotel, Antalya.
- Demirel B, Demir ÖF, Özkan S. Tourniquet syndrome; A rare case connected with hair strand (P-554). 4th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 13-16 Ekim 2014, Cornelia Diamond Hotel, Antalya.
- Demirel B, Demirel M, Yiğit M. Attitude survey of doctor smokers. 2nd Regional Tiaft Meeting in Turkey (Sözlü sunum). 30 Ekim – 2 Kasım 2016. Antalya.
- Demirel B, Demirel M, Yiğit M. AV total branch block due to the concomitant use of metoprolol and ciprofloxacin (Poster Sunumu). 2nd Regional Tiaft Meeting in Turkey. 30 Ekim – 2 Kasım 2016. Antalya.
- Demirel B. Non-traumatic pubic diastase (P-024). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B, Demirel M. Subcutaneous injection of an organophosphate compound (P-065). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B. A rare cause of abdominal pain; fasciola hepatica infestation (P-066). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B, Avcı S, Çavumirza G. Phantom pain; a new symptom of cerebrally hemorrhage (P-067). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B, Hür İ, Yıldırım Y, Demir ÖF. A rare complication of neural therapy: pneumothorax (P-068). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.

- Demirel B. Penetrating head trauma admitted 24-hour after the explosion and by foot (P-69). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B. A rare cause of tracheal compression: thyroid hemotoma (P-70). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B, Yılmaz Aydın Y, Özel Sönmez A, Avcı S. Magnesium deficiency; a rare cause of status epilepticus diagnosed by database search (P-71). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B. Künt travma olduğu zannedilen penetran bir göğüs travması (P-72). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B. Farklı bir yeme bozukluğu; Diabulimia vakası (P-221). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B, Sağlam Ö, Karaoğlu E, Ercan Haydar G, Pamukçu Günaydın G, Özkök Koz N. Atropa Belladonna; Unutma! (P-451). 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- Demirel B., Teke C., Şener A., Tanrıverdi F., Gökhan Ş. Central pontine myelinolysis after treatment of hyponatremia. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Demirel B., Çamcı M., Şener A., Kurtoğlu Çelik G., Özhasenekler A. A rare case with hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Demirel B., Kıdak S., Tanrıverdi F., Özhasenekler A., Gökhan Ş. A case with cellulitis and cutaneous necrosis after sclerotherapy. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Demirel B., Demirbüğen M. Aspirin kullanımı ve kolesterol değerleri arasındaki ilişki. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Demirel B., Çamcı M., Pamukçu Günaydın G., Özhasenekler A., Ergin M. A case with post-coital recto vaginal perforation. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Tanrıverdi F., Demirel B, Savrun Ş., Ergin M., Kurtoğlu Çelik G. A Case with Benign Intracranial Hypertension, A Rare Cause of Headache. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- Katırcı Y, Demirel B, Coşkun F. Contact dermatitis associated with mandragora plant. Acta Med Anatol. 2014;2(1):27-28.

- Coşkun F, Ramadan H, Demirel B, Aslan G, Vural S. Digital Arteriovenous Fistula After Blunt Trauma: Case Report. *Türkiye Klinikleri J Case Rep* 2015;23(3):343-6.
- Demirel B, Tok KC. P8. Grayanotoxin in bread: A rare case of mad honey. *The Turkish Journal of Occupational / Environmental Medicine and Safety*. 2015,1 (1), 8.
- Demirel B, Tok KC. P9. A different cause of burn: The cement. *The Turkish Journal of Occupational / Environmental Medicine and Safety*. 2015, 1 (1), 9.
- Demirel B, Tok KC. P10. A rare case of dermatitis related to St. John's Wort. *The Turkish Journal of Occupational / Environmental Medicine and Safety*.2015,1(1), 10.
- Demirel B, Tok KC. P11. Effect mechanism and genetic resistance of warfarin. *The Turkish Journal of Occupational / Environmental Medicine and Safety*.2015,1(1), 11.
- Demirel B, Tok KC. P12. A case of dermatitis related to the marigold plants. *The Turkish Journal of Occupational / Environmental Medicine and Safety*.2015,1(1), 12.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

- Gebede Resüsitasyon. 10.Acil Tıp Asistan Sempozyumu (ATAS). 20-24 Mayıs 2015. Bursa.
- Antikonvulzan zehirlenmeleri. TATD Temel ve İleri Toksikoloji Eğitimi.25-26 Aralık 2017. Ankara
- Acil serviste ilaç-ilaç etkileşimleri. Bahar Sempozyumu: Toksikoloji ve Çevresel Aciller, 26- 28 Nisan 2018 Bolu.
- Temel ve İleri Toksikoloji Kursu, Lokal Koordinatör. 25-26 Aralık 2017 Ankara.
- 1st International Congress and Workshop of Forensic Toxicology, 29-30 November 2014, Ankara, Turkey.
- 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.
- The European Emergency Medicine Congress, Website Lead. 8-12.09.2018, Glasgow, England.
- Chemical Warfare and Terrorism. 11th European Congress of Emergency Medicine, 23-27 September 2017, Athens, Greece.
- Tek dozda hayat kurtaran ilaçlar. 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.

VIII- Diğer Bilgiler

- 6. Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, Ateroskleroz, 10-12 Nisan 2009, Eskişehir.
- 8. Ulusal Göğüs Hastalıkları Tıp Öğrenci Kongresi, 8-10 Nisan 2011, Eskişehir.
- 6. Eskişehir Pediatri Günleri, Çocuk Aciller Sempozyumu, 29-30 Nisan 2011, Eskişehir.
- 7. Acil Tıp Asistan Sempozyumu (ATAS), 24-27 Mayıs 2012, Nevşehir.
- Charles River Talks, 7 Mart 2013, Ankara.
- European Association of Faculties of Pharmacy (EAPF) 2013 Annual Conference, 16-18 Mayıs 2013, Ankara.
- Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 25-27 Nisan 2014, İzmir.
- 1st Regional TIAFT Meeting in Turkey, 8-10 Mayıs 2014, İzmir.
- 9. Acil Tıp Asistan Sempozyumu, 28 Mayıs- 1 Haziran 2014, İzmir.
- 4th Eurasian Congress on Emergency Medicine. 13-16 Ekim 2014, Antalya.
- 1st Forensic Toxicology Congress. 29-30 Kasım 2014. Ankara-Türkiye. (Bilimsel Kurul Üyeliği)
- 10. Acil Tıp Asistan Sempozyumu (ATAS), 20-24 Mayıs 2015, Bursa.
- 11. Acil Tıp Asistan Sempozyumu (ATAS), 26-29 Mayıs 2016, Trabzon. (Düzenleme Kurulu Üyeliği)
- 2nd Regional TIAFT Meeting in Turkey, 30 Ekim- 2 Kasım 2016, Antalya.
- 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine, 10 Kasım-13 Kasım 2016 Antalya.
- 11th European Congress of Emergency Medicine, 23-27 September 2017, Athens, Greece.
- 9th Asian Conference on Emergency Medicine, 13th Turkish Emergency Medicine Congress 13th Turkish Emergency Medicine Congress, November 22-25, 2017, Regnum Carya Belek, Antalya / Turkey
- Basic Research Techniques in Cardiology, 6-7 Temmuz 2009, Romanya.
- Travma ve Resüsitasyon Kursu, 29 Kasım-2 Aralık 2011, Konya.
- Erişkin İleri Yaşam Desteği Kursu, 27-29 Aralık 2011, Konya.
- Radyolojide Tuzaklar, 27.01.2012, Ankara
- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 25 Şubat-8 Mart 2013, Ankara.
- Advanced Pediatric Life Support (APLS). 22-25 Mart 2014. Pediatrik Acil Tıp Derneği
- Acil Serviste Adli Olaylara Yaklaşım Kursu, 28 Mayıs 2014, İzmir.
- Temel Biyoistatistik Kursu, 09-13 Haziran 2014, Ankara.
- İleri Biyoistatistik Kursu, 16-20 Haziran 2014, Ankara.
- Kanıta Dayalı Travma Yönetim Kursu (KADAT), 13-16 Ekim 2014, Eskişehir.
- Mechanical Ventilation Workshop 13-16 Kasım 2014, Antalya.
- Rejyonal Anestezi ve Periferik Sinir Blokları Kursu, 10 Kasım 2016, Antalya.

- İlk Yardım Eğitmeni Yetki Belgesi, 30.11-04.12.2016, Ankara.
- Klinik Toksikoloji Eğitim Programı, 13.05.2017, Aydın.
- Klinik Toksikoloji Eğitici Eğitimi Programı, 14.05.2017, Aydın.
- Acil Jinekoloji ve Obstetri Eğitimi, 7-8.12.2017, Antalya.
- Temel ve İleri Toksikoloji Eğitici Eğitimi, 25-26 Aralık 2017, Ankara.
- Temel ve İleri Toksikoloji Kursu, Eğitmen, 25-26 Aralık 2017, Ankara.
- Proje koordinatörü ve Editör, Casarett and Doull's Toksikolojinin Temelleri, 2017 Ankara Nobel Kitabevi.
- Bölüm 9 Genetik Toksikoloji, Casarett and Doull's Toksikolojinin Temelleri, 2017 Ankara Nobel Kitabevi.
- Bölüm 10 Gelişimsel Toksikoloji, Casarett and Doull's Toksikolojinin Temelleri, 2017 Ankara Nobel Kitabevi.
- Bölüm 25 Radyasyon ve Radyoaktif Materyallerin Toksik Etkileri, Casarett and Doull's Toksikolojinin Temelleri, 2017 Ankara Nobel Kitabevi.
- Bölüm 32 Analitik ve Adli Toksikoloji, Casarett and Doull's Toksikolojinin Temelleri, 2017 Ankara Nobel Kitabevi.
- Bölüm 33 Klinik Toksikoloji, Casarett and Doull's Toksikolojinin Temelleri, 2017 Ankara Nobel Kitabevi.
- Bölüm 11 Hasta ve Yaralıların Taşınmasında Klinik Değerlendirme, Havadan tıbbi Nakil, 2014 Akademisyen Tıp Kitabevi.
- Bölüm 11 Toksikolojik Kritik Bakım, 45 Kardiyotoksinler, Acil Kritik Bakımda Karar Verme, 2018, Akademisyen Tıp Kitabevi.
- Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2016-2017 dönemi zorunlu asistan eğitim programı, Eğitmen
- Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2017-2018 dönemi zorunlu asistan eğitim programı, Eğitmen