

## Kararlı koroner arter hastalığı olanlarda modifiye tromboelastogram yöntemi ile aspirin direnci sıklığı ve klinik ve laboratuvar bulgularla ilişkisi

### The frequency of aspirin resistance by a modified thrombelastography method and its relationship with clinical and laboratory parameters in patients with stable coronary artery disease

Dr. Durmuş Yıldırım Şahin, Dr. Mevlüt Koç, Dr. Murat Çaylı, Dr. Onur Kadir Uysal, Dr. Osman Karaarslan, Dr. Mehmet Kanadaş, # Dr. Mustafa Demirtaş#

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Adana;

#Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

#### ÖZET

**Amaç:** Kardiyovasküler hastalıklarda antitrombosit tedavinin temelini oluşturan aspirinle tedavi edilen hastalarda %0.4 ile %83.3 arasında değişen oranlarda aspirin direncine rastlanmaktadır. Bu çalışmada, kararlı koroner arter hastalığı (KAH) tanısı ile takip edilen ve 100 mgr/gün aspirin kullanan hastalarda modifiye tromboelastogram (mTEG) yöntemi kullanılarak aspirin direnci sıklığı ve aspirin direnci ile ilişkili klinik ve biyokimyasal parametrelerin araştırılması amaçlandı.

**Çalışma planı:** Çalışmaya kararlı KAH tanısı ile izlenen ve 100 mgr/gün aspirin kullanan 168 hasta (115 erkek, 53 kadın; ort. yaş 60±8) alındı. Aspirine verilen yanıt mTEG yöntemi ile belirlendi. Bu yöntemde tam kanda araşidonik asitle oluşturulan trombosit agregasyon inhibisyonunun (TAİ) %50'nin altında olması aspirin direnci olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Yirmi yedi hastada (%16.1) aspirin direncine rastlandı. Trombosit agregasyon inhibisyon düzeyi, hiperlipidemi, sigara kullanımı, spironolakton kullanımı, sistolik kan basıncı, nabız basıncı, total kolesterol ve fibrinojen ile negatif ilişki gösterdi. Çoklu regresyon analizinde, bunlar arasında sadece fibrinojen düzeyi (OR=1.063, p=0.010) ve nabız basıncının (OR=1.197, p=0.023) aspirin direnci ve TAİ'yi öngörmeye bağımsız gösterge olduğu saptandı. Alıcı işletim karakteristiği analizinde, kesim değeri olarak nabız basıncı 50 mmHg ve fibrinojen değeri 400 mgr/dl alındığında, bunların aspirin direncini öngörmeye duyarlılığı sırasıyla %88.9 ve %74, özgüllüğü %64.4 ve %68 bulundu.

**Sonuç:** Fibrinojen düzeyi ve nabız basıncı ölçümünün aspirin direncini öngörmeye kolay ve kullanışlı yöntemler olduğu düşünüldü.

#### ABSTRACT

**Objectives:** Aspirin is the cornerstone of antiplatelet therapy in cardiovascular medicine. However, aspirin resistance has been demonstrated in 0.4% to 83.3% of aspirin-receiving patients. The aim of this study was to investigate the frequency of aspirin resistance using a modified thrombelastography (mTEG) method and related clinical and biochemical parameters in patients with stable coronary artery disease (CAD), who received 100 mg/day aspirin.

**Study design:** The study included 168 patients (115 males, 53 females; mean age 60±8 years) with stable CAD, receiving aspirin at a dose of 100 mg/day. Aspirin responsiveness was determined using mTEG, where aspirin resistance was defined as arachidonic acid-induced whole blood platelet aggregation inhibition (PAI) of less than 50%.

**Results:** Aspirin resistance was detected in 27 patients (16.1%). Platelet aggregation inhibition showed negative correlations with hyperlipidemia, smoking, spironolactone use, systolic blood pressure, pulse pressure, and total cholesterol and fibrinogen levels. In multivariate regression analysis, only fibrinogen level (OR=1.063, p=0.010) and pulse pressure (OR=1.197, p=0.023) were found to be independent indicators of aspirin resistance and PAI. In ROC analysis, cut-off values of 50 mmHg for pulse pressure and 400 mg/dl for fibrinogen level predicted aspirin resistance with 88.9% and 74% sensitivity and 64.4% and 68% specificity, respectively.

**Conclusion:** Our findings suggest that measurements of fibrinogen level and pulse pressure may be used as easy and reliable methods in predicting aspirin resistance.

Geliş tarihi: 08.05.2011 Kabul tarihi: 07.10.2011

Yazışma adresi: Dr. Durmuş Yıldırım Şahin, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Seyhan Uygulama Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, 01170 Kurttepe, Çukurova, Adana. Tel: 0322 - 355 03 03 e-posta: cardiology79@yahoo.com

© 2012 Türk Kardiyoloji Derneği

Günümüzde koroner arter hastalığı ülkemizde ve dünyadaki en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır.<sup>[1]</sup> Medikal tedavide kullanılan ve KAH'de morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilen en eski ve önemli ilaçlardan biri aspirindir. Yapılan birçok deneysel ve randomize çalışma, aspirin tedavisinin miyokart enfarktüsü (ME), inme ve kardiyovasküler ölümü ikincil olarak önlemede etkili olduğunu net olarak göstermiştir.<sup>[2,3]</sup> Ancak, birincil önlemede yararlı etkileri ve kanama tehlikesi arasındaki denge göz önüne alındığında yararı konusunda çelişkili sonuçlar vardır.<sup>[4]</sup> Yirmi beş çalışmanın meta-analizini yapan "Antiplatelet Trialists' Collaboration" araştırmacıları, daha önce kararsız angina veya ME öyküsü olan ve antitrombosit tedavi almakta olan hastalarda, ölümcül olmayan ME'de %30, vasküler ölümden %15 azalma olduğunu göstermişlerdir.<sup>[5]</sup> Ancak, tüm hastalarda aspirinin etkisi aynı değildir ve yapılan çalışmalarda %0.4 ile %83.3 arasında değişen oranlarda aspirin direnci saptanmıştır.<sup>[6]</sup>

Aspirin direnci klinik ve laboratuvar direnç olarak ikiye ayrılır. Klinik anlamda aspirin direnci, önerilen dozlarda düzenli aspirin kullanımına rağmen, kardiyovasküler olayların gelişmesi veya tekrarlaması olarak tanımlanır. Laboratuvar direnç ise, aspirin tedavisi sürüyor iken, trombosit fonksiyonlarına yönelik testler (kanama zamanı, trombosit agregasyon düzeyi, kan tromboksan A2 düzeyi, idrarda tromboksan B2 ve metaboliti 11-dehidro tromboksan B2 düzeyi) ile yeterli antitrombosit etkinliğinin gösterilememesidir.<sup>[7,8]</sup>

Bu çalışmada, kararlı KAH tanısı ile takip edilen ve 100 mgr/gün aspirin kullanan hastalarda modifiye tromboelastogram yöntemi kullanılarak aspirin direnci sıklığı ve aspirin direnci ile ilişkili klinik ve biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

### Hasta grubu

Çalışmaya kararlı KAH nedeniyle tıbbi tedavi altında izlenen ve son dört haftadır düzenli olarak 100 mgr/gün aspirin kullanan 168 hasta (115 erkek, 53 kadın; ort. yaş 60±8) alındı. Daha önce yapılan koroner anjiyografileri değerlendirilerek koroner damarlarında %50 ve daha fazla lezyon saptanan hastalar koroner arter hastası olarak kabul edildi. Son altı hafta içinde geçirilmiş ME, kararsız angina pectoris, miyeloproliferatif hastalık, kolajen doku hastalığı, akut ve kronik karaciğer hastalığı, malignensi öyküsü olan ve/veya son iki hafta içinde aktif enfeksiyon geçiren, kanama

zamanı bozukluğu, trombosit sayısı <150000 veya >450000, hemoglobinin değeri <8 g/dl bulunan, son bir hafta içinde steroid olmayan antiinflamatuar ilaç, diğer COX inhibitörleri, alternatif antitrombosit tedavi, antikoagülan ilaç (tiklopidin, klopidogrel, dipiridamol), heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü kullanmış ve çalışma için onayı alınamamış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

### Kısaltmalar:

AA	Araşidonik asit
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-reaktif protein
KAH	Koroner arter hastalığı
mTEG	Modifiye tromboelastogram
NB	Nabız basıncı
SKB	Sistolik kan basıncı
TAI	Trombosit agregasyon inhibisyonu

Her hastadan ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Eşlik eden sistemik hastalıklar ve varsa kullandığı ilaçlar kaydedildi. Antitrombositik ilacını düzenli kullanıp kullanmadığı ve son bir ay içinde kullandığı diğer ilaçlar özellikle sorgulandı. Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından sorgulandı. Tüm hastaların kan biyokimyası, hemogramları değerlendirildi. Biyokimyasal tetkikler 12 saatlik açlık sonrası yapıldı; üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL-kolesterol, Apo A, Apo B, lipoprotein (a), homosistein, HbA<sub>1c</sub>, C-reaktif protein, fibrinojen, insülin, c-peptit düzeyleri ölçüldü. Ayrıca, tam kan sayımı ile hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayıları elde edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve imzalı rıza formları alındı. Çalışma Bölgesel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### Kan örneklerinin toplanması

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında antekübital venden, üst kola hafif venöz staz oluşturularak alındı ve örnekler, kan sayımı için potasyum EDTA'lı, biyokimya için jel ve pıhtı aktivatörlü, aspirin direnci için ise heparin ve sodyum sitrat içeren tüplere kondu. Üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL-kolesterol, Apo A, Apo B, lipoprotein (a), HbA<sub>1c</sub>, CRP, fibrinojen, homosistein ölçümleri yapıldı.

### Tromboelastogram ile aspirin direnci ve trombosit agregasyon inhibisyonu düzeyinin saptanması

Kan örneği antikoagülan olarak 17 USP/ml lityum heparin ve ayıraç olarak %3.2 sodyum sitrat içeren iki cam tüpe (vacutainer) alındı. Her örneğin ilk 2 mililitresi, endotelial travma ile aktive olan trombositlerin yanlış sonuca neden olmasını önlemek için atıldı. Kanlar alındıktan sonra antikoagülan ile tam karışım sağlanması için 3-5 kez yavaşça çalkalandı ve 1 saat içinde çalışılmaya başlandı. Örnekler toplam dört kanallı olan bilgisayarlı mTEG analiz edi-

**Tablo 1. Aspirin direnci olan ve olmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri**

	Aspirin direnci var (n=27)			Aspirin direnci yok (n=141)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			58.8±8.4			60.3±8.4	0.393
Cinsiyet							0.184
Erkek	16	59.3		99	70.2		
Kadın	11	40.7		42	29.8		
Geçirilmiş miyokart enfarktüsü	10	37.0		55	39.0		0.514
Geçirilmiş akut koroner sendrom	20	74.1		87	61.7		0.157
Geçirilmiş perkütan girişim	19	70.4		96	68.1		0.504
Hipertansiyon	18	66.7		85	60.3		0.345
Diabetes mellitus	13	48.2		48	34.0		0.120
Sigara	11	40.7		33	23.4		<b>0.046</b>
Hiperlipidemi	26	96.3		111	78.7		<b>0.020</b>
Aile öyküsü	11	40.7		51	36.2		0.403
Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )			29.1±4.4			29.2±4.3	0.858
Sistolik kan basıncı (mmHg)			145.5±22.1			135.1±20.3	<b>0.017</b>
Diastolik kan basıncı (mmHg)			85.1±11.1			83.1±13.1	0.449
Nabız basıncı (mmHg)			60.3±19.1			51.9±12.1	<b>0.003</b>
Nabız (atım/dk)			74.9±9.4			73.4±10.1	0.459
<b>Laboratuvar bulguları</b>							
Beyaz kan hücresi (uL)			6.9±1.6			7.3±1.4	0.242
Hemoglobin (gr/dl)			13.6±1.5			14.2±3.0	0.304
Hematokrit (%)			40.8±4.3			42.5±5.9	0.177
Trombosit (uL)			232 ±65			240±65	0.558
Kan üre azotu (mg/dl)			16.1±4.2			17.4±5.9	0.284
Kreatinin (mg/dl)			0.9±0.2			1.0±0.2	0.183
Sodyum (mmol/l)			144.2±3.1			143.5±4.1	0.376
Potasyum (mmol/l)			4.8±0.6			4.7±0.4	0.817
Total kolesterol (mg/dl)			185.4±38.3			173.5±47.9	0.229
LDL-kolesterol (mg/dl)			107.2±38.5			96.4±40.3	0.192
HDL- kolesterol (mg/dl)			47.2±43.5			43.5±10.2	0.090
Trigliserit (mg/dl)			153.6±70.5			161.9±79.8	0.615
Lipoprotein (a) (mg/dl)			42.8±40.6			38.1±52.5	0.607
Apolipoprotein A (mg/dl)			147.2±24.2			141.2±20.2	0.181
Apolipoprotein B (mg/dl)			78.6±24.4			82.9±60.9	0.720
Homosistein (µmol/l)			20.3±8.0			19.3±11.9	0.574
Fibrinojen (mg/dl)			434±105			377±90	<b>0.004</b>
Glukoz (mg/dl)			112.2±51.5			115.3±55.4	0.785
HbA <sub>1c</sub> (%)			6.4±1.8			6.4±1.3	0.805
C-reaktif protein (mg/dl)			7.4±6.1			7.0±11.9	0.794
C-peptit (ng/ml)			2.9±1.4			3.6±2.1	0.055
İnsulin (mU/l)			11.4±8.6			16.4±23.0	0.271

ci (Haemoscope Corp, IL, ABD) ile değerlendirildi. Araşidonik aside (AA) bağlı trombosit agregasyonu, % agregasyon = [(MAAA - MAfibrin) / (MATrombin - MAfibrin)] x 100 formülüne dayanan bir bilgisayar ya-

zılımı kullanılarak hesaplandı. Aspirin tedavisi alan hastalarda 1 mmol/l AA ile uyarılma sonrası %50'nin altında trombosit agregasyon inhibisyonu olması aspirin direnci olarak kabul edildi.

## İstatistiksel değerlendirme

Tüm analizler SPSS 15.0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama± standart sapma ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplararası tekdeğişkenli karşılaştırmalarda, sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre, parametrik testlerden bağımsız gruplarda t-testi ve varyans analizi, parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U-testi ve Kruskal-Wallis testine başvuruldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizinde TAİ ile ilişkili bulunan parametreler, lineer regresyon analizi ile değerlendirildi ve TAİ ile en yakın ilişkili olan parametreler belirlendi. Aspirin direncini etkileyen faktörlerin belirlenmesinde, tekdeğişkenli analizler sonucunda p değeri <0.10 bulunan değişkenlerle çokdeğişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda önemli bulunan değişkenlerdeki birim artışa göre riskteki artış veya azalış olasılık oranı ile belirtildi. Aspirin direncini bağımsız olarak belirleyen parametrelerin kesim değerlerinin belirlenmesi için ROC (receiver operating characteristic) analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### Hastaların demografik, medikal tedavi ve laboratuvar bulguları

Kararlı KAH olan hasta grubunda aspirin direnci sıklığı %16.1 bulundu. Çalışmaya alınan hastalar, 100 mgr aspirine direnci olan ve olmayanlar olarak iki alt-gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 1). Aspirin direnci olanlarda hiperlipidemi sıklığı, sigara içiciliği, sistolik kan basıncı ve nabız basıncı anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer demografik ve klinik verilerin iki grupta benzer olduğu görüldü.

Hastaların medikal tedavi verilerine bakıldığında, aspirin direnci olan grupta spironolakton kullanımı anlamlı derecede yüksek sıklıktaydı (p=0.035). Diğer ilaçların kullanım oranları benzer bulundu.

Laboratuvar verileri açısından ise, aspirin direnci olan hasta grubunda fibrinojen düzeyi anlamlı olarak yüksek idi (p=0.004). Diğer laboratuvar bulguları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1).

### Tromboelastogram bulguları

Trombosit agregasyon inhibisyonu aspirin direnci olan hasta grubunda, aspirin direnci olmayan gruba

**Tablo 2. Aspirin direncini öngörmeye bağımsız belirteçler**

	Olasılık oranı	%95 güvenirlilik aralığı	p
Fibrinojen (10 mg/dl)	1.063	1.015-1.114	<b>0.010</b>
Nabız basıncı (5 mmHg)	1.197	1.025-1.398	<b>0.023</b>

göre anlamlı derecede düşük bulundu (%21.1±19.1 ve %92.1±9.6, p<0.001).

### Trombosit agregasyon inhibisyon düzeyi ile ilişkili belirteçler

Trombosit agregasyon inhibisyon düzeyinin, hiperlipidemi sıklığı, sigara kullanımı, spironolakton kullanımı, SKB, NB, total kolesterol ve fibrinojen ile negatif ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla, p=0.013, 0.046, 0.041, 0.020, 0.027, 0.043 ve 0.003). Diğer demografik, laboratuvar veriler ve tedavi bulguları TAİ ile anlamlı ilişki göstermedi.

Trombosit agregasyon inhibisyon düzeyi ile anlamlı ilişkisi saptanan veriler lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, TAİ ile en anlamlı ilişki gösteren parametrelerin fibrinojen düzeyi ve NB olduğu görüldü (sırasıyla, OR=1.063, p=0.010 ve OR=1.197, p=0.023) (Şekil 1). Fibrinojendeki her 10 mgr/dl ve nabız basıncındaki her 5 mmHg artışın kişinin aspirin direnci olma riskini sırasıyla %6.3 ve %19.7 artırdığı bulundu (Tablo 2).

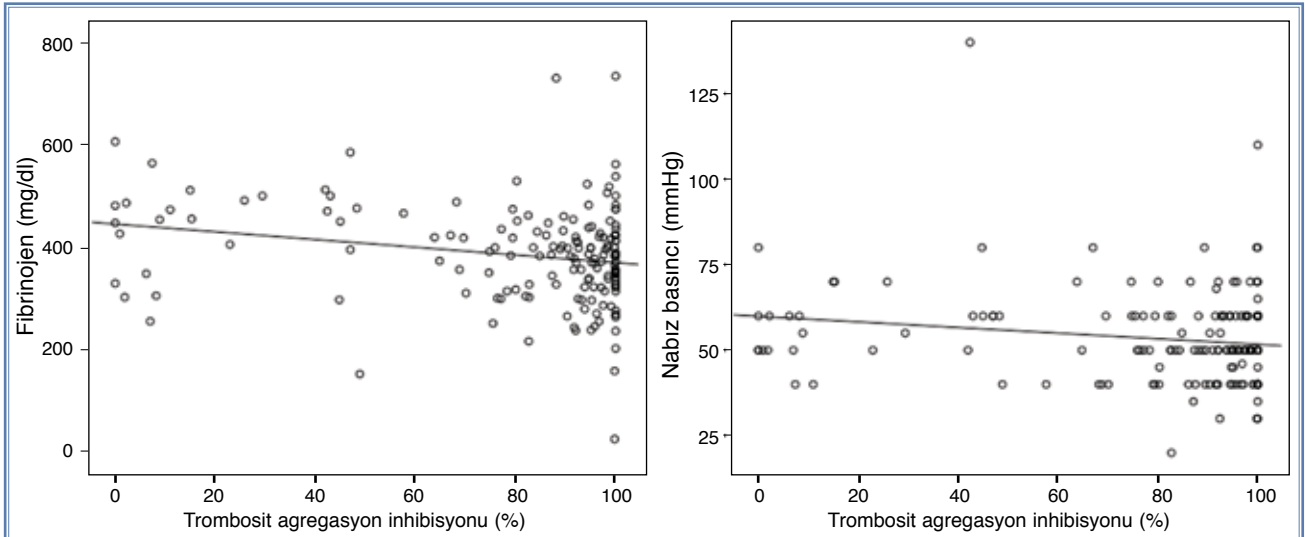
### ROC analizi

Fibrinojen düzeyi ile aspirin direnci arasındaki ilişki için yapılan ROC analizinde, eğri altında kalan alanın %70.1 olduğu saptandı (Şekil 2). Tüm hastaların ortalama fibrinojen değeri olan 400 mgr/dl kesim değeri olarak alındığında, bu değer %74 duyarlık ve %68 özgüllük ile aspirin direncini öngörmekteydi.

Nabız basıncı için ise, eğri altında kalan alan %65.6 idi (Şekil 2). Bu analizde nabız basıncı için 50 mmHg kesim değeri olarak alındığında, bu değer %88.9 duyarlık ve %64.4 özgüllük ile aspirin direncini öngörmekteydi.

## TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu, kararlı KAH'de mTEG yöntemi ile aspirin direnci sıklığının %16.1 saptanmasıdır. Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu ise, fibrinojen düzeyi ve NB'nin aspirin direncini öngörmeye bağımsız gösterge olarak ortaya çıkmalarıdır.



**Şekil 1.** Hastalarda trombosit agregasyon inhibisyon düzeyi ile (A) fibrinojen düzeyi ve (B) nabız basıncı arasındaki ilişki.

### Aspirin direnci sıklığı

Klinik olarak aspirin direnci, yeterli trombosit inhibisyonuna yönelik tedaviye rağmen aterotrombotik olayların tekrarlaması olarak bilinir. Aspirin direncinin laboratuvar tanımlaması ise TAI'de aspirinin yetersiz kalmasıdır.

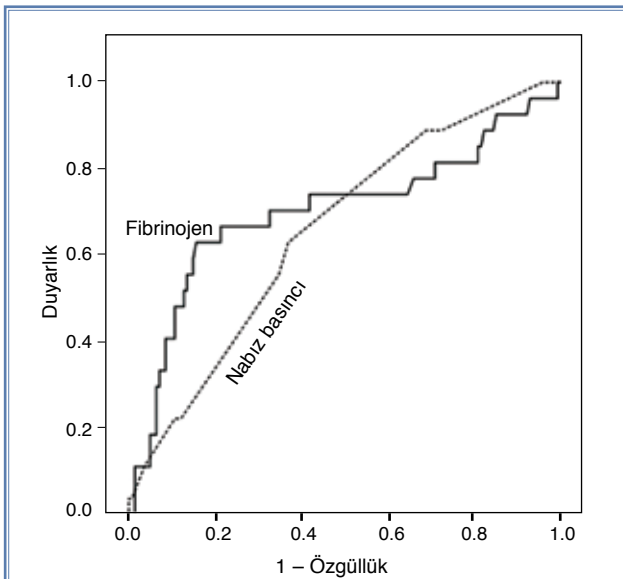
Değişik hasta gruplarında farklı yöntemler kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçlarına göre aspirin direnci sıklığı %0.4 ile %83.3 arasında değişmektedir.<sup>[6]</sup> Gum ve ark.<sup>[9]</sup> kararlı KAH olan 326 hastada aspirin direnci sıklığını %5.2 olarak bildirmişlerdir. Farklı

bir yöntemle, kararlı angina pectorisli hastalarda yapılan bir çalışmada ise %32 oranında aspirin direncine rastlanmıştır.<sup>[10]</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, Pamukçu ve ark.<sup>[11]</sup> PFA-100 yöntemini kullanarak 505 koroner arter hastasında %23.4 oranında, Akay ve ark.<sup>[12]</sup> ise 280 sağlıklı Türk insanında %27.5 oranında aspirin direnci saptamışlardır. Çalışmamızda kararlı KAH olan 168 hastada mTEG yöntemi ile aspirin direnci oranı %16.1 bulunmuştur. Narvaez ve ark.<sup>[13]</sup> da çalışmamıza benzer bir hasta grubunda PFA-100 yöntemi ile %16 oranında aspirin direnci bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki aspirin direnci oranının ülkemizde yapılan diğer iki çalışmaya göre düşük olması, kullanılan laboratuvar yönteminin farklı olması ile açıklanabilir.

### Aspirin direncini belirlemede trombosit fonksiyon testlerinin yeri

Siklooksijenaz-1 yolunu kullanarak sonuç veren trombosit fonksiyon testlerinin (AA kullanan LTA veya tam kan agregometre, tromboelastogram, VerifyNow) aspirin direncini belirlemede daha fazla duyarlı olduğu ve bu testlerle diğer testlere (PFA-100, ADP kullanan LTA, idrarda 11-DHTB<sub>2</sub>) göre daha az oranda aspirin direnci saptandığı bildirilmiştir.<sup>[6,9,14-17]</sup> Çalışmamızda da uyarıcı olarak AA kullanan ve COX-1 enziminin etkisini doğrudan gösteren mTEG yöntemi kullanılmıştır.

Lordkipanidze ve ark.<sup>[6]</sup> tarafından yapılan bir çalışmada altı farklı yöntem denenmiş; AA kullanarak LTA, ADP kullanarak LTA, tam kan agregometre, PFA-100, VerifyNow ve idrarda 11-DHTB<sub>2</sub> yöntemleriyle aspirin direnci sırasıyla %4, %51.7, %18, %59.5,



**Şekil 2.** Aspirin direnci olan hastaları belirlemede fibrinojen düzeyi ve nabız basıncı için ROC analizi eğrileri.

%6.7 ve %22.9 bulunmuştur. ASPECT çalışmasında, trombosit agregasyonunu uyarmak için agonist olarak AA kullanan yöntemlerle (LTA, TEG, VerifyNow) aspirin direnci oranı %0-6 arasında değişmekteyken, AA dışında agonist kullanan yöntemlerle (üriner 11-dehidrotromboksan B2, PFA-100) %1-27 arasında değişen oranlarda aspirin direnci saptanmıştır.<sup>[15]</sup> Kronik iskemik kalp hastalarının alındığı diğer bir çalışmada, AA kullanan LTA ve TEG yöntemleri ile sırasıyla %0 ve %10 oranında, ADP kullanılan PFA-100 yöntemiyle %25 oranında aspirin direnci saptanmıştır.<sup>[18]</sup> Çalışmamızda, TEG yöntemi kullanan önceki çalışmalardan daha yüksek olmakla birlikte, %16.1 bulunan aspirin direnci oranı, AA'nın kullanılmadığı yöntemlerle elde edilen aspirin direnci oranlarına göre daha düşüktür.

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, aspirin direnci sıklığının PFA-100 ve ADP kullanan LTA yöntemleri ile araştırıldığı ve bu yöntemler ile sırasıyla %23.4 ve %27.5 oranında aspirin direnci bildirildiği görülmektedir.<sup>[11,12]</sup> Yine ülkemizde yapılan ve PFA-100 kullanan bir başka çalışmada aspirin direnci %61.4 bildirilmiştir.<sup>[19]</sup> Çalışmamızda aspirin direnci oranının ülkemizdeki önceki çalışmalardan daha düşük bulunmasını, modifiye TEG yönteminin ülkemizde ilk kez kullanılmasına bağlıyoruz. Kullandığımız TEG yöntemi ile aspirin direnci oranının daha duyarlı ve spesifik olarak belirlenebileceğini düşünüyoruz. Ancak, aspirin direnci ile ilgili bulduğumuz oranın daha geniş hasta grubunun alındığı ve mTEG yönteminin kullanıldığı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

### Aspirin direnci ve TAİ ile değişkenler arasındaki ilişki

Kararlı KAH hastalarının alındığı çalışmalarda, aspirin direnci ile sigara kullanımı ve hiperlipidemin ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[11,20-23]</sup> Çalışmamızda tekdeğişkenli analizde sigara kullanımı ve hiperlipidemi aspirin direnci ve TAİ yüzdesi ile ilişkili bulunmakla birlikte, bu ilişkinin çokdeğişkenli analizlerde devam etmediği görüldü.

Koroner arter hastalığı olan kişilerde IL-6, TNF- $\alpha$ , fibrinojen, homosistein, lipoprotein (a), Apo A, Apo B ve CRP gibi enflamasyon ve hematolojik belirteçlerle prognoz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>[13,24-26]</sup> Enflamasyon parametresi olan fibrinojen düzeyindeki artış ile aspirin direnci arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma Feher ve ark.<sup>[27]</sup> tarafından yapılmış ve plazma fibrinojen düzeylerindeki artışın, eritrosit adhezyonunu ve ADP salınımını artırarak trombosit ag-

regasyonunu artırdığı ve bu mekanizmayla aspirin direncine neden olduğu bildirilmiştir. Narvaez ve ark.<sup>[13]</sup> protrombotik değişkenler (CRP, fibrinojen, D-dimer, trombosit sayısı) ile aspirin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve aspirin direnci olan hastalarda fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısının yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Koroner arter hastalığı riski yüksek 1311 asemptomatik hastayı içeren geniş çaplı bir çalışmada da, aspirin direnci olan hasta grubunda fibrinojen düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>[28]</sup> Çalışmamızda da enflamasyon belirteçlerinden sadece fibrinojen düzeyi ile aspirin direnci arasında yakın ve bağımsız ilişki saptandı ve yeterli trombosit inhibisyonu olan hasta grubunda fibrinojen düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu görüldü. Serum fibrinojen düzeyinin, kesim değeri olarak 400 mgr/dl alındığında aspirin direncini %74 duyarlık ve %68 özgüllük ile öngördüğü bulundu.

Literatürde kan basıncı ile aspirin direnci arasında ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda KAH olan hastalarda, aspirin direnci olan hasta gruplarında SKB'nin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmişse de, diyastolik kan basıncı ile aspirin direnci arasında ilişki saptanmamış ve NB ile ilgili değerlendirme yapılmamıştır.<sup>[28,29]</sup> Artan nabız basıncı arter duvarı yapıları üzerinde artmış strese neden olur ve bu durum esnekliğin bozulması ve intimanın hasar görmesiyle sonuçlanır. Böylece, ateroskleroz ve tromboz riski artmaktadır.<sup>[30]</sup>

Literatürde NB'nin aspirin direnci ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, önceki iki çalışmaya benzer şekilde, aspirin direnci olan hasta grubunda aspirin direnci olmayan gruba göre SKB yüksek bulunsa da, önceki çalışmalardan farklı olarak, aspirin direncini belirlemede NB SKB'den daha üstün ve bağımsız bir belirleyici idi. Nabız basıncı için kesim değeri 50 mmHg olarak alındığında, NB %88.9 duyarlık ve %64.4 özgüllük ile aspirin direncini öngörmekteydi.

### Çalışmanın sınırlayıcıları

Önceki çalışmalarda aspirin direnci sıklığının kullanılan yöntemle bağlı olarak değişkenlik gösterdiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda, aspirin direnci ve TAİ düzeyini belirlemek için tek yöntem kullandık. Sonucun daha nesnel değerlendirilebilmesi için birden fazla yöntem kullanılabilirdi. Çalışmamızda enflamasyon parametresi olan CRP aspirin direnci ile anlamlı ilişki göstermedi. Bu durumun, daha duyarlı bir yöntem olan hsCRP'nin çalışılmamış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, bu çalışmada, kararlı KAH olan olgularda mTEG cihazı ile aspirin direnci sıklığı %16.1 bulunmuş; aspirin direnci ve TAI'yi öngörmeye sadece fibrinojen düzeyi ve NB bağımsız gösterge olarak ortaya çıkmıştır. Fibrinojen düzeyinin 400 mgr/dl ve NB'nin 50 mmHg'den fazla olmasının aspirin direncini yüksek duyarlık ve özgüllükle belirlediği; ayrıca, fibrinojen düzeyi ve NB'nin TAI'nin öngörülmesinde diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinden daha önemli ve bağımsız bir rol oynadığı görülmüştür. Bu bulgular, ölçümü kolay bir biyokimyasal ve muayene yöntemi olan fibrinojen düzeyi ve NB'ye aspirin direncini öngörmeye başvurulabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçların klinik pratikte hasta takibinde göz önünde bulundurulmasında yarar olabilir.

*Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.*

#### KAYNAKLAR

- Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, Mensah GA, Lenfant C. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 2002;106:1602-5.
- Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:2751-3.
- Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ* 1994;309:1215-7.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:320-31.
- Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:1702-8.
- Michelson AD, Cattaneo, M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ, et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3:1309-11.
- Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, Lange RA, Ardehali H. Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Proc* 2006;81:518-26.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.
- Coma-Canella I, Velasco A, Castano S. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100. *Int J Cardiol* 2005;101:71-6.
- Pamukcu B, Oflaz H, Onur İ, Öncül A, Umman B, Koylan N, et al. Aspirin-resistant platelet aggregation in a cohort of patients with coronary heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:461-5.
- Akay OM, Cantürk Z, Akın E, Bal C, Gülbas Z. Aspirin-resistance frequency: a prospective study in 280 healthy Turkish volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15:98-102.
- Narvaez I, Sagastagoitia JD, Vacas M, Saez Y, Lafita M, Monica S, et al. Prevalence and biologic profile of aspirin resistance in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res* 2007;120:671-7.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-5.
- Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007; 115:3156-64.
- Braunwald E, Angiolillo D, Bates E, Berger PB, Bhatt D, Cannon CP, et al. Assessing the current role of platelet function testing. *Clin Cardiol* 2008;31(3 Suppl 1):I10-6.
- Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1705-9.
- Agarwal S, Coakley M, Reddy K, Riddell A, Mallett S. Quantifying the effect of antiplatelet therapy: a comparison of the platelet function analyzer (PFA-100) and modified thromboelastography (mTEG) with light transmission platelet aggregometry. *Anesthesiology* 2006;105:676-83.
- Akoğlu H, Agbaht K, Pişkinpaşa S, Falay MY, Dede F, Özet G, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Aug 23. [Epub] doi: 10.1093/ndt/gfr476.
- Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002;107:45-9.
- Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995;92:2432-6.
- Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet

- responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003;326:82-3.
23. Tirnaksız E, Pamukcu B, Oflaz H, Nişancı Y. Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin-resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:24-8.
24. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
25. Kesmarky G, Toth K, Habon L, Vajda G, Juricskay I. Hemorheological parameters in coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;18:245-51.
26. Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and the 10-year incidence of ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1996;17:1814-20.
27. Feher G, Koltai K, Papp E, Alkonyi B, Solyom A, Kenyeres P, et al. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables. *Drugs Aging* 2006;23:559-67.
28. Faraday N, Becker DM, Yanek LR, Herrera-Galeano JE, Segal JB, Moy TF, et al. Relation between atherosclerosis risk factors and aspirin resistance in a primary prevention population. *Am J Cardiol* 2006;98:774-9.
29. Dichiaro J, Bliden KP, Tantry US, Chaganti SK, Kreutz RP, Gesheff TB, et al. Platelet function measured by VerifyNow identifies generalized high platelet reactivity in aspirin treated patients. *Platelets* 2007;18:414-23.
30. Assmann G, Cullen P, Evers T, Petzinna D, Schulte H. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *Eur Heart J* 2005;26:2120-6.

---

**Anahtar sözcükler:** Aspirin; trombosit/ilaç etkisi; koroner arter hastalığı; ilaç direnci; trombosit agregasyon inhibitörü; trombosit fonksiyon testi/yöntem; tromboelastografi.

**Key words:** Aspirin; blood platelets/drug effects; coronary artery disease; drug resistance; platelet aggregation inhibitors; platelet function tests/methods; thrombelastography.