

Koroner Arter Hastalığı Saptanan Hastalarda PFA-100 Sistemi ile Aspirin Direnci Sıklığının Araştırılması

Investigation of Aspirin Resistance of Frequency in Patients with Coronary Artery Disease by Using PFA-100 System

Kemal KARAAĞAÇ¹, Sümeyye GÜLLÜLÜ¹, Tunay ŞENTÜRK¹, Esra KARAAĞAÇ²,
Emre SARANDÖL², Ali AYDINLAR¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Bursa

Geliş Tarihi / Received: 18.05.2012

Kabul Tarihi / Accepted: 05.12.2012

ÖZET

Amaç: Aspirin günümüzde en yaygın kullanılan antitrombotik ilaçtır. Çalışmamızda koroner arter hastalığı (KAH) saptanan olgularda PFA-100 sistemiyle aspirin direncinin (AD) sıklığı değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza en az 4 hafta süre ile düzenli olarak, 100 mg ve daha fazla Aspirin kullanan koroner anjiyografisi yapılan 97 hasta dahil edildi. Hastalarda PFA-100 sistemi kullanılarak AD saptandı.

Bulgular: Tüm olgularımız aspirine yanıt bakımından karşılaştırıldığında KAH saptananlarda, saptanmayanlara göre AD anlamlı derecede yüksek bulundu. KAH saptanan aspirine dirençli grupta, sigara içiciliği daha fazlaydı, LDL değerleri ve Total Kolesterol/HDL değerleri aspirine duyarlı gruba göre anlamlı derecede yüksekti. KAH saptananlarda AD olanlar kullandıkları aspirin dozu (100mg ve 300mg) açısından karşılaştırıldıklarında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. KAH saptanan olgular tek damar hastalığı olanlar grup 1 (n=21, % 35), iki damar hastalığı olanlar grup 2 (n=16, % 26) ve üç damar hastalığı olanlar grup 3 (n=23, % 38) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Üç hasta grubu AD açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Aspirin tedavisi alan hastalarda cevabın benzer olmadığı gösterildi. KAH saptanan olgularda aspirin cevabının yeterliliğinin her hastada PFA-100 sistemi ile kısa sürede değerlendirilip tedavinin bu sonuçlara göre düzenlenebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Aspirin direnci; koroner arter hastalığı; PFA-100 sistemi.

ABSTRACT

Objective: Today aspirin is the most widely used antithrombotic drug. In this study frequency of the aspirin resistance (AR) was evaluated in coronary artery disease (CAD) patients with PFA-100 system.

Material and Methods: In the study 97 patients that routinely used 100 mg or higher aspirin for four weeks and that had coronary angiographic examination were included. In the cases with PFA-100 system AR was determined.

Results: When all the cases were examined for AR, it was more frequent in the cases with CAD. In the group with CAD, patients with AR more frequently smoked smoking and the LDL and Total Cholesterol/HDL cholesterol levels were significantly higher compared to the aspirin sensitive patients. When the cases with CAD were compared according to the aspirin dose they had (100mg ve 300mg) the two groups did not differ significantly. The patients with CAD were divided into three groups according to the number of diseased vessels. Group 1 was constituted of cases with one vessel disease (n=21, % 35), group 2 two vessel disease (n=16, % 26) and group 3 was constituted of patients with three vessel disease (n=23, % 38). There no was statistically significant difference in terms of AR among all three groups.

Conclusion: As a result, it was shown that the responses were not the same in patients taking aspirin. It was concluded that in cases with CAD adequacy of aspirin response may be quickly evaluated by PFA-100 system and the therapy may be adjusted according to the results

Keywords: Coronary artery disease; aspirin resistance; PFA-100 system.

GİRİŞ

Günümüzde koroner arter hastalığı (KAH) ülkemizde ve dünyadaki en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır (1). 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 miyokard infarktüsü (Mİ), inme ve kardiyovasküler ölümü ikincil olarak önlemede etkili olduğunu net olarak göstermiştir (2, 3). Ancak, birincil önlemede yararlı etkileri ve kanama tehlikesi arasındaki denge göz önüne alındığında yararı konusunda çelişkili sonuçlar vardır (4, 5). Yirmi beş çalışmanın meta-analizini yapan "Antiplatelet Trialists' Collaboration" araştırmacıları, daha önce kararsız angina veya Mİ öyküsü olan ve antitrombosit tedavi almakta olan hastalarda, ölümcül olmayan Mİ'de % 30, vasküler ölümden % 15 azalma olduğunu göstermişlerdir. Ancak, tüm hastalarda aspirinin etkisi aynı değildir ve yapılan çalışmalarda % 0.4 ile % 83.3 arasında değişen oranlarda aspirin direnci saptanmıştır (6). Aspirin direnci (AD) klinik ve laboratuvar direnç olarak ikiye ayrılır. Klinik anlamda AD, 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 (7, 8).

Bu çalışmada, kararlı KAH tanısı ile takip edilen ve 100-300 mgr/gün aspirin kullanan hastalarda PFA-100 yöntemi kullanılarak AD sıklığı ve AD ile ilişkili klinik ve biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi ve PFA-100 sisteminin AD'nin saptanmasında rutin bir parametre olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından 14 Şubat 2006 tarihinde 4/5 protokol numarasıyla onaylanmıştır. Çalışmaya kronik kararlı koroner arter hastalığı nedeniyle polikliniğimizde tıbbi tedavi altında izlenmekte olan 97 ardışık hasta (66 erkek, 31 kadın; ort. yaş 54.2±8.16) alındı. Tüm hastalardan etik kurul onamı alındı. KAH, koroner anjiyografide majör epikardiyal koroner arterlerde % 50 ve üzerinde darlık oluşu olarak kabul edildi. Anginalı veya anginasız geçirilmiş Mİ, perkütan

koroner girişim veya koroner arter baypas ameliyatı, anjiyografik olarak kanıtlanmış ateroskleroz veya girişimsel olmayan testlerde miyokard iskemisi kanıtlarının bulunduğu hastalar kararlı KAH olan bireyler olarak kabul edildi. Anginalı hastalarda, en az iki aydan beri semptom kompleksinin kararlı olması, anginanın sıklık, süre, kolaylaştırıcı faktörlerinde değişim olmaması ve miyokard hasarı kanıtlarının olmamasına dikkat edildi. Oral antikoagülan kullanan hastalar, kişisel veya aile anamnezlerinde kanamalı durum veya hastalığı olanlar, akut enfeksiyonu olanlar, kardiyovasküler sistem dışında kronik hastalığı bulunup (osteoporoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, dispepsi), trombositleri etkilediği bilinen ilaç alan hastalar, son 1 ay içinde cerrahi operasyon geçiren hastalar, son 10 gün içerisinde trombositleri etkileyecek ilaç alanlar (ağrı kesici amacıyla alınan aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar veya bunları içeren ilaçlar), Trombosit sayısı < 150.000/µl veya > 500.000/µl olanlar veya hemoglobin değeri <9 mg/dl olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kan örneklerinin toplanması: Hasta gruplarımızın kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah hemodinami kliniğine hemen yatırıldıktan sonra, antekubital venden, üst kola hafif venöz staz oluşturularak alındı. İlk kan örneği alındıktan sonra 1 saat içinde tüm kan örnekleri PFA-100 sistemi ile değerlendirildi ve deneyler tamamlandı.

PFA-100 sistemi: Çalışmamızda trombosit fonksiyonları 'Platelet Function Analyzer (PFA)-100' (Dade Behring, Marbourg, Almanya) cihazında kollajen ve epinefrin ile kollajen ve adozin difosfat (ADP) kartuşları kullanılarak incelendi. PFA-100 sistemi in vitro koşullarda, primer hemostazı taklit eden bir düzenekten oluşmaktadır. Cihaz, içerisinde barındırdığı 147 µm çapında kollajen (Kol) ve epinefrin (Epi) veya ADP kaplı kapiller membran içerisinde sodyum sitrat ile antikoagüle edilmiş 800 µl tam kanı aspire eder. PFA-100, testin başlangıç anından trombüs oluşumu ile bu kapiller membranın kapanması arasında geçen süreyi ölçer ve kapanma zamanı olarak sonuç verir. Düzenli aspirin kullanımına rağmen, PFA-100 cihazında Kol/Epi kartuşları ile ölçülen kapanma zamanının 186 saniyeden kısa oluşu AD olarak kabul edilmektedir. Kol/ADP kartuşları ise, diğer nedenlere bağlı kalıtsal veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarını (Glanzman hastalığı, ilaçlara bağlı, vb.) dışlamak için doğrulama testi olarak kullanılmaktadır (9). Bizim

BULGULAR

laboratuvarımızda normal epinefrin kapanma zamanı aralığı 95-160 sn olduğundan aspirin kullanan hastalarda Kol/Epi kartuşu kapanma zamanı <161 sn olanlar aspirin dirençli kabul edildi.

İstatistiksel İncelemeler: Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmada ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t-testi ve Mann-Whitney U-testinden yararlanıldı. AD ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi. Tüm istatistiksel incelemelerde p değerinin <0.05 oluşu anlamlı olarak kabul edildi.

Doksan yedi hastanın 25'inde (% 23.6) PFA-100 ile belirlenen AD saptandı. Tüm grup aspirine yanıt bakımından değerlendirildiğinde 97 hastanın 25'inde AD (22'si KAH tesbit edilen, 3'ü ise koroner arterleri normal veya plaklı olan hasta), 72'sinde ise aspirine normal yanıt saptandı. AD'li olan grup ile aspirine duyarlı olan grup arasında yaş, cinsiyet, dislipidemi varlığı, hipertansiyon, diyabet, hipertansiyon, vücut kitle indeksi (VKİ), kan lipid değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak sigara içiciliği (p=0.001), ortalama trombosit hacmi (OTH) (p=0.01), KAH (p=0.02) bakımından iki grup arasında AD'li grup lehine anlamlı fark saptandı (Tablo I).

Tüm hasta grubunda PFA-100 cihazı ile bakılan aspirine yanıtta epinefrin kartuşuna ait kapanma zamanı değeri 238 ± 69 sn, adozin difosfata ait kapanma zamanı 92.1 ± 19 sn olarak saptandı.

Tablo I: Çalışmaya alınan olguların karakteristik özellikleri.

	Tüm Grup (n=97)	Aspirine (n=72)	Duyarlı Aspirine Dirençli (n=25)	*p değeri
Yaş (yıl)	54.2±8.16	53.4±8.83	56.5±5.3	0.146
Erkek (%)	66 (% 68)	48 (% 66.7)	18 (% 72)	0.62
Sigara (%)	39 (% 40.2)	20 (% 27.8)	19 (% 76)	0.001^{&}
DM (%)	18 (% 20)	13 (% 18.1)	5 (% 20)	0.77
Dislipidemi (%)	53 (% 54.6)	37 (% 51)	16 (% 64)	0.27
HT (%)	80 (% 82)	61 (% 84)	19 (% 76)	0.36
AA (%)	41 (% 42.3)	31 (% 43)	10 (% 40)	0.79
VKİ, (kg/m ²)	27.5±3.08	27.3±3.12	27.9±2.98	0.44
Trombosit (x10 ³)	240±48.3	238±47.9	245±49.9	0.54
OTH, (sL)	9.4±1.59	9.08±1.34	10.3±1.89	0.01^{&}
Total Kolesterol (mg/dl)	205±47.1	206±45.2	205±53.3	0.92
HDL (mg/dl)	42.6±10.2	43.4±10.7	40.1±8.3	0.16
LDL (mg/dl)	128±47.3	125.9±45.9	136±51.2	0.34
Trigliserid (mg/dl)	160±62.5	163±59.8	151±70.4	0.406
T. kol/HDL	5.13±1.34	4.96±1.14	5.6±1.72	0.08
KAH (%)	60 (% 61.9)	38 (% 52)	22 (% 88)	0.03^{&}
Statin (%)	44 (% 45.4)	28 (% 38)	16 (% 64)	0.02^{&}
ACE inh.(%)	54 (% 55)	41 (% 56)	13 (% 13)	0.66
B Bloker (%)	50 (% 51)	35 (% 48.6)	15 (% 60)	0.32
Ca kanal b.(%)	18 (% 18.6)	12 (% 16.7)	6 (% 24)	0.55

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, AA: Aile Anamnezi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, OTV: Ortalama Trombosit Hacmi, HDL: (High Density Lipoprotein) Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: (Low Density Lipoprotein) Düşük Dansiteli Lipoprotein, ACE: (Angiotensin Converting Enzyme) Angiotensin Dönüştürücü Enzim, B Bloker: Beta Bloker, Ca kanal B: Kalsiyum Kanal blokeri. *p değeri aspirine dirençli grupla, aspirine duyarlı grubun arasındaki anlamlılık değeri, [&]: istatistiksel olarak anlamlı olanlar

Koroner anjiyografi sonrası KAH tanısı konulan 60 hasta da aspirine verdikleri yanıtı göre AD olanlar ve aspirine duyarlı olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. KAH saptanan hastalar aspirine yanıt bakımından karşılaştırıldığında 60 hastanın 22'inde (% 36) AD, 38 hastada ise aspirine normal yanıt saptandı. AD'li olan grupla aspirine duyarlı olan grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, VKİ, trombosit sayısı ve OTH gibi özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, sigara içiciliği (p=0.001), düşük yoğunluklu lipoprotein (Low density lipoprotein, LDL) değerleri (p=0.02) ve Total kolesterol/yüksek yoğunluklu lipoprotein (High density lipoprotein, HDL) değerleri (p=0.02) bakımından AD'li grup lehine anlamlı farklılık saptandı (Tablo II). KAH saptanan hasta grubunda AD olanlar

kullandıkları aspirin dozu açısından karşılaştırıldıklarında 100 mg aspirin kullanan grupta AD sıklığı % 35, 300 mg aspirin kullanan grupta ise % 42 olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.46) (Tablo III).

Koroner arterlerinde % 50 ve daha fazla lezyon saptanan hastalar sol koroner ön inen dal, sirkümfleks arter ve sağ koroner arterlerin tutulmasına göre tek damar hastalığı olanlar grup 1 (n=21, % 35), iki damar hastalığı olanlar grup 2 (n=16, % 26) ve üç damar hastalığı olanlar grup 3 (n=23, % 38) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hasta gruplarından grup 1 ve 2 arasında (p=0.26), grup 1 ve 3 arasında (p=0.8) ve grup 2 ve 3 arasında (p=0.35) AD açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo IV).

Tablo II: Koroner arter hastalarının karakteristik özellikleri.

	KAH (n=60)	Aspirine Duyarlı (n=38)	Aspirine Dirençli (n=22)	*p değeri
Yaş, (yıl)	56.1±5.7	55.4±6.3	54.2±8.16	0.19
Erkek (%)	44(% 73)	28 (% 73)	16 (% 72)	0.93
Sigara (%)	27(% 45)	11(% 28.9)	16 (% 72.7)	0.001 ^{&}
DM (%)	14(% 23)	9 (% 23)	5 (% 22)	0.93
Dislipidemi (%)	35(% 58)	22 (% 57)	13 (% 59.1)	0.92
HT (%)	50(% 83)	33 (% 86)	17 (% 77)	0.33
AA (%)	29(% 48)	19 (% 50)	10 (% 45)	0.73
VKİ, (kg/m ²)	28.1±3.3	28.2±3.4	28±3.05	0.84
Trombosit(x10 ³)	235±42	233±41.2	240±46.1	0.5
MPV, (sL)	9.6±1.6	9.4±1.6	10.1±1.5	0.1
T.Kol (mg/dl)	195±44.8	191±39.2	204±53	0.26
HDL(mg/dl)	40.6±8.8	41±9.2	39.5±8.1	0.47
LDL (mg/dl)	118±46.7	108±41	136±50	0.02 ^{&}
TG (mg/dl)	166±69.3	174.42±66	153±74	0.78
T kol/HDL	5.1±0.5	4.8±1.16	5.6±1.61	0.02 ^{&}

*p değeri aspirine dirençli grupla, aspirine duyarlı grubun arasındaki anlamlılık değeri, [&]: istatistiksel olarak anlamlı olanlar, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, AA: Aile Anamnezi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, MPV: (*Mean Platelet Volume*) Ortalama Trombosit Hacmi, T.Kol: Total Kolesterol, HDL: (*High Density Lipoprotein*) Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: (*Low Density Lipoprotein*) Düşük Dansiteli Lipoprotein, TG: Trigliserid, KAH: Koroner Arter Hastalığı

Koroner Arter Hastalığında Aspirin Direnci
Aspirin Resistance in Coronary Artery Disease

Tablo III: 100mg/gün ve 300 mg/gün aspirin alan koroner arter hastalarının karakteristik klinik özellikleri.

	100 mg/gün (n=39)	300 mg/gün (n=21)	*p değeri
Yaş, (yıl)	55.9±6.3	56.5±4.5	0.12
Erkek (%)	32(% 72)	12(% 27)	0.06
Sigara (%)	19(% 70)	8(% 29)	0.43
DM (%)	4(% 28)	10(% 71)	0.71
Dislipidemi (%)	24(% 68)	11(% 31)	0.58
HT (%)	32(% 64)	18(% 36)	0.98
AA (%)	16(% 55)	13(% 44)	0.12
VKİ, (kg/m ²)	27.8±3.1	28±3.6	0.24
Aspirin direnci %'si	% 35(n=13)	% 42(n=9)	0.46

n: hasta sayısı, *p değeri aspirin dirençli grupta 100mg aspirin ile 300mg aspirin kullanan gruplar arasındaki anlamlılık değeri, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, AA: Aile Anamnezi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo IV: Aspirin direnci saptanan KAH'da tutulan damar sayısı ile direnç arasındaki ilişki.

	Grup1(n:21)	Grup 2(n:16)	Grup 3(n:23)	*p ₁	[±] p ₂	^α p ₃
Aspirin direnci	% 36(n=9)	% 16(n=4)	% 36(n=9)	0.26	0.8	0.35

n: hasta sayısı, 1.grup: tek damar hastalığı olanlar, 2.grup: iki damar hastalığı olanlar, 3.grup: üç damar hastalığı olanlar; *p₁: tek damar ile iki damar hastalığı olanlar arasındaki karşılaştırmaya ait anlamlılık değeri, [±]p₂:tek damar ile üç damar hastalığı olanlar arasındaki karşılaştırmaya ait anlamlılık değeri, ^αp₃: iki damar hastalığı olanlar ile üç damar hastalığı olanlar arasındaki karşılaştırmaya ait anlamlılık değeri

TARTIŞMA

AD, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri olan KAH ve serebrovasküler hastalıkta prognozu olumsuz etkileyebileceği yönünde bulguların artmakta olduğu güncel bir sorundur. Laboratuvar yöntemleri ile rutin olarak taranmasının ne ölçüde gerekli olduğu, klinik majör kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine olan etkilerinin tam olarak ortaya konması ile aydınlanacaktır (10). Klinik çalışmalarda farklı hasta gruplarında aynı veya farklı yöntemlerle değişik oranlarda AD bildirilmektedir. AD'nin nedenleri ve oluşum mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (11). Bir dizi çalışmada AD'nin ileri yaştaki hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (12, 13). Çalışmamızda ise KAH tesbit edilen hasta grubunda PFA-100 sistemi ile tesbit edilen direnç % 36'dır. Patricia AG ve ark.'nın kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda PFA-100 sistemi ile yaptıkları çalışmada kollajen/epinefrin (Kol/Epi) kartuşu kapanma zamanı değerine göre AD sıklığı % 9.5 olarak bulunmuştur (12). Macchi L ve

ark.'nın stabil angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada bu oran % 29'du (14). I. Coma-Canella ve ark.'nın kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada AD sıklığı % 32 olarak bulunmuştur (15). Patricia AG ve ark.'nın yaptığı çalışmada AD'li hasta oranının düşük olma nedeni olarak Kol/Epi kapanma zamanı olarak belirlene değerinin 197 sn olmasıdır (12). Çalışmamızda ve diğer yapılan çalışmalarda bu değer ortalama 164 sn civarındadır.

Helgason CM ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak sigara içiciliği ile AD arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptamışlardır ve bu sonucu sigaranın trombosit aktivasyonuna yol açmasına bağlamışlardır (16). Hung J ve ark.'nın çalışmasında da sigara içiciliği ile AD arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuşlardır (17). Gum PA ve ark. yaptıkları çalışmada sigara içen grupta AD'ni istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda saptamışlardır (12). Çalışmamızda tüm hasta grubunun ve KAH saptananların kullandıkları ilaçlar ile

(statin, ACE inhibitörü, beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri) AD arasındaki ilişki incelendiğinde, AD saptanan grupta statin kullanımının daha yüksek oranda olduğu görüldü. KAH saptananların kullandıkları diğer ilaçlar ile AD arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. I. Coma-Canella ve ark.'nın kararlı angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada da sadece statin kullanan olgularda, AD sıklığının statin kullanan olgulara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptamışlardır (15). Normalde statinler doku faktörü salınımını azaltarak antitrombotik etki gösterirler (18). I. Coma-Canella ve ark. bu paradoks durumun nedeni olarak statinler ile aspirinin etkileşmiş olabileceği ve aspirinin antiagregan etkisinin buna bağlı olarak azalabileceği, hiperlipidemili hastalarda statinlerin protrombotik etkilerinin lipid düzeylerinin normale geldikten sonra ortaya çıkması, statin tedavisinin yüksek lipid düzeylerini düşürmede yetersiz kalması ve lipidlerin trombosit agregasyonunu artırması olduğunu söylemişlerdir (15). Çalışmamızda kullanılan aspirin dozu ile AD arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Birçok çalışmada da benzer bir sonuç bulunmuştur (15, 19, 20).

Hiperkolesterolemi trombosit agregasyonunu ve TXA₂ düzeyini artırarak AD'ne neden olmaktadır (21). Friend M ve ark. çalışmalarında hiperlipidemili hastalarda trombositlerin aspirine karşı yanıtlarının azaldığını göstermişlerdir (22). Bizim çalışmamızda bu sonuçla uyumlu olarak, LDL düzeyi yüksek olan KAH'da AD'nin daha yüksek olduğu saptandı. I. Coma-Canella ve ark. çalışmalarında bizim çalışmamızla uyumlu olarak AD olan grupta Total Kolesterol/HDL oranını direnç olmayanlara göre daha yüksek bulmuşlardır (15). Çalışmamızla benzer şekilde HDL düzeyleri AD olan grupta daha düşük olmaya meyillidir.

Trombosit hacmindeki artış, trombosit aktivitesinde artma ve kanama zamanında kısalma ile ilişkili bulunmuştur (23). Çalışmamızda da AD ile OTH ve trombosit sayısı arasındaki ilişkiler değerlendirildi ve KAH saptananlarda AD ile OTH ve trombosit sayısı arasında ilişki saptanmadı.

Aspirin dirençlilerde vasküler olay sıklığının yüksek olması, aspirine alternatif antitrombotik ilaçların varlığı ve kombine ilaç tedavilerinin daha etkin olması nedeniyle AD tanısının netleştirilmesi ve saptandığında alternatif tedavilere geçilmesi gerekliliği kaçınılmaz olmaktadır (23, 24).

Sonuç olarak KAH saptanan ve düzenli olarak aspirin kullanan olgularda aspirinin etkinliğinin ölçülme-

si, majör kardiyovasküler olayların (akut MI, ani ölüm, inme gibi). önlenmesi açısından son derece önemlidir. Klinikte AD'nin saptanmasında rutin tarama yapmak için veriler yetersizdir. KAH saptanan olgularda AD'nin PFA-100 sistemi ile kısa sürede tesbit edilebileceğini gösterdik. PFA-100 sistemi gibi AD'ni kolayca, çok kısa sürede değerlendirebilen testlerin rutin klinik kullanıma girebilmesi için daha fazla prospektif, randomize çalışmaların yapılması gerektiği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. 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(13):1602-5.
2. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96(8):2751-3.
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(6963):1215-7.
4. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, 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(9678):1849-60.
5. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6618):320-31.
6. 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(14):1702-8.
7. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3(6):1309-11.

Koroner Arter Hastalığında Aspirin Direnci
Aspirin Resistance in Coronary Artery Disease

8. Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, Lange RA, Ardehali H. Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):518-26
9. Mammen EF, Alshameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system. *Semin Thromb Hemost* 1995;21(Suppl 2):113-21.
10. Pamukçu B, Onür I, Oflaz H, Elitok A, Buğra Z, Nişancı Y. The relationship between aspirin resistance and endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease. *Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(2):103-7.
11. Pamukcu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23(3):213-22.
12. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88(3):230-5.
13. Pamukcu B, Oflaz H, Nisancı Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J* 2005;149(4):675-80.
14. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002; 107(1-2):45-9.
15. Coma-Canella I, Velasco A, Castano S. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100. *Int J of Cardiol* 2005;101(1):71-6.
16. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25(12):2331-6.
17. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995;92(9):2432-6.
18. Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001;130(18):2248-53.
19. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2003;108(1):37-42.
20. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995;11(3):221-7.
21. Szczeklik A, Musial J, Undas A. Reasons for resistance to aspirin in cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106(22):181-2.
22. Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidemia. *BMJ* 2003;326(7380):82-3.
23. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58(2):714-7.
24. Schafer AI. Genetic and acquired determinants of individual variability of response to antiplatelet drugs. *Circulation* 2003;108(8):910-1.