

Klinik Araştırma

Basit Serum Enflamatuvar Belirteçleri ve Asetilsalisilik Asit Direnci Arasındaki İlişki

Dr. Mustafa ÇETİN*, Dr. Emrullah KIZILTUNÇ*, Dr. Zehra GÜVEN ÇETİN*, Dr. Hülya ÇİÇEKÇİOĞLU*
Dr. Candan MANSUROĞLU AVAN*, Dr. Ender ÖRNEK*, Dr. Feridun Vasfi ULUSOY*

Öz

Amaç: Bu çalışmada Nötrofil lenfosit (N/L) oranı, platelet lenfosit (P/L) oranı, ortalama platelet hacmi (OPH), yüksek duyarlılıklı CRP (yd CRP) ve serum ürik asit düzeyleri ile asetilsalisilik asit (ASA) direnci arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yeni koroner arter hastalığı tanısı almış 106 hasta dahil edilmiştir. ASA'nın etkinliği bir haftalık 100 mg aspirin tedavisinin ardından platelet fonksiyon analizör (PFA) 100 sistemi ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi N/L oranı, P/L oranı, yd CRP, OPH ve serum ürik asit düzeyleri ASA direnci olan ve olmayan hasta gruplarında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Elli iki hastada (%49) ASA direnci mevcuttu. Gruplar arasındaki temel özellikler benzer saptandı. Bel çevresi ASA direnci olan hastalarda belirgin olarak daha yüksekti. Gruplar arasında N/L oranı, P/L oranı, yd CRP, MPV ve serum ürik asit düzeyleri benzer olarak saptandı.

Sonuç: Bu çalışma koroner arter hastalığı olan hastalarda ASA direnci ile serum enflamatuvar belirteçleri ve/veya platelet reaktivite belirteçleri arasında bir ilişki bulunmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Asetilsalisilik asit, Direnç, Koroner arter hastalığı, Enflamasyon

The Association Between Simple Serum Inflammatory Markers and Acetylsalicylic Acid Resistance

Abstract

Objective: In this study we aimed to evaluate if there is any association between acetylsalicylic acid (ASA) resistance and Neutrophil to lymphocyte (N/L) ratio, platelet to lymphocyte ratio (P/L), high sensitive CRP (hs CRP), mean platelet volume (MPV), uric acid levels.

Material and Method: One hundred and six new diagnosed coronary artery disease patients were enrolled to this study. The effect of ASA was assessed using the platelet function analyzer (PFA-100) system after one week of 100 mg acetylsalicylic acid treatment. Pretreatment N/L ratios, P/L ratios, hs CRP, MPV, uric acid levels of ASA responder patients and non-responder patients were compared.

Results: Fifty two of the patients (49 %) had ASA resistance. Baseline characteristics were similar between the groups. Waist circumference was significantly higher in ASA non-responders. N/L ratio, P/L ratio, hs CRP, MPV, uric acid levels were similar between the groups.

Conclusion: This study demonstrated that there is no association between ASA resistance and serum inflammatory and/or platelet reactivity markers in coronary artery disease patients.

Keywords: Acetylsalicylic acid, Resistance, Coronary artery disease, Inflammation

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi: Mustafa Çetin, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Altındağ, Ankara

e-posta: mdmustafacetin@yahoo.com

Geliş Tarihi: 07.05.2015 Kabul Tarihi: 17.08.2015

Giriş

Asetilsalisilik asit hem akut kalp damar hastalıklarında, hem de kalp damar hastalığı tanısı olan bireylerin

ikincil korunmasında etkinliği çok iyi bilinen ve en çok kullanılan antiplatelet ajandır. Bununla birlikte ASA bütün hastalarda benzer şekilde platelet inhibisyonu sağla-

yamamaktadır. Değişik çalışmalarda, hastaların %5,5-60'ında ASA tedavisi ile yeterli platelet inhibisyonu sağlanamadığı bildirilmiştir.¹ Bu durum ASA direnci olarak isimlendirilmektedir. ASA direnci olan bireylerde olmayanlara göre trombotik ve embolik kalp damar olaylarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.²⁻³

Aterosklerotik damar hastalığı kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Serum enflamatuvar belirteçlerinin bireylerdeki kalp damar hastalığı riski üzerine olan etkileri yaygın olarak çalışılmıştır. Yüksek duyarlılıklı (yd) CRP değerleri ile kalp damar hastalığı olayları arasındaki ilişki gösterilmiştir ve yd CRP günümüzde kalp damar hastalıklarında risk sınıflandırılması amacıyla kullanılmaktadır.⁴ Büyük epidemiyolojik çalışmalarda serum ürik asit düzeylerinin koroner arter hastalığı insidansı ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵ İskemik durumlarda ürik asit yüksekliği pro-oksidan ve pro-enflamatuvar bir sürecin göstergesi olabilir.⁶ Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tam kan sayımının alt parametreleri olan nötrofil, lenfosit, platelet düzeylerinden elde edilen verilerin kalp damar hastalıkları açısından önemli prognostik bilgiler verebileceği ortaya çıkmıştır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) değerlerinin ST yükselmeli akut miyokard enfarktüsü, ST yükselmez akut miyokard enfarktüsü, aort diseksiyonu ve akut inme gibi durumlarda hastane içi ve uzun dönem mortalite ön gördürücüsü olarak kullanılabilirliği birçok klinik araştırma ile gösterilmiştir.⁷⁻¹³ Yine reaktif plateletlerin bir göstergesi olarak kullanılabilen ortalama platelet hacmi (OPH) inme ve kalp krizi hastalarında prognostik öneme sahiptir.¹⁴ Yukarıda saydığımız parametrelerin hepsi enflamatuvar aktivitenin ve/veya platelet reaktivitesinin doğrudan veya dolaylı göstergeleri olarak kullanılabilirler.

Asetilsalisilik asit direncinin kalp damar hastalıklarında istenmeyen olayları artırdığı gösterilmiştir. Yukarıda adı geçen "enflamatuvar ve platelet reaktivitesinin göstergesi olarak kullanılabilen" belirteçlerin istenmeyen kalp damar olayları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yd CRP, ürik asit, NLO, PLO ve OPH değerlerinin ASA direnci ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya koroner arter hastalığı tanısı konularak ASA tedavisi başlanan 106 stabil koroner arter hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara bilgilendir-

me yapıp, yazılı onamları alınmış ve çalışma etik kurul tarafından onaylanmıştır. Tam kan sayımı parametrelerinde anormal bulguları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluğu, aktif enfeksiyonu, kronik enflamatuvar hastalığı, diyabeti veya pre-diyabeti olan ve platelet fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. ASA tedavisinin etkisi platelet fonksiyon analiz (PFA 100) cihazı ile bakılmıştır. PFA 100 sistemi, platelet kaynaklı hemostazı taklit eden otomatik, in vitro bir test sistemidir. Testin kartuşu hasarlanmış bir damarı taklit eder ve yüksek akım durumunda kollajen/epinefrin veya kollajen/ADP giydirilmiş membran ile kaplı mikroskobik delikleri tıkayan platelet tıkaçlarının oluşma zamanını ölçer. Platelet fonksiyonları üzerine etkiyi ölçen birincil kartuş, kollajen/epinefrin kartuşudur. Alınan kan örnekleri üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda ve kan alındıktan sonra yarım saat ile iki saat arasında çalışılmıştır. Bir haftalık ASA tedavisinin ardından normal kollajen/epinefrin tetiklenen kapanma zamanı (KETKZ) (82-165 saniye) ASA direnci olarak tanımlanmıştır.

Hastaların ASA tedavisi başlanmadan önce hemogram parametreleri, rutin biyokimya parametreleri, lipid profili, yd CRP değerleri çalışılmıştır. Bu hemogram parametreleri ile NLO ve PLO hesaplanmıştır. Kalp damar hastalığı için risk faktörleri ve varsa kullandıkları ilaçlar kaydedilmiştir.

İstatistiksel analiz

Analiz öncesinde uygun istatistiksel testin seçimi için gerekli bütün varsayımlar uygulanmıştır. Bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi ile iki grup arasındaki sürekli değişkenler karşılaştırılmış, sonuçlar ortalama±standart sapma veya ortanca-çeyrekler arası değer olarak verilmiştir. İkili veriler ise ki kare testi ile değerlendirilmiş, sonuçlar sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 17 programı kullanılmıştır.

Bulgular

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde koroner arter hastalığı tanısı konulan 106 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 52'sinde ASA direnci saptanmıştır. Bel çevresi dışında her iki grubun temel klinik ve laboratuvar parametreleri birbirleri ile benzer bulunmuştur (Tablo 1). Her iki grup arasında yd CRP, ürik asit, NLO, PLO ve OPH değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların temel özellikleri

	Genel	ASA Direnci + (n=52)	ASA Direnci (n=54)	P
Yaş, yıl (ortalama±S)	61,0±9,3	62,1±9,2	60,0±9,3	0,295
Hiperlipidemi, n(%)	81 (76,4)	39	42	0,731
Hipertansiyon, n(%)	74 (69,8)	38	36	0,474
Cinsiyet, erkek, n(%)	65 (61,3)	36	29	0,101
Sigara, n(%)	29 (27,4)	16	13	0,442
Aile Öyküsü (KAH için), n(%)	40 (37,7)	16	24	0,140
Bel çevresi, cm (ortalama±SS)	100,2±10,3	102,4±9,6	98,0±10,5	0,025
TK, mg/dL (ortanca-CAA)	160,0 (137,7-212,0)	159,5 (143,0-207,7)	161,5 (134,75-216,0)	0,971
TG, mg/dL (ortanca-CAA)	130,5 (96,4-202,5)	129,5 (99,0-213,75)	134,5 (95,0-197,5)	0,833
HDL-C, mg/dL (ortanca-CAA)	35,0 (30,75-41,0)	35,0 (30,75-41,25)	34,5 (30,75-40,25)	0,914
LDL-C, mg/dL (ortanca-CAA)	102,0 (77,0-125,25)	103,5 (81,25-126,5)	100,5 (72-123,75)	0,683
Hb, g/dL (ortalama±SS)	14,4±1,6	14,4±1,5	14,4±1,6	0,938
Beyaz küre sayısı (ortalama±SS)	7534±1816	7714±1852	7360±1782	0,318
Plt, x10 ³ /mm ³ (ortalama±SS)	268,5±25,3	293,1±35,4	245,9±19,6	0,325
Htc, % (ortalama±SS)	42,6±4,1	42,4±4,1	42,8±4,2	0,531
Beta bloker, n (%)	88 (83)	40	48	0,100
ACEI, n(%)	44 (41,5)	17	27	0,074
ARB, n(%)	38 (31,8)	21	17	0,332
KKB, n(%)	21 (19,8)	12	9	0,401
Statin, n(%)	60 (56,6)	26	34	0,212

ASA: Asetilsalisilik asit, TK: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, Htc: Hematokrit, ACEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, KKB: Kalsiyum kanal blokörü, SS: Standart sapma, CAA: Çeyrekler arası aralık 25-75

Tablo 2: Gruplar arasındaki OPH, ürik asit, yd CRP, N/L oranı ve P/L oranı

	ASA direnci + (n=52)	ASA direnci - (n=54)	P
OPH, fl (ortanca-CAA)	8,8 (8,1-9,5)	8,5 (7,9-8,9)	0,124
Ürik asit, mg/dL (ortanca-CAA)	5,5 (4,8-6,5)	5,3 (4,4-6,3)	0,083
yd CRP, mg/dL (ortanca-CAA)	2,0 (0,6-4,1)	1,1 (0,5-2,5)	0,062
Nötrofil lenfosit oranı (ortanca-CAA)	1,96 (1,6-2,8)	1,9 (1,5-2,5)	0,796
Platelet lenfosit oranı (ortanca-CAA)	111,2 (85,1-142,0)	106,8 (86,6-142,1)	0,842

ASA: Asetilsalisilik asit, yd CRP: Yüksek duyarlılık C reactive protein, OPH: Ortalama platelet hacmi, CAA: Çeyrekler arası aralık 25-75

Tartışma

Bu çalışma ile ASA direnci olan ve olmayan hastalarda serum enflamatuvar ve platelet aktivitesinin göstergesi olarak kullanılabilen basit belirteçlerin benzer oranda olduğunu saptadık. Bulgularımız kronik enflamatuvar bir hastalık olan koroner arter hastalığında ASA direnci ile enflamasyon arasında bir ilişkinin olmadığını desteklemektedir.

Literatürde ASA direnci ile vücuttaki enflamatuvar durum arasında ilişki olup olmadığını araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır. Paulsen ve ark.¹⁵ yaptığı çalışmada ASA direnci olan ve olmayan hastalarda serum fibrinojen ve CRP düzeyleri benzer olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmanın hasta sayısı azdır ve örneklem büyüklüğü toplam 20 hastadan oluşmaktadır. Tarafımızca daha önceden yapılan bir çalışmada diyabetik, prediyabetik ve nondiyabetik koroner arter hasta-

lığı hastalarında serum enflamatuvar belirteç düzeyleri benzer olarak saptanmıştır.¹⁶ Ancak bu çalışma doğrudan ASA direnci ve serum enflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tasarlanmamıştı ve hastaların büyük çoğunluğu diyabetik ve pre-diyabetik koroner arter hastalığı olmayan hastalardan oluşmaktaydı. Diyabetik hastalarda ASA direncini nelerin öngörebileceğini araştıran bir çalışmada, beyaz küre sayısı, sigara kullanımı ve kronik kalp yetmezliği tanısı olması ASA direnci ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada beyaz küre sayısı ASA direnci olan hastalarda yüksek saptanmasına dayanılarak subklinik enflamasyonun da ASA direncinde rol alabileceği öne sürülmüştür.¹⁷ Ancak aynı çalışmada yd CRP düzeyleri ASA direnci ile ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların küre sayıları benzer saptandı. Bunun yanında NLO ve PLO gibi son yıllarda popüler olarak kullanılan ve enflamatuvar belirteç olarak ileri sürülen değerler de her

iki grupta benzer olarak saptanmıştır. ASA direnci ile serum enflamatuvar belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir diğer çalışmada ise ASA direnci olanlarda yd CRP ve p-selektin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ancak interlökin (IL)-6 düzeyleri benzer bulunmuştur.¹⁸ Bu çalışmada ASA direnci ışık transmisyon agregometri yöntemi ile çalışılmıştır. Farklı metotlar ile ASA direnci bakıldığında farklı sonuçlara ulaşılabildiği bilinmektedir.¹⁹

Yukarıda da tartışıldığı gibi literatür verileri ASA direnci ile serum enflamatuvar belirteçleri arasındaki ilişki açısından karmaşık sonuçlar ortaya koymaktadır. ASA direncini tespit etmek için kullanılan yöntemler arasında ne yazık ki kuvvetli bir korelasyon bulunmamaktadır ve farklı çalışmalarda farklı bulgular ASA direnci olan hastaların standart bir şekilde tespit edilememesine bağlı olabilir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda ASA direncine PFA-100 ile bakılmıştır. ASA direncini saptamak için farklı metotlar ile çok fark-

lı sonuçlara ulaşılabilmektedir ve bu nedenle çalışmalarda tanımlanan ASA direnci pozitif hastalar benzer popülasyonları yansıtmayabilir. Bu nedenle de ASA direnci olduğu varsayılan hastalarda aynı parametreler farklı oranlarda saptanabilir. Bizim çalıştığımız PFA-100 sistemi ile ASA direnci literatürdeki diğer yöntemlere nazaran fazla saptanmaktadır. Bu ASA direnci olan hastaları olduğundan fazla oranda tespit etmemize ve sonuçlarda hata oluşmasına sebep olabilir.

Çalışmamızda IL-6, VCAM, ICAM gibi enflamatuvar belirteçler bakılmamıştır. Serum enflamasyon göstergesi olarak kullandığımız belirteçleri artırarak daha kesin sonuçlara ulaşabilirdik. Ancak bu çalışmada günlük pratikte rahatça kullanılacak enflamasyon belirteçleri ile ASA direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamıştık.

Sonuç

Çalışmamızda ASA direnci ile enflamatuvar ve platelet reaktivite belirteçleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Muir AR, McMullin MF, Patterson C, McKeown PP. Assessment of aspirin resistance varies on a temporal basis in patients with ischaemic heart disease. *Heart* 2009;95(15):1225-9.
2. 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(14):1650-5.
3. 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(6):961-5.
4. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109(11):1349-53.
5. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Chiou MJ, Luo SF. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(1):127-34.
6. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(6):409-14.
7. Karakoyun S, Gursoy MO, Akgun T, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may predict in-hospital mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Herz* 2014;40(4):716-21
8. Sawant AC, Adhikari P, Narra SR, Srivatsa SS, Mills PK. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short and long term mortality following revascularization therapy for ST elevation myocardial infarction. *Cardiol J* 2014;21(5):500-8
9. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Ogmegul A. Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predict to Short-term Mortality in Acute Cerebral Infarct Independently from Infarct Volume? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(8):2163-8
10. Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, et al. Higher Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is Related to Lower Ejection Fraction and Higher Long-term All-Cause Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients. *Can J Cardiol* 2014;30(10):177-82
11. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in clinical outcomes of non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20(4):378-84.
12. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT, Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J*

Thromb Thrombolysis 2012;34(3):326-34.

13. Temiz A, Gazi E, Gungor O, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2014;20:660-5.
 14. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009;63(10):1509-15.
 15. Poulsen TS, Mickley H, Korsholm L, Licht PB, Haghfelt T, Jorgensen B. Using the Platelet Function Analyzer-100 for monitoring aspirin therapy. *Thromb Res* 2007;120(2): 161-72.
 16. Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, et al. Acetylsalicylic Acid resistance in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes & non-diabetic coronary artery disease. *Pak J Med Sci* 2014;30(3):539-44.
 17. Kaplon-Cieslicka A, Rosiak M, Postula M, et al. Predictors of high platelet reactivity during aspirin treatment in patients with type 2 diabetes. *Kardiol Pol* 2013;71(9):893-902.
 18. Blann AD, Kuzniatsova N, Lip GY. Vascular and platelet responses to aspirin in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2013;43(1):91-9.
 19. Kuzniatsova N, Shantsila E, Blann A, Lip GY. A contemporary viewpoint on "aspirin resistance". *Ann Med* 2012; 44(8):773-83.
-