



NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA ASİRİN DİRENÇ SIKLIĞI

Hadim Akoğlu¹, Kemal Ağbaht³, Fatih Dede¹, Mesude Yılmaz²,
Ali Rıza Odabaş¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Nefrotik sendrom

- Tromboembolik komplikasyonlar %35
 - arteryal
 - venöz

Singhal R et al., Thrombosis Research 2006

- Myokard infarktüsü riskinde 5-6 kat artış
- Koroner kalp hastalığına bağlı ölüm riskinde 2-3 kat artış

Rabelink TJ et al., Kidney Int. 1994

Ordoñez et al., Kidney International 1993

Tromboembolik Komplikasyonlar

- Koagülasyon sisteminde aktivasyon
 - Endojen antikoagülanlarda azalma
 - Fibrinolitik sistem aktivitesinde azalma
 - Glomerüler hemostatik sistemdeki değişiklikler
 - **Platelet aktivasyon ve agregasyonu**
-
- Artmış kan viskozitesi
 - Hemokonsantrasyon
 - Steroid kullanımı

Nefrotik Sendrom & Tromboemboli

➤ Tromboemboli var

- akut arteryel ▶ trombolitik tedavi
- düşük molekül ağırlıklı heparin
- oral antikoagülan

➤ Tromboemboli yok ▶ Proflaktik antiagregan tedavi

- Dipyridamol
- **Aspirin** ▶ Doz bağımlı etki gösterir

- 60-325 mg : Antitrombotik etki
- 650 mg : Antipiretik-analjezik
- 2000-6000 mg: Antiromatizmal

- Yüksek risk grubu hastalarda oral antikoagülan

Singhal R et al., Thrombosis Research 2006

Aspirin Direnci

➤ Klinik aspirin direnci

- Uygun dozda düzenli aspirin alımına rağmen aterotrombotik olaylardan korunmada başarısızlık

➤ Biyokimyasal aspirin direnci

- Uygun dozda düzenli aspirin alımına rağmen platelet fonksiyon testlerinde persistan platelet aktivasyonunun saptanması

AMAÇ

- Nefrotik sendromlu hastalarda aspirin direnci var mıdır?
- Sıklığı nedir?
- İlişkili faktör / faktörler var mıdır?

YÖNTEM

Hasta Populasyonu

- Nefrotik sendrom tanısı almış, 100 mg/gün aspirin (en az 7 gün) kullanan erişkin yaş grubundaki hastalar

YÖNTEM

Dışlama kriterleri

- Klopidoğrel, tiklopidin, dipiridamol veya diğer NSAİD kullanımı
- Heparin veya LMWH kullanımı
- Son 1 hafta içinde major cerrahi prosedür öyküsü
- Özgeçmişinde veya ailede kanama bozukluğu öyküsü
- Platelet sayısı $<150.000/\mu\text{l}$ veya $>450.000/\mu\text{l}$
- Hemoglobin <8 g/dl
- Myeloproliferatif hastalık öyküsü
- İlaça bağlı trombositopeni öyküsü
- Malignite öyküsü olan hastalar

YÖNTEM

- Hastaların demografik özellikleri,
 - yaş
 - cinsiyet
 - vücut kitle indeksi
- Toplam aspirin kullanım süresi, kaydedildi.
- Glomerüler filtrasyon hızı
 - dört değişkenli MDRD formülü

YÖNTEM

➤ Kan örneklemesi

- tam kan sayımı
- kreatinin
- albumin
- lipid profili
- C-reaktif protein

➤ 24 saatlik idrar örneği

- protein atılımı
- albumin atılımı

YÖNTEM

Platelet fonksiyon analizi

- Trombosit fonksiyon analizatörü (PFA-100)
- Kollajen, ADP veya epinefrin kaplı aparatın içinden tam kan geçirilerek trombositlerin agonistlerle aktivasyonu sağlanır.
- Trombosit tıkaçı oluşturularak in vitro kan akımı kesilinceye kadar geçen sürenin ölçümü hesaplanır.
- Kollajen/epinefrine bağlı kapiller tıkanma zamanı <159 sn olması ASA direnci olarak kabul edildi.

YÖNTEM

İstatistiksel Yöntemler

- Devamlı değişkenler
 - ortalama±standart sapma (normal dağılıyorsa)
 - ortanca ve çeyreklikler arası fark 25 ve 75 (normal dağılmıyorsa)
- Gruplar arası karşılaştırma
 - Student t testi (normal dağılıyorsa)
 - Mann-Whitney U testi (normal dağılmıyorsa)
- Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır
- $P < 0.050$ ise test istatistiksel olarak anlamlı
- Tüm hesaplamalar için SPSS 13.0 versiyonu kullanılmıştır.

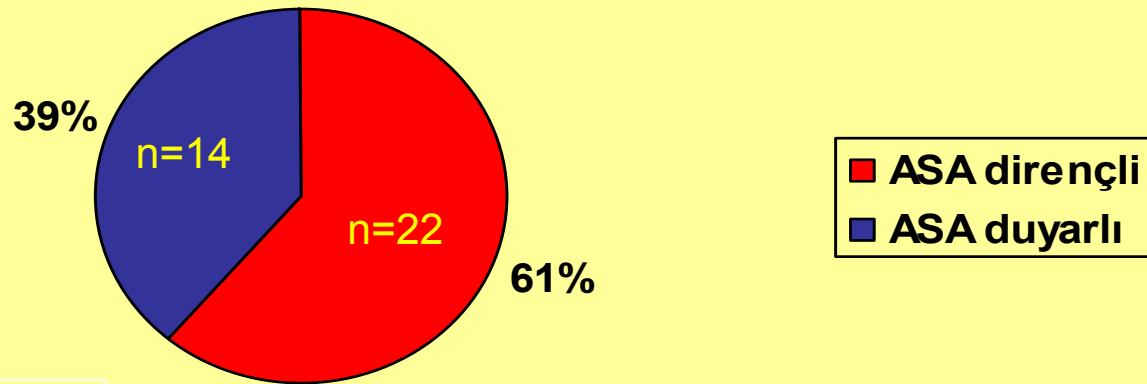
BULGULAR

➤ Olguların Özellikleri

- Çalışmaya dahil edilen toplam olgu sayısı; 36
- Yaş ortalaması; 40.3 ± 12.3 yıl
- Yaş aralığı; 18-70
- Cinsiyet; 22 Erkek, 14 Kadın

BULGULAR

Aspirin direnç sıklığı



Toplam n=36

BULGULAR

	ASA dirençli n=22	ASA duyarlı n=14	p
Yaş (yıl)	40.7 ± 11.9	39.6 ± 13.3	AD
Erkek, n (%)	11 (%50)	11 (%78.6)	AD
VKİ (kg/m ²)	26.7 ± 4.8	27.8 ± 4.6	AD
*ASA kullanım süresi (ay)	23 (7.8-36)	7 (3.5-52.5)	AD

AD, anlamlı değil; ASA, asetil salisilik asit; VKİ, vücut kitle indeksi.

* Ortanca değeri verilmiştir.

BULGULAR

	ASA dirençli n=22	ASA duyarlı n=14	p
Hemoglobin (g/dl)	13.2 ± 1.8	13.7 ± 2.4	AD
Lökosit (x1000 mm ³)	9.5 ± 3.7	9.7 ± 4.0	AD
Platelet (x1000 mm ³)	316 ± 95	330 ± 79	AD

AD, anlamlı değil; ASA, asetil salisilik asit

BULGULAR

	ASA dirençli n=22	ASA duyarlı n=14	p
*C-reaktif protein (mg/L)	3.2 (3.2-6.3)	3.5 (3.2-9.2)	AD
*Serum kreatinin (mg/dl)	0.8 (0.7-1.1)	1.05 (0.8-1.7)	AD
*GFH (ml/dk/1.73 m ²)	100.6 (55.2-134.3)	81.9 (49.1-115.6)	AD

AD, anlamlı değil; ASA, asetil salisilik asit; GFH, Glomerüler filtrasyon hızı

* Ortanca değeri verilmiştir.

BULGULAR

	ASA dirençli n=22	ASA duyarlı n=14	p
*Serum albumin (g/L)	32 (26-38)	33.5 (29.5-37.8)	AD
*Albuminüri (mg/gün)	1050 (550-3705)	742 (163-2631)	AD
*Proteinüri (mg/gün)	1600 (1045-5436)	763 (233-2889)	AD

AD, anlamlı değil; ASA, asetil salisilik asit

*Ortanca değeri verilmiştir.

BULGULAR

	ASA dirençli n=22	ASA duyarlı n=14	p
Total kolesterol (mg/dl)	232.6 ± 50.5	177.2 ± 39.9	<0.001
HDL (mg/dl)	47.9 ± 13.4	40.1 ± 16.6	AD
Trigliserid (mg/dl)	172.6 ± 120.6	139.9 ± 85.3	AD
LDL (mg/dl)	147.3 ± 47.4	110.9 ± 30.1	0.008

AD, anlamlı değil; ASA, asetil salisilik asit

TARTIŞMA

Aspirin Direnci Olası Oluşum Mekanizmaları

- Klinik değişkenler
 - Sigara; trombosit aktivasyonunu artırmakta
 - NSAID kullanımı
 - Yetersiz dozda kullanım
- Biyolojik faktörler
 - Alternatif trombosit aktivasyon yolları
 - Kollajene duyarlılıkta artış
 - Katekolamin deşarjına bağlı trombosit aktivasyonunda artış (egzersiz, stres gibi)
 - TxA2 biyosentezinde artış (makrofaj ve endotelde)
- Genetik değişiklikler
 - COX-1 geninde mutasyon/polimorfizm
 - Glikoprotein IIb/IIIa reseptör polimorfizmleri

TARTIŞMA

Aspirin direncinin laboratuvar yöntemleri ile belirlenmesi

- **Optik agregometri:** ADP, epinefrin, araşidonik asid
- **PFA-100**
- **RPFA (rapid platelet function assay):** Trombin aktive edici peptid
- **Plazma/İdrar tromboksan B2 düzeyi**
- **Kanama zamanı**
- **Akım sitometri:** monoklonal antikor / platelet aktivitesi
- **Platelet agregasyon oranı (PAR)**
- **Platelet granül sekresyon ölçümü**

Sanderson et al.,Ann Intern Med 2005

Araştırmacı	Hasta popülasyonu	n	Yöntem	Aspirin direnci
Gum et al.	Stabil KAH	325	Optik agrometre PFA-100	%5.5 %9.5
Pamukcu et al.	Stent restenozu	204	PFA-100	%31.3 stent restezunda, %10.7 patent stentte
Chen et al.	Elektif PCI	151	Ultegra RPFA	%19.2
Hobikoglu et al.	ACS ve stabil KAH	204	PFA-100	%40.3 ACS'lu hastalarda, %27 stabil KAH
Roller et al.	Periferik arter hastalığı	31	PFA-100	%40
Helgason et al.	İnme	306	Optik agrometre	%25
Alberts et al.	İnme	129	PFA-100	%56 ≤161 mg/gün ASA alanlar, %28 ≥325 mg/gün ASA alanlar

TARTIŞMA

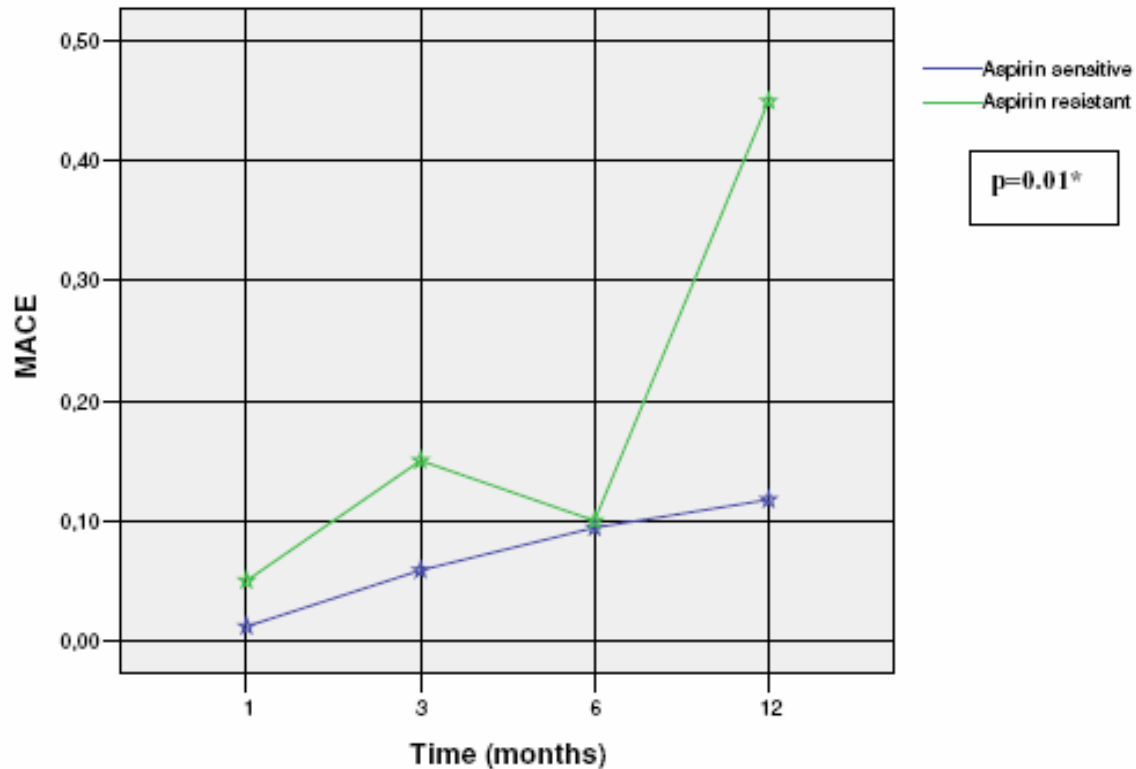
Aspirin

direnci

neden

önemli?

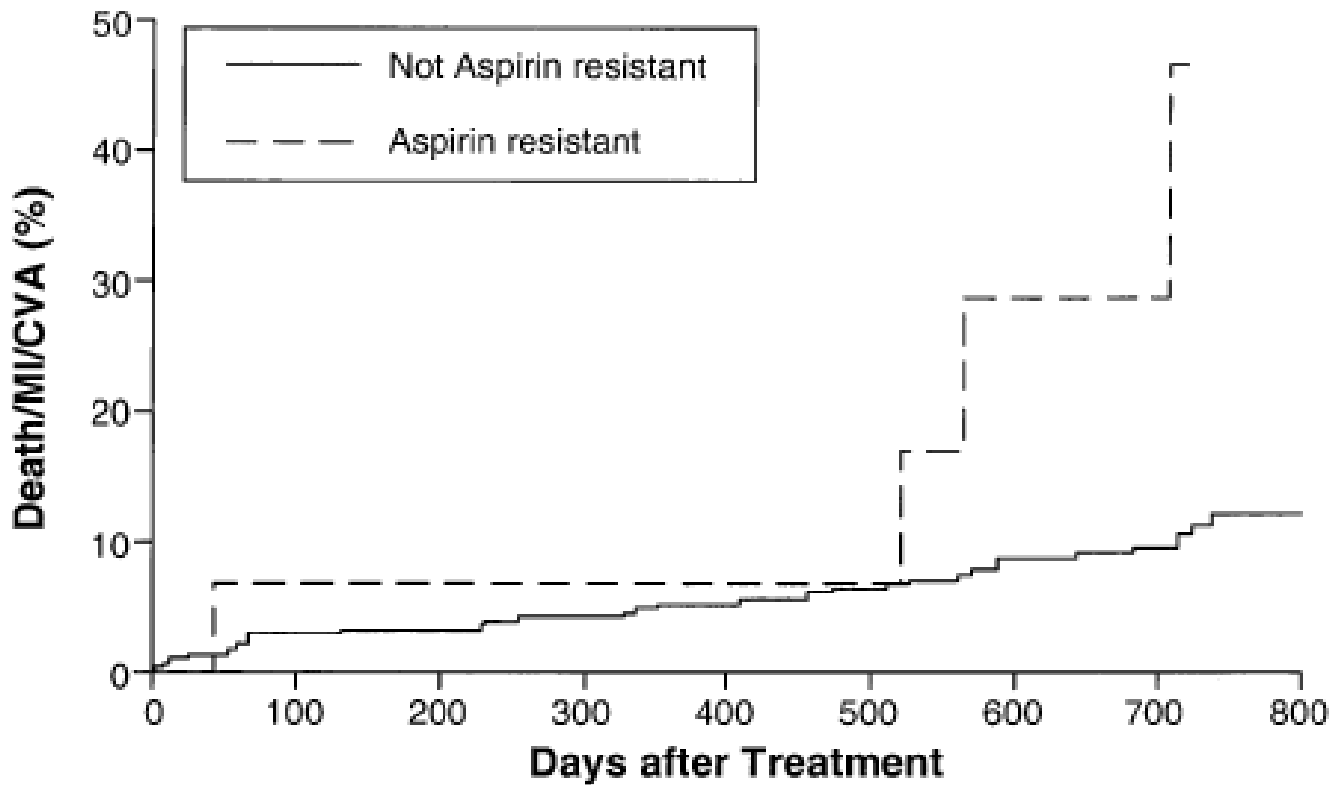
TARTIŞMA



MACE: Major cardiovascular events (unstable angina, STEMI, NSTEMI, stroke).

Pamukcu B et al., J Thromb Thrombolysis 2006

TARTIŞMA



Gum et al., JACC 2003

TARTIŞMA

Nefrotik Sendromlu Hastalarda

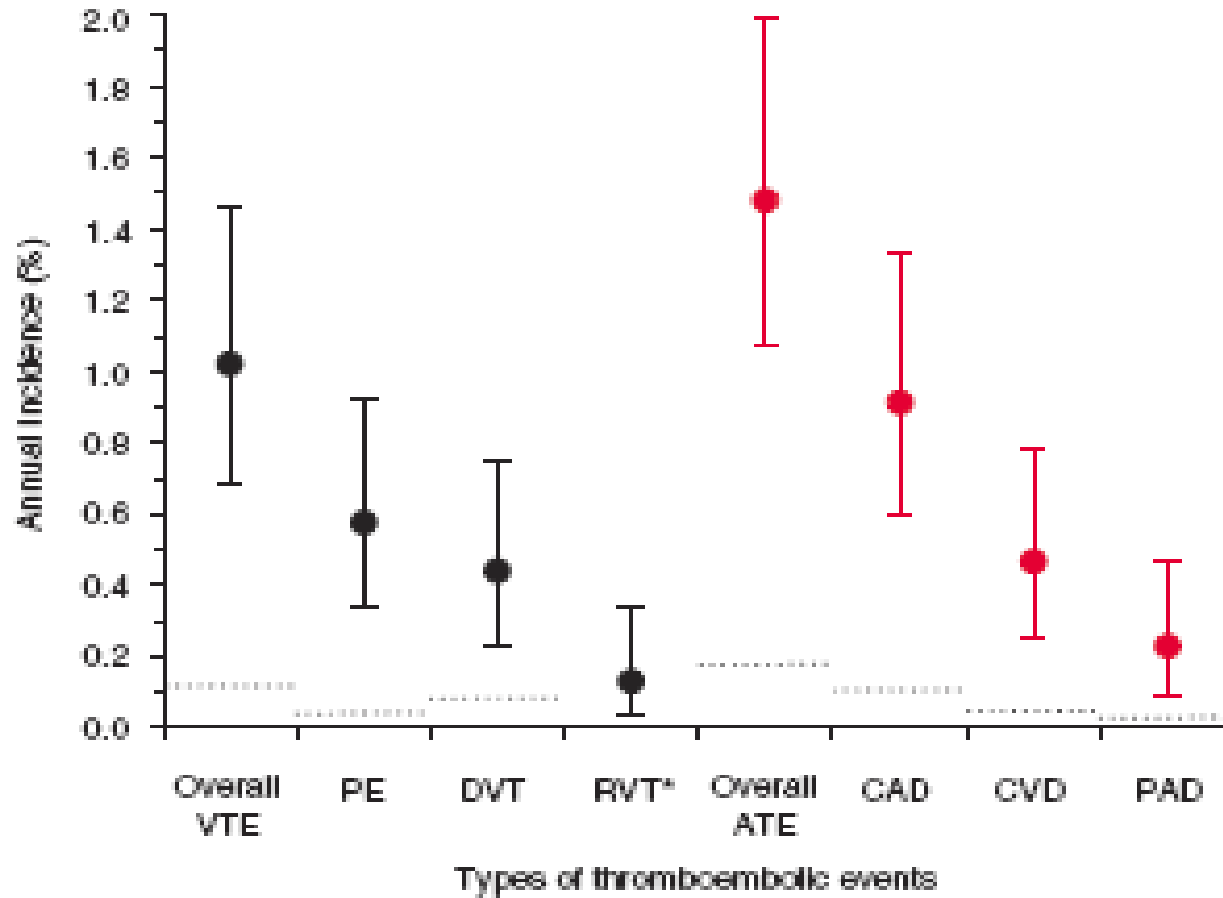
Aspirin

direnci

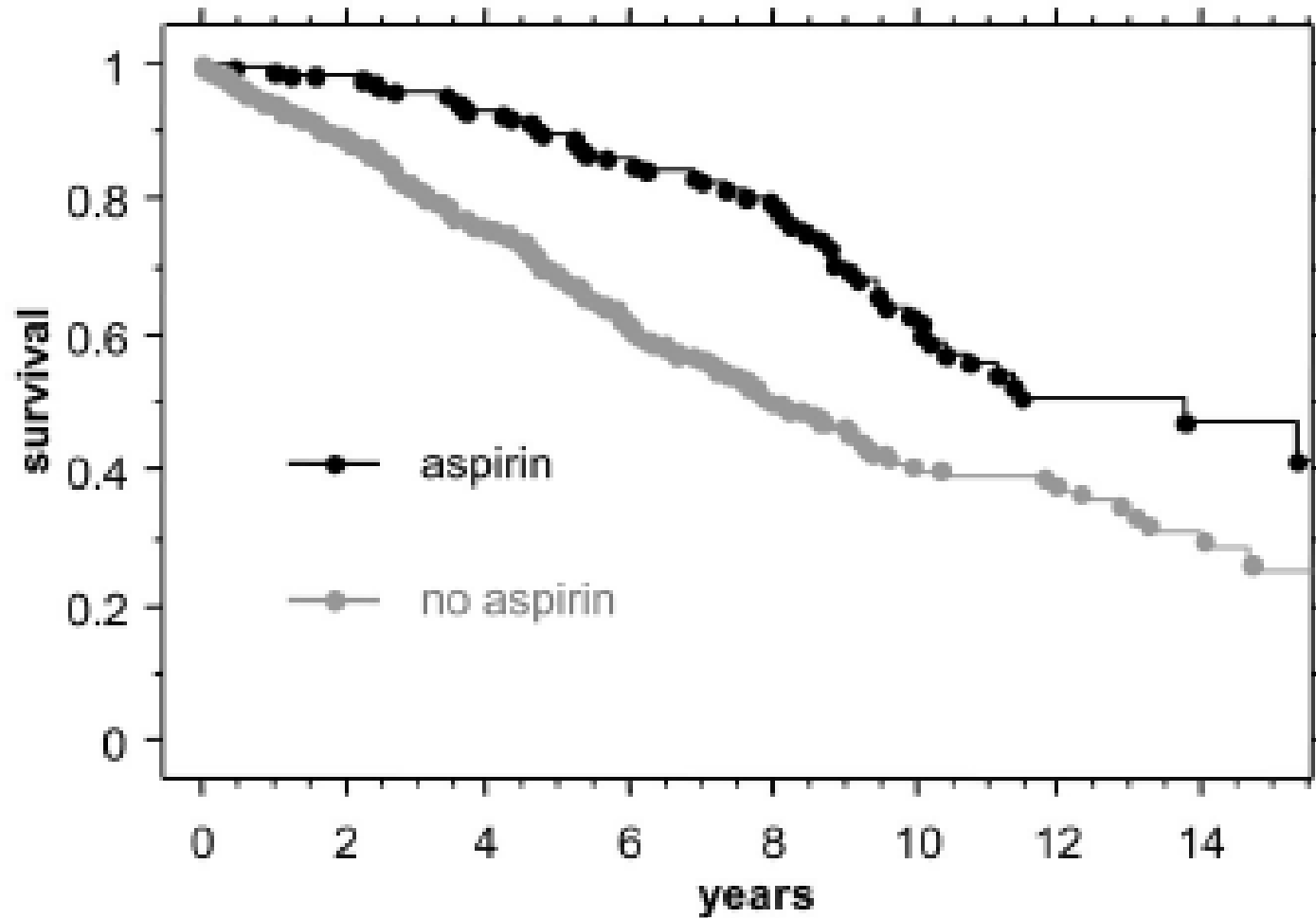
neden

önemli?

TARTIŞMA



TARTIŞMA



TARTIŞMA

Aspirin Duyarlılığı ve Erken Postoperatif Greft Fonksiyonu

	ASA duyarlı n=29	ASA dirençli n=11	P
Glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk)	64.6 ± 25.9	40.2 ± 17.4	0.007

ASA, aspirin.

TARTIŞMA

➤ Aspirin direnci

%61 

➤ Neden yüksek?

TARTIŞMA

Nefrotik sendrom & Tromboemboli & Platelet

- Artmış platelet— damar duvarı interaksyonu
- Artmış platelet agregasyonu

Machleidt C et al., Kidney Int 1989
Rabelink TJ et al., Kidney Int 1994
Kuhlmann U et al., Clin Nephrol. 1981
Siroli V et al., Nephron 2002

TARTIŞMA

Platelet hiperagregabilitesi

- hipoalbuminemi
- hiperkolesterolemi
- hiperfibrinojenemi

Machleidt C et al., Kidney Int 1989

TARTIŞMA

- Nefrotik hastalarda lizolesitinden zengin LDL ▲
- Bozulmuş nitrik oksit üretimi ► Endotel toksisitesi
- Nitrik oksit ► platelet adezyon inhibitörü

Nefrotik Sendrom



Azalmış nitrik oksit üretimi



Artmış platelet— damar duvarı interaksiyonu

TARTIŞMA

Hiperkolesterolemi & Aspirin direnci

➤ Hiperkolesterolemik hastalarda

- artmış platelet agregabilitesi
- artmış TXA2 üretimi
- artmış trombin jenerasyon belirteçleri

Szczeklik A et al., Circulation 2002

➤ 3 aylık statin tedavisi in vitro aspirin direncini hastaların % 65'inde azaltmıştır.

Tirnaksiz E et al., J Thromb Thrombolysis. 2009

SONUÇ

- 100 mg/gün aspirin kullanan nefrotik sendromlu hastalarda yüksek oranda aspirin direnci saptanmıştır
- Hiperkolesterolemi nefrotik sendromlu hastalarda aspirin direncini etkileyen bir faktör olabilir.

ÖNERİLER

- Nefrotik sendromlu hastalarda aspirin direnci ile ilişkili olası faktörler araştırılabilir.
- Laboratuvara dayalı aspirin direncinin nefrotik sendromlu hastalarda tromboembolik hastalıklar ve kardiyovasküler olay üzerine etkilerini araştıran klinik çalışmalar düzenlenebilir.
- ASA verilmesi planlanan hastalarda aspirin direnç taraması yapılabilir.