

Aspirin direnci

Aspirin resistance

Dr. Erdal Aktürk, Dr. Ergün Topal, Dr. Yüksel Aksoy

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Aspirin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde en sık kullanılan antitrombotik ilaç olmakla birlikte, bazı hastalarda aspirin tedavisi sonrası vasküler tromboembolik olayların oluşması bu ilacın emniyetini ve "aspirin direnci" kavramını gündeme getirmiştir. Bu derlemede, aspirin direncinin nedenleri ve sonuçlarına yönelik bilgiler gözden geçirilerek bu konuya yaklaşımın ne olması gerektiği ele alındı.

Anahtar sözcükler: Aspirin/farmakoloji/terapötik kullanım/yan etki; kardiyovasküler hastalık/ilâç tedavisi; ilaca direnç; trombosit agregasyonu/ilâç etkisi.

Aspirin (asetilsalisilik asit) yaklaşık 100 yıldır ucuz ve etkili bir antitrombotik ilaç olarak birincil ve ikincil koruma amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda, kontrendikasyon yoksa, tanı konduktan itibaren aspirin tedavisine başlanmakta ve yaşam boyu sürdürülmektedir.

1978 yılında, Mehta ve ark.^[1] kateterizasyon uyguladıkları 10 hastaya işlem öncesinde 650 mg aspirin vermişler ve işlem sırasında ve sonrasında trombosit fonksiyonlarının sadece üç hastada normal seyrettiğini gözlemişlerdir. Aspirin direncinin önemli bir klinik tanı olduğu ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkisinin bulunduğunu ortaya koyan ilk randomize çalışma Gum ve ark.^[2] tarafından kararlı angina pektorisli hastalarda agregometre ve PFA-100 testleri kullanılarak yapılmıştır. Yaklaşık iki yıllık takip sonrasında, aspirin direnci bulunan hastalarda ölüm, miyokard infarktüsü (Mİ) ve serebrovasküler olay (SVO) gelişimi yönünde üç kattan fazla risk artışı saptanmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, 325-1300 mg/gün doz aralığında %5.5-75 oranında aspirin direnci geliştiği bildirilmiştir (Tablo 1).^[1,3-11]

Although aspirin is the most commonly used antithrombotic drug in the treatment of cardiovascular diseases, the appearance of vascular thromboembolic events in some patients receiving aspirin has brought into question its safety and development of aspirin resistance. This article reviews the most current information concerning the cause of aspirin resistance and clinical results and discusses therapeutic implications.

Key words: Aspirin/pharmacology/therapeutic use/adverse effects; cardiovascular diseases/drug therapy; drug resistance; platelet aggregation/drug effects.

Yüksek riskli hastalarda aspirin kullanımının arteriyel trombotik olayları yaklaşık %25 oranında azalttığı bilinmektedir; ancak, uzun dönem aspirin tedavisi altında dahi, hastaların %10-20'sinde tekrarlayan trombotik olaylar meydana gelmektedir.^[12] Antitrombosit olarak önerilen dozda aspirin kullanımına karşın trombotik olayların tekrarlaması, aspirin etkisizliğini veya yetersizliğini ifade etmeye yönelik olarak "aspirin direnci" kavramını gündeme getirmiştir. Bu kavramı kesin ve tam olarak tanımlamak kolay değildir; çünkü çok yönlü olan bu fenomen için literatürde çevresel ve kalıtsal faktörlerden, aspirinin farmakokinetiğine kadar değişen birçok etkenin sorumlu olabileceği bildirilmektedir.

Laboratuvar testlerinde aspirin etkisinin zayıf veya yetersiz olduğu durumlar için "incomplete-responders", "poor-responders", "aspirin failure" gibi terimler kullanılmış; aspirinin tromboksan sentezini yeterli düzeyde inhibe etmesine karşın, trombosit agregasyonunun sürdüğü durumlar için "aspirin direnci" yerine "aspirine yanıtızlık -non-responders" terimi önerilmiştir.

Klinik ve laboratuvar özellikleriyle aspirin direnci^[13] aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

Geliş tarihi: 23.05.2005 *Kabul tarihi:* 19.07.2005

Yazışma adresi: Dr. Erdal Aktürk, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 44280 Malatya.
Tel: 0422 - 341 06 60 Faks: 0422 - 341 07 28 e-posta: ergunt@inonu.edu.tr

Tablo 1. Aspirin direnci ile ilgili yapılan çalışmalar ve sonuçları

	Sayı	Hastalık	Doz (mg/gün)	Yöntem	Sıklık (%)
Helgason ve ark., 1994 ^[3]	306	İnme sonrası	325	Optik agregometre	25
Wang ve ark., 2003 ^[4]	422	Stabil KAH	325	RPFA	23
Gum ve ark., 2003 ^[5]	325	Stabil KAH	325	Optik agregometre ve PFA-100	5.5/9.5
Macchi ve ark., 2002 ^[6]	72	Stabil KAH	160	PFA-100	29.2
Andersen ve ark., 2002 ^[7]	129	Stabil KAH	75-160+warfarin	PFA-100	35/40
Chen ve ark., 2004 ^[8]	151	Elektif PKG	80-325	RPFA	19.2
Sane ve ark., 2002 ^[9]	88	Kalp yetersizliği	325	Tam kan agregometre ve PFA-100	56.8/55.7
Buchanan ve Brister, 1995 ^[10]	40	Baypas	325	Kanama zamanı	43
Grottemeyer ve ark., 1993 ^[11]	180	İnme sonrası	100	Trombosit reaktivite	36

KAH: Koroner arter hastalığı; PKG: Perkütan koroner girişim; PFA-100: *Platelet function assay-100*; RPFA: *Rapid platelet function assay*.

1. Klinik olarak direnç. Bilinen bir koroner, sebrovasküler veya periferik arter hastalığı varlığında, aspirin tedavisi gören bir hastanın aterotrombotik yeni bir olay geçirmesi.

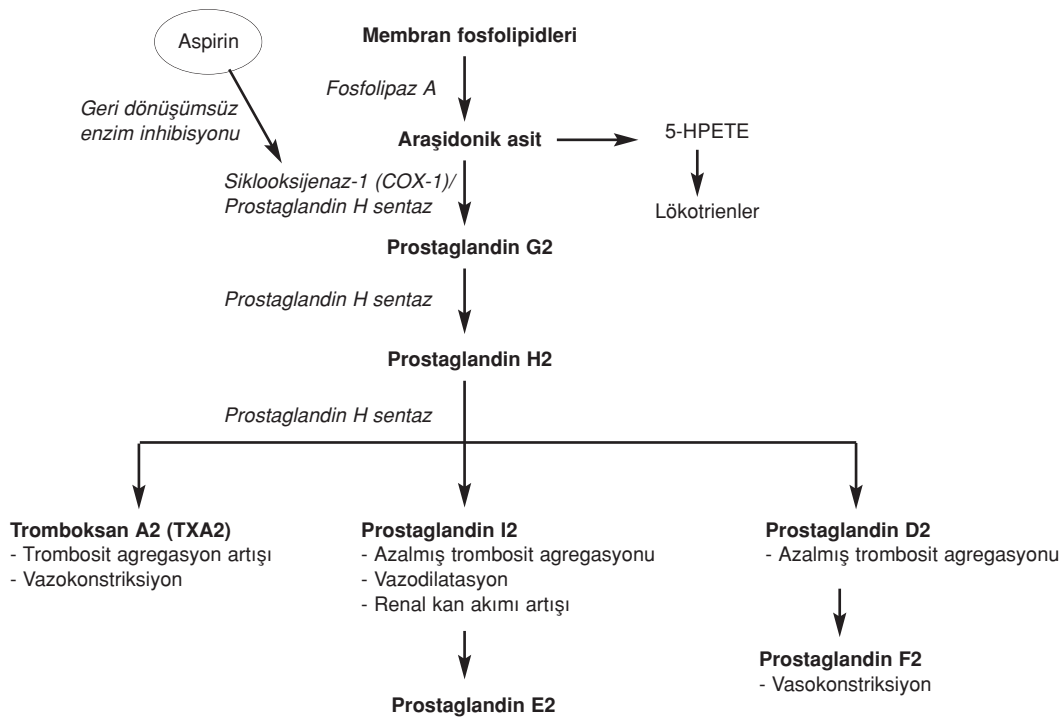
2. Laboratuvar olarak direnç. Aspirin tedavisi sürüyorken, trombosit fonksiyonlarına yönelik testlerde, yeterli antitrombosit etkinliğin gösterilememesi (kanama zamanı, trombosit agregasyonu düzeyi, kan tromboksan A2 düzeyi, idrarda tromboksan B2 ve metaboliti 11-dehidro tromboksan B2 düzeyi gibi).

Aspirinin etki mekanizması

Çeşitli uyarılar (kollajen, ADP, trombin, trombosit aktive edici faktör) trombositlerde sentezlenen ve

depolanan tromboksan A2'nin salınımına yol açarak trombosit agregasyonuna ve vazokonstriksiyona neden olurlar. Aspirin, antitrombotik etkisini, tromboksan A2 oluşumunu önleyerek gösterir. Araşidonik asitten prostaglandin G2'ye dönüşümü sağlayan siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini inhibe eder ve bu yolun son ürünlerinden biri olan tromboksan A2 oluşumu bloke olur (Şekil 1).^[14]

Siklooksijenaz enziminin, COX-1 ve COX-2 olarak bilinen iki izoformu vardır. COX-1 tüm hücrelerde yapısal eleman olarak bulunurken, COX-2 inflamatuvar yanıtı bağlı olarak ortaya çıkar. Asetilsalisilik asit, yapısal izoform olan COX-1'e, COX-2'ye oranla 150-200 kat daha fazla bağlanır.



Şekil 1. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu. (Mason ve ark.dan uyarlanmıştır).^[14]

Bu durum antitrombotik etki (COX-1 enzimiyle) ve anti-inflamatuvar etki (COX-2 enzimiyle) elde etmek için aspirinin neden farklı dozlarda kullanıldığını açıklar.^[15]

Asetilsalisilik asit, prostaglandin üretimini engellemenin yanı sıra vitamin-K antagonizması, trombin üretimini azaltması ve pıhtılaşma faktörlerini asetilemesiyle kardiyovasküler hastalıkları önlemektedir.^[12] Ayrıca, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonunu önleyerek antioksidan etki gösterir, aterosklerotik plakta inflamasyonu azaltır ve endotel bütünlüğüne katkıda bulunur.^[16]

Aspirin direncinde kullanılan yöntemler

Aspirin direncini değerlendirmek için çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir:

Kanama zamanı ölçümü. Trombosit tıkaçına bağlı *in vivo* kan akımının kesilmesini gösterir. Duyarlılığı düşük olması ve ölçümü yapana bağımlı olması dezavantajlarıdır.

İdrarda araşidonik asit yıkım ürünlerinin ölçümü. Aspirin kullanımıyla, idrarda 11-dehidro tromboksan B2, 12-HETE gibi araşidonik asit yıkım ürünlerinin azalmaması esasına dayanır. HOPE çalışmasında (Heart Outcomes Prevention Evaluation), 5529 hastanın idrar örneklerinde 11-dehidro TXB2 düzeyi ile miyokard infarktüsü ve inme riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır.^[17] Bu test *in vivo* tromboksan üretimini gösterir. Ancak, bu test de böbrek fonksiyonlarından etkilenmektedir.

Optik agregometre testi. Bu yöntemde, trombosit agregasyonunun ölçümü için trombosit içeriği zengin olan plazma kullanılır. Agregasyonu stimüle etmek için plazmaya trombosit agonistleri (epinefrin, ADP veya kollajen) eklenir ve ışık geçirme derecesine göre (%0 ile 100 arasında) değerlendirilir. Trombosit fibrinojene bağlandıkça ışık geçirgenliği artmaktadır. Bu teknik yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, yoğun emek ve teknik deneyim gerektirmesi ve agoniste bağımlı olması kısıtlılıklarıdır.^[18]

Trombosit fonksiyon analizörü (PFA-100®). Kollajen, ADP veya epinefrin kaplı bir aparatın içinden tam kan geçirilerek trombositlerin bu agonistlerle aktivasyonu sağlanır. Böylece, trombosit tıkaçı oluşturularak *in vitro* kan akımı kesilinceye kadar geçen sürenin ölçümü hesaplanır. Yapılması kolay ve hızlı sonuç veren bir testtir, optik agregometreden daha duyarlı bulunmuştur.^[2] Von-Willebrand faktör düzeyinden etkilenmektedir. Kollajen/epinefrin uyarımlı kapanma (closure) zamanının >150-165 saniye olması direnç bulgusudur.^[2]

Hızlı trombosit fonksiyon analizörü (RPFA). Turbidimetriye dayalı optik bir ölçümdür. Sitratlı tam kanda trombositleri aktive etmek için katyonik propil gallat kullanılır. Trombosit reseptörlerinin varlığı oranında adezyon ortaya çıkar ve ışık geçirgenliğinin derecesine göre ölçüm yapılır. Sonuçlar PFA-100 ve optik agregometre ile koreledir. Asetilsalisilik asit reaksiyon ünitesi değerinin <550 olması trombosit disfonksiyonu lehinedir.^[4] Selektif COX-2 inhibitörü kullanımının bu yöntemi etkilemediği bildirilmiş ve bu yöntemle saptanan aspirin direncinin artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur.^[4]

Yaygın olarak kullanılan yukarıdaki yöntemlerden başka, kullanımı daha az olan *flow* sitometre, trombosit reaktivite indeksi, trombosit agregasyon hızı yöntemleri de vardır.

Farklı yöntemlerle yapılan araştırmalarda aspirin direnci oranları geniş bir dağılım göstermiştir. Ayrıca, bu testlerle, nitrik oksit ve prostasiklinin antiagregan etkileri yanı sıra trombosit içeriği zengin olan plazma kullanılan testlerde (optik agregometre) eritrosit-trombosit etkileşimi de değerlendirilememektedir. Aspirin direncinin doğru bir şekilde ölçümü ve izlemi için kolay, hızlı, güvenilir ve tam kanda çalışılan bir teste ihtiyaç vardır. Son çalışmalara göre, antitrombositler tedavinin klinik etkinliğini göstermesi bakımından PFA-100 ve RPFA bu özellikleri karşılayabilme yönüyle ümit vericidir.^[4,19]

Aspirin direncinde öne sürülen mekanizmalar

Aspirin direncinden sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmese de bazı klinik, biyolojik ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (Tablo 2). Bunların hangi hasta grubunda ve ne oranda etkili olduğu açık değildir. Potansiyel mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

a. Klinik faktörler. İlaç kullanımında hasta uyumsuzluğu veya ilaç dozunun yetersiz olması.

Aspirinin kronik kullanımı. Başlangıçta tam olan trombosit inhibisyonu, altı ay içinde kısmi inhibisyona dönüşmekte veya aspirine yanıtızsızlık ortaya çıkmaktadır.^[20] Zamanla oluşan bu değişiklik durumunda aspirin direncini test etmek gerekebilir.

Diyabet. Günde 100 mg ve 6-12 ay süreyle düzenli aspirin kullanan diyabetli hastalarda %21 oranında direnç saptanmıştır.^[21] Diyabette, trombosit agonistlerine duyarlılık artışı, aspirine duyarsız tromboksan sentezi, ADP aracılı trombosit sentezinde artış nedeniyle aspirin direnci geliştiği bildirilmektedir.^[21,22]

Tablo 2. Aspirin direncinde rol oynayan olası mekanizmalar

Klinik faktörler	İlaç kullanımına uyumsuzluk veya yetersiz dozda ilaç alımı Kronik aspirin kullanımı Diyabet Sigara içme İlaç etkileşimi: Non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımı Diğer: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite, gastrointestinal emiliminde azalma (enterik kaplı aspirin)
Trombosit fonksiyonlarını etkileyen faktörler	Trombosit aktivasyonunun COX-1 dışı yollardan olması COX-1 ve COX-2 aktivitesinde artış COX-2 aktivitesinde artış Trombosit reaktivitesinde ve döngüsünde artış Tromboksan A2'nin yetersiz baskılanması Trombositlerin diğer kan hücreleriyle etkileşimi
Genetik faktörler (Tek nükleotid polimorfizmi)	Reseptörler: Glikoprotein IIb-IIIa, kollajen reseptörü, tromboksan reseptörü Enzimler: COX-1, COX-2, tromboksan A2 sentaz
Diğer	Aterotrombotik olmayan nedenler (vejetasyon, kalsiyum, tümör embolisi) Kadın cinsiyet? Egzersiz, stres Aspirin yanıtında değişkenlik? Tedavi yetersizliği? (arteryel trombüs çokfaktörlüdür)

Sigara içimi de trombosit agregasyonunu uyarır.

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, trombositlerin COX-1 bölgesine bağlanarak aspirinin antitrombotik etkisini önlemektedir.^[23]

Ayrıca, sistolik kan basıncı 145 mmHg'nin üzerinde olduğunda aspirinin etkisi azalmaktadır.^[24] Yüksek kolesterol düzeyleri de aspirin direnciyle ilişkili bulunmuştur.^[25] Obezitede artmış insülin direnci, aspirinin antitrombotik etkisini baskılayabilir.^[26] Ayrıca, katekolamin salınımı, trombosit agregasyonunu artırarak protrombotik etki göstermektedir.

b. Trombosit fonksiyonlarını etkileyen faktörler.

Trombosit aktivasyonunun COX-1 dışı yollardan olması. Artan kollajen duyarlılığı trombosit aktivasyonunu veya egzersiz ve mental stres katekolamin aracılı trombosit fonksiyonlarını artırarak aspirin etkisini azaltabilir.^[27]

COX-1 ve COX-2 aktivitesinde artış. COX-1 aktivitesinde artış, makrofaj, monosit ve endotel hücreleri tarafından TXA2 üretimini artırabilir.^[17] COX-2 inhibisyonunun trombositler üzerinde belirgin etkiye sahip olmadığı bilinmesine karşın, genç trombositlerde (dolaşımda %8-10) COX-2 aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir.^[28] Düşük de olsa, trombosit-

lerdeki bu enzim aktivitesi aspirin direncine yol açabilir.

Trombosit reaktivitesinde artış. Trombositlerle eritrositlerin etkileşimi, glikoprotein IIIa subünitinde polimorfizm, prostaglandin-F2 α düzeyinde ve trombositlerin kollajene duyarlılığında artış gibi faktörler trombosit reaktivitesini ve agregasyonunu artırarak trombus oluşumuna katkı yapmaktadır.

Trombosit döngüsünde (turnover) artış. Aspirin tedavisi sürdürülse de kanama veya cerrahi girişime yanıt olarak trombosit fraksiyonu artışıyla tromboksan yapımı devam etmektedir.

Tromboksan A2'nin yetersiz baskılanması. Oksidatif strese aspirin ile bloke edilemeyecek yollar aracılığıyla tromboksan A2 üretilebilir. Diyabet, hiperlipidemi, sigara içimi ve kararsız angina gibi, dolaşımdaki trombositlerin arttığı durumlarda, enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu COX'den bağımsız üretilen bir dizi prostaglandin F2 bulunmuştur. Bu prostaglandinler tromboksan A2'ye benzer etkiler oluşturabilir.^[29,30]

Trombositlerin diğer kan hücreleriyle etkileşimi. Trombositlerle eritrositlerin etkileşimi protrombotik etki yapar. Endotel hücreleri ve monositler trombositlerde prostaglandin H2 yapımını uyararak (COX-

1'in baypas edilmesi) veya kendi tromboksan A2'lerini üreterek aspirin direncine yol açabilirler.

c. Genetik faktörler.

Tek nükleotid polimorfizmi. COX-1 polimorfizmi ve/veya mutasyonu asetilsalisilik asidin COX-1 asetilasyonunu önler.^[12,17] Trombosit glikoproteinlerini kodlayan çeşitli allellerden özellikle PLA-1 polimorfizmi olan bireylerde aspirin direnci belirgindir.^[31,32] Trombosit glikoprotein IIB/IIIA'nın IIIa subünitinde polimorfizmin varlığı stent sonrası artmış restenozla ilişkili bulunmuş^[33] ve homozigot olan bireylerin, agonistlere artmış trombosit agregasyon yanıtı veren aspirine azalmış inhibisyon yanıtı verdikleri gösterilmiştir.^[34]

Kardiyovasküler hastalıklar ve aspirin direnci

Aspirin direnci en çok kardiyovasküler hastalıklarda incelenmiş, bu çalışmalarda kullanılan farklı yöntemlere bağlı olarak farklı sonuçlar bulunmuştur. Gum ve ark.nın^[5] stabil koroner arter hastalığı olan 325 hastada yaptığı ileriye dönük çalışmada, 325 mg/gün aspirin kullanılmış ve iki yıl sonunda ölüm, Mİ ve SVO sıklığının arttığı görülmüştür; ancak, çalışmada kullanılan optik agregometre testinin metodolojik kısıtlılıkları bildirilmiştir. Aspirin tedavisi altındaki hastalara yönelik bir başka olgu kontrollü çalışmada idrarda 11-dehidrotromboksan B2 artışının Mİ ve kardiyovasküler mortalite riski artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[17] Benzer olarak, periferik arter hastalığı nedeniyle anjiyoplasti yapılan ve 100 mg/gün aspirin kullanımına karşı direnç gelişen hastalarda arteriyel reoklüzyon riski %87 oranında artmıştır. Bu hastalarda anjiyoplasti sonrası günlük olarak fazla miktarda sigara içiminin aspirinin lokal antitrombotik etkilerini bloke edebileceği öne sürülmüştür.^[35] Anılan çalışmaların ortak yönü aspirin direnci varlığında kardiyovasküler olayların artmasıdır.

İlginç olan, önceden aspirin kullanan ve kullanmayan bireyleri karşılaştıran çalışmalarda, akut koroner olay sonrası aspirin tedavisinde görülen olumsuz klinik olayların önceden aspirin kullananlarda daha sık olmasıdır. ESSENCE ve TIMI 11B çalışmalarının (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events, Thrombolysis in Myocardial Infarction) sonuçları, önceden aspirin kullanan kişilerde akut koroner sendrom geliştiğinde, aspirin kullanımının kardiyovasküler riski artırdığı yönündedir.^[36] PURSUIT çalışmasında (Platelet Glycoprotein IIB/IIIA in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), ST yükselmez akut koroner sendromla başvuran ve aspirin te-

davisi uygulanan hastalarda ölüm, Mİ, kalp yetersizliği, aritmi ve kanamanın, önceden aspirin kullanan (hastaların %63'ü) grupta daha fazla olduğu saptanmıştır.^[37] Aterosklerozda aspirinin mortaliteyi ve kardiyovasküler olayları azaltıcı etkisini tartışmasız bilmemize karşın, PURSUIT çalışmasındaki ST yükselmez akut koroner sendromlu hastalarda neden böyle bir sonucun geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Bu durumun nedeni olarak, bu grupta kardiyak risk faktörlerinin daha fazla olması veya önceden aspirin tedavisine başlanarlarda koroner arter hastalığının daha şiddetli olabileceği ya da aspirin direnci olabileceği düşünülmüştür.

Ameliyat sonrasında aspirin direnci gelişebilir. Tromboksan inhibisyonu, günlük aynı dozda aspirin alan sağlıklı gönüllüler ile baypas greftlemesi yapılanlarda sırasıyla %94 ve %30-50 oranında bulunmuştur.^[38] Ameliyat sonrası dönemde trombosit dengesindeki artış, trombosit agregasyonunda yetersiz inhibisyona neden olabilir.^[38] Ameliyata yanıt olarak artmış trombosit fraksiyonu tromboksan üretimini sürdürmektedir. Bu hastalarda daha sık ya da yüksek dozlarda antitrombosit tedaviye ihtiyaç duyulabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Serebrovasküler olay geçiren hastalarda ikinci saatte aspirine yanıt tam olarak alınmasına karşın 12. saatte hastaların üçte birinde direnç gözlenmiş, bu grupta iki yıllık izlemde vasküler mortalite aspirine yanıt verenlere oranla daha fazla (%3.5) bulunmuştur.^[39] Yine, tekrarlayan iskemik SVO geçiren hastalarda sabit doz aspirinin antitrombosit etkilerinin zamanla tüm bireylerde aynı kalmadığı ve doz artışına ihtiyaç olduğu ortaya konmuştur.^[3]

Ayrıca, kalp yetersizliği nedeniyle harici ventriküler destek cihazı (external ventricular assist device) takılan hastalarda değişik oranlarda aspirin direnci saptanmıştır. Bu hastalar cinsiyet ve yaşa göre değerlendirildiğinde, aspirin direnci kadınlarda daha fazla bulunmuş, yaşlılardaki sonuçların ise farklılık gösterdiği görülmüştür.^[2,5]

İlaç dozunun standart olmayışı da aspirin direncine katkıda bulunabilir. Günlük 80-325 mg aspirin alımı COX-1'i %95 oranında inhibe eder ve klinik olarak etkilidir. Daha yüksek dozlarda klinik yarar görülmezken gastrointestinal yan etkiler de artmaktadır. GUSTO-IIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes) ve PURSUIT çalışmalarındaki akut koroner sendromlu hastaların geriye dönük analizinde, orta doz (>150 mg/gün) ve düşük doz (<150 mg/gün) as-

pirin kullanımının altı aylık takip sonuçlarında fark görülmemiştir.^[40] Oysa *ex vivo* çalışmalarda aspirin direnci doza bağımlı bulunmuştur. Bunun nedeni, COX-2 inhibisyonu ve eritrositlerle trombositlerin protrombotik etkileşimi için aspirin dozunun 500 mg/günden fazla olması gerekliliği olabilir.^[12,41] Aspirin direnci ve antitrombotik tedavi dozu bakımından şimdilik 325 mg/günden fazla doz artırımının klinik yararı açık değildir. Bu nedenle, klinik ve laboratuvar olarak aspirin direncini gösterir bulgu söz konusu olduğunda doz artırımı yapılabilir veya başka antitrombotik ilaç eklenebilir.

Antitrombositler ajan olarak en fazla incelenen ilaç aspirin olmakla birlikte, tedaviye karşın iskemik olayların ve bazı yan etkilerin oluşması yeni antitrombosit ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır. Farklı antitrombosit ilaçlar ya da bunların kombinasyonları daha etkin seçenekler oluşturabilir. Aspirinin klinik olarak yetersiz kaldığı hastalarda tiklopidin geçici iskemik atak ve inme sıklığını azaltmıştır.^[42] CAPRIE çalışmasında (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), klopidogrel aspirine göre yinelenen inme, Mİ ve vasküler ölümden %7-8 göreceli risk azalması sağlarken,^[43] Yusuf ve ark.nın^[44] çalışmasında ST yükselmesi akut koroner sendromda aspirine klopidogrel eklenmesiyle risk azalması %20 olmuştur. Benzer şekilde, CURE çalışmasında (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), akut koroner sendromlu hastalara 75-325 mg dozlarında aspirine başlanmış ve klopidogrel veya plaseboya randomize edilmiştir. Aspirin dozuna bakılmaksızın klopidogrel eklenmesi kardiyovasküler olaylar ve inmede risk azalması sağlamıştır.^[45] Tienopiridinlerin bu yararlı etkileri, aspirine uyumsuzluğun ortadan kalkması ve trombus oluşumunda önemli rol oynayan trombin gibi mediyatörleri bloke etmesi sayesinde olabilir.^[13] ATC meta-analizinde (Antithrombotic Trialists' Collaboration) aspirin direnci bulunan bireylerde trombositlerin ADP'ye daha duyarlı bulunması, klopidogrel kullanımının avantajını ortaya koymaktadır.^[46] Ciddi vasküler olayları önlemeye yönelik 10404 hastayı içeren 25 çalışmanın analizinde aspirin ve dipiridamol veya yalnızca aspirin kullanımı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.^[46]

Sonuç

Antitrombotik olarak en yaygın kullanılan ilaç aspirindir. Klinik uygulamada aspirinin ne kadar çok reçete edildiği konusu ve mortalite/morbidite azaltıcı etkisiyle ilgili çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da, aspirin direncinin bir sorun olarak karşımızda durduğu açıktır.

Aspirinin biyolojik etkisi tüm bireylerde aynı değildir. Direnç gelişimi hastalar arasında farklılık gösterir ve kesin sıklığı bilinmemektedir. Laboratuvar tanısında farklı testlerin, farklı duyarlılık ve özgüllükle kullanılıyor olması konuyu karmaşık hale getirmektedir. Ancak, gelişmiş trombosit agregometre cihazları ve kolay ve hızlı sonuç alınabilen PFA-100, RPFA testleri sayesinde, daha objektif ve kantitatif ölçümlerin yapılabilmesi mümkün olmuştur.

Hastalık sürecinde kararlı durumda olsalar bile, standart dozlarda aspirin kullanılmasına karşın tekrarlayan olay gelişen hastaların, olası aspirin direnci nedeniyle uzun dönemde risklerinin artmış olduğunu söyleyebiliriz. Hangi hasta gruplarından şüphelenmemiz gerektiğinin ve standart bir tanısal yöntemin belirlenebilmesi için büyük randomize klinik çalışmalara ihtiyacımız vardır. Bu çalışmalar yapıncaya kadar, kardiyovasküler/serebrovasküler hastalıklar ya da bunların dışındaki kalp hastalıklarında aspirin direnci olabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle yüksek riskli hastalarda veya tekrarlayan embolik olaylarla karşımıza gelen olgularda, akut trombotik tıkanıklıktan sorumlu olabilecek diğer faktörlere yönelik tedavi yanında aspirinin diğer antitrombosit ilaçlarla kombinasyonunun yararları unutulmamalıdır. Bu konuda maliyet, etkinlik, yarar/risk dengelerinin değerlendirilmesi çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Part 4. Effect of aspirin. *Atherosclerosis* 1978;31:169-75.
2. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
3. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-6.
4. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R, Reisman M, Gray W, et al. Incidence of aspirin non-responsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003;92:1492-4.
5. 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.
6. 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.
7. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin

- non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002;108:37-42.
8. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122-6.
 9. Sane DC, McKee SA, Malinin AI, Serebruany VL. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Am J Cardiol* 2002;90:893-5.
 10. 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;11:221-7.
 11. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responders and aspirin non responders. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397-403.
 12. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119(1 Suppl):39S-63S.
 13. Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:456-65.
 14. Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK. Aspirin resistance: current concepts. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:156-63.
 15. Schror K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:349-56.
 16. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
 17. 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.
 18. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998;135(5 Pt 2 Su):S170-8.
 19. Haubelt H, Simon M, Anders Ch, Hellstern P. Platelet function tests for monitoring of acetylsalicylic acid: clinical significance in antiplatelet treatment. *Hamostaseologie* 2004;24:196-202. [Abstract]
 20. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002;108:37-42.
 21. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005;42:99-103.
 22. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;113:101-13.
 23. FitzGerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 2003;361:542-4.
 24. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:13-7.
 25. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003;326:82-3.
 26. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
 27. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002;13:49-56.
 28. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:246-55.
 29. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000;102:1007-13.
 30. Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1998;97:350-5.
 31. Andrioli G, Minuz P, Solero P, Pincelli S, Ortolani R, Lussignoli S, et al. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A(2) in subjects with PI(A2) polymorphism of beta(3) subunit (glycoprotein IIIa). *Br J Haematol* 2000;110:911-8.
 32. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalpha) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1115-9.
 33. Kastrati A, Koch W, Gawaz M, Mehilli J, Bottiger C, Schomig K, et al. PIA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:84-9.
 34. Undas A, Sanak M, Musial J, Szczeklik A. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism, aspirin, and thrombin generation. *Lancet* 1999;353:982-3.
 35. Lassila R, Lepantalo M, Lindfors O. The effect of acetylsalicylic acid on the outcome after lower limb

- arterial surgery with special reference to cigarette smoking. *World J Surg* 1991;15:378-82.
36. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
 37. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 1999;83:1147-51.
 38. Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA, Winter J, Gams E, Schror K, et al. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:982-4.
 39. Grottemeyer KH. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. *Thromb Res* 1991;63:587-93.
 40. Quinn MJ, Aronow HD, Califf RM, Bhatt DL, Sapp S, Kleiman NS, et al. Aspirin dose and six-month outcome after an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:972-8.
 41. Santos MT, Valles J, Aznar J, Marcus AJ, Broekman MJ, Safier LB. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation* 1997;95:63-8.
 42. Bellavance A. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. *Stroke* 1993;24:1452-7.
 43. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
 44. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
 45. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.
 46. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.