

# Aspirin Direnci

## *Aspirin Resistance*

Dr. Mehmet Birhan Yılmaz, Dr. Yücel Balbay, Dr. Şule Korkmaz

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

### Özet

Aspirin günümüzde pek çok hasta grubu için etkin bir antitrombotik ilaçtır. Ancak aspirin almakta olan bazı bireylerde, trombosit agregasyon testlerine değişmiş ya da azalmış yanıtlar gözlenmekte ve bu alt grupta tromboembolik olaylara karşı aspirinin koruyucu etkisinde azalma izlenmektedir. Bu durum her ne kadar aspirin direnci olarak isimlendirilmişse de, tanımlamadaki ve tanısal kriterlerin belirlenmesindeki anlaşmazlıklar yüzünden kesin önerilerde bulunmak için erkendir. Aspirin direnci; kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olan bireylerde tanımlanmıştır. Bu makalede, aspirin direnci için ileri sürülen mekanizmalar, tanımlandığı farklı klinik durumlar gözden geçirilmiştir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4:59-62*)

**Anahtar Kelimeler:** Aspirin direnci, trombositler, siklooksijenaz

### Abstract

Aspirin is an effective antithrombotic agent for many patients. However, patients taking aspirin might exhibit variable responses to in vitro tests for platelet aggregation and might experience breakthrough thromboembolic events. Although this phenomenon has been called aspirin resistance, the lack of a uniform definition or agreement on diagnostic criteria precludes definitive recommendations at this time. Aspirin resistance has been defined in patients with cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular disease. In this article, mechanisms related with aspirin resistance and clinical background in which resistance is defined, are reviewed. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 59-62*)

**Key Words:** Aspirin resistance, thrombocytes, cyclooxygenase

### Giriş

Yaklaşık 100 yıldan bu yana ticari ilaç formunda bulunabilen aspirin (asetil salisilik asit), vasküler hastalığı olan bireylerde, randomize çalışmaların ışığında tespit edilmiş faydaları yüzünden günümüzde antitrombotik tedavinin yapıtaşı olma özelliğini korumaktadır (1).

Aspirin direnci; aspirinin standart kullanımdaki antitrombotik dozlarında %10-40 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir (2,3). Tanı araçlarındaki değişiklikler ve kontrollü randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle farklı şekillerde tanımlanmış bir durumdur ve asıl önemi tam olarak bilinmemektedir (2-4). Bu çalışmalarda aspirin direnci;

-kanama zamanının yeterli uzamaması,

-12-HETE (bir arasıdonik asit metaboliti) yapımının azaltılamaması,

-trombosit agregasyonunun bazal değerinin %20'sinden daha fazla azaltılamaması olarak tanımlanmaktadır (2,3).

Direnç için pek çok mekanizma öne sürülmektedir (4-6). Trombosit agregasyonuna reaktivitenin artma-

sı, genetik polimorfizm, tromboksan sentezinde alternatif yollar bunlardan birkaçıdır.

Bir diğer önemli husus da aspirinle indüklenmiş trombosit inhibisyonunda dozaj farklılıklarının öneminin ve bu hususun klinik sonuçlarına olan etkisinin net olarak bilinmemesidir (4,5).

Trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler sistemin aterosklerotik hastalıklarındaki rolü de tam olarak bilinmemektedir (7-10).

Aspirinin siklooksijenaz olarak da bilinen prostaglandin H-sentaz enzimini geri dönüşümsüz olarak asetil grubuyla inhibe ettiği ve sonuçta da trombositlerdeki tromboksan sentezini bozduğu ortaya konulmuştur (11,12). Siklooksijenaz, COX-1 ve COX-2 adıyla bilinen iki izoforma sahiptir. COX-1 tüm hücrelerde yapısal eleman olarak bulunurken, COX-2 inflamatuvar yanıtta sekonder fonksiyon gösterir. Aspirin, yapısal izoform olan COX-1'e, COX-2'ye oranla 150-200 kat daha fazla afinite gösterir (12). Bu durum, aspirinin antitrombotik (COX-1) ve antiinflamatuvar (COX-2) ilaç olarak neden farklı dozlarda kullanıldığını açıklar (12). Trombositler nükleusa sahip olmadığı için COX-1 inhibisyonu trombosit ömrü boyunca (8-10

gün) sürmektedir. Diğer yandan selektif COX-2 inhibitörleri trombositler üzerinde belirgin etkiye sahip değildir (13).

Tüm açık kanıtlara rağmen, önemli sayılabilecek oranda bireyin standart dozda aspirinden fayda görmeyebileceğine dair yayınlar artmaktadır (5,14,15). Yüzde 8-45 oranındaki hasta grubunda aspirin tedavisine rağmen tromboembolik olayların gelişebileceği bildirilmektedir (3). Tanımlamadaki farklılıklar, tanı yöntemlerindeki değişkenlik ve sınırlı sayıda çalışma nedeniyle aspirin direncinin klinik önemi tam olarak kestirilememektedir.

### Kardiyovasküler Hastalıklar ve Aspirin Direnci

Gum ve ark.nın (16) stabil kardiyovasküler hastalığı olan 325 hastada yaptığı bir çalışmada tüm hastalara başka hiçbir antitrombotik ilaç kullanımı olmaksızın 325 mg aspirin verilmiş ve aspirin direnci iki yöntemle araştırılmıştır. Birincisinde spektrofotometrik yolla adozin difosfat (ADP) ve araşidonik asit kullanılarak plazmada trombosit aktivitesine bakılırken, ikincisinde PFA-100 adı verilen analizatörle kollajen/epinefrin ve ADP aracılı trombosit agregasyonu tam kanda değerlendirilmiştir. Birinci yöntemde % 5.5, ikinci yöntemle %9.5 oranında aspirine direnç saptanırken, iki yöntemin uyumu düşük bulunmuştur. Kanama zamanı kullanılarak, aspirin direnci hem sağlıklı bireylerde hem de koroner baypas uygulanan hastalarda ortaya konulmuştur (17). Doza bağımlı olarak kanama zamanının uzaması, 80-1300 mg arası değişen dozlarda, sağlıklı bireylerin %30 ve % 90'ında gözlenirken, 325 mg aspirin alan ve baypas operasyonu uygulanan hastalarda bu oran %57 olmuştur.

Pek çok çalışma, akut koroner sendromlu hastalarda akut olay öncesi aspirin kullanımının, daha az non-Q miyokard infarktüsü (MI) ve daha küçük infarkt alanı gelişimi gibi olumlu sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (18,19). Ancak tüm bu olumlu görülebilecek sonuçlara rağmen, akut olay öncesi aspirin kullanmakta olan hastaların uzun dönem sonuçlarının daha kötü olduğu çalışmalar da gösterilmiştir (20,21). ESSENCE çalışmasında, önceden aspirin kullanımı hastaların %84'ünde tespit edilmiş, bu grup hastalarda ölüm, MI, ani revaskülarizasyon ihtiyacı daha sık ve enoksaparin kullanımı daha faydalı bulunmuştur (21). Bu durum aspirin direncini ve bu gibi durumlarda daha etkin antitrombotik tedavi ihtiyacını yansıtır olabilir.

### Serebrovasküler Hastalıklar ve Aspirin Direnci

Serebrovasküler olay (SVO) gelişimini engellemeye dair çalışmalarda aspirin direnci, araşidonik asit, epinefrin, ADP ve kollajen gibi agregasyona yol açan ajanlarla oluşturulan trombosit yanıtında anormallik olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada SVO geçiren hastaların üçte birinde, 2. saatte aspirine yanıt tam olarak alındıktan sonra, 12. saatte direnç gözlenmiş ve bu grupta 2 yıllık vasküler mortalite aspirine yanıt verenlere (%3.5) oranla daha fazla bulunmuştur (%25) (22). Yine tekrarlayan iskemik SVO geçiren hastaların incelendiği başka bir çalışmada, sabit doz aspirinin antitrombotik etkilerinin zaman içerisinde tüm bireylerde aynı kalmadığı ve artan dozlara ihtiyaç olduğu ortaya konulmuştur (23).

### Periferik Vasküler Hastalıklar ve Aspirin Direnci

Aspirine beklenen yanıtın alınmayışı periferik vasküler hastalığı olan bireylerde de kötü sonuçlar ile ilişkilidir. İntermitan klodikasyon tanımlayan ve balon anjiyoplasti uygulanan 100 hastaya 100 mg/gün dozda aspirin verilerek trombosit agregasyon testleri işleminden önce ve sonrasında uygulanmış ve 18 aylık bir takip sonrasında re-oklüzyon riski, aspirin yanıtı olmayanlarda olanlara göre %87 artmış olarak bulunmuştur (24). Ayrıca bu grup hastalarda anjiyoplasti sonrası fazla miktarlarda günlük sigara içiminin aspirinin lokal antitrombotik etkilerini bloke edebileceği öne sürülmüştür (25).

### Aspirin Direncinde Öne Sürülen Mekanizmalar

Pek çok çalışmada aspirinin antitrombotik etkilerine karşı mekanizmalar öne sürülmüştür. Ancak hiçbiri bu mekanizmaların ne kadarının hangi oranda etkili olduğunu ve neden bazı hastalarda saptanırken bazılarında olmadığını açıklayamamaktadır. Gönüllüler üzerinde yapılmış bir çalışmada 324 mg aspirin öncesi ve sonrasında kanama zamanındaki uzamaya bakılmış ve kanama zamanının uzamaması olarak tanımlanmıştır (26).

Başka bir çalışmada; tromboksan A2 yapımının tam inhibisyonuna rağmen kanama zamanı uzamamış hastalarda, lipoksijenaz enzimiyle araşidonik asitten üretilen ve trombosit adezivitesini arttırdığı bilinen 12-hidroksi eikoz tetraenoik asit (12-HETE) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (17). Siklooksijenazın

aspirinle inhibe edildiği durumlarda, 12-HETE üretimi artabilir ve bazı hastalarda trombosit adezivite artışı-na yol açabilir.

Trombositlerde bulunan siklooksijenaz-2'nin (COX-2) aspirin direncindeki rolü de değerlendirilmiştir. Sitokin bağımlı siklooksijenaz-2'nin induksiyonu, tromboksan A2 üretimine yol açan alternatif bir yoldur (16, 27). Aspirinin COX-2'ye olan düşük afinitesi bilinmektedir. Bu nedenle, aspirinin antitrombotik etkisi için >%90 tromboksan A2 inhibisyonu gerektiğinden nispeten düşük konsantrasyonlardaki COX-2 bile önemli olabilir (27). Ayrıca endotel tarafından üretilen prostaglandin sentezin siklooksijenaz aktivitesi aspirinin antitrombosit aktivitesini maskeleyebilir. Endotel bağımlı siklooksijenaz aktivitesindeki artış, tromboksan A2 üretiminde, aspirin ile trombositlerdeki gibi geri dönüşümsüz inhibe edilemeyen bir izdir (28).

Direnç için öne sürülen bir diğer mekanizma trombosit glikoprotein IIIa polimorfizmidir. Trombosit agregasyonunda ortak son yolak olan glikoprotein IIb/IIIa kompleksi fibrinojeni bağlayan yapıdır. Bir çalışmada, trombosit glikoprotein IIIa kompleksinde P1A2 (Platelet Antigen A2) polimorfizminin varlığı stent sonrası artmış restenoz oranları ile ilişkili bulunmuştur (29). P1A2 için homozigot olan bireylerin, agonistlere artmış trombosit agregasyon yanıtı verirken aspirine azalmış inhibisyon yanıtı verdikleri gösterilmiştir (30).

Bir diğer varsayım, oksidatif stresin aspirin ile bloke edilemeyecek yollar aracılığıyla tromboksan A2 üretimine yol açabileceğidir. Enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu ile araşidonik asitten üretilen bir seri prostaglandin F2 molekülü (izoprostan) bulunmuştur (31). Bu prostaglandinler tromboksan A2'ye benzer vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu oluşturabilmektedir. COX'tan bağımsız izoprostan oluşumu aspirin direncine katkıda bulunabilir (32).

Ayrıca trombositlerde artmış kollajen duyarlılığı, trombosit agregasyonunun sigara ile uyarılması, egzersiz ve mental stres esnasında görülen artmış norepinefrin ile ilişkili aspirin direnci tüm tabloya etkisi olan diğer faktörler olabilir (4).

### Aspirin Direncinin Klinik Sonlanımlara Etkisi

Oldukça gündemde olan bir konudur ve aspirin direncinin tanımlanmasında kullanılan tanısallara araçların farklılıklarına rağmen, gelişmiş trombosit agregometre cihazları sayesinde daha objektif ve kantitatif ölçümlerin yapılabilmesi mümkün hale gelmiştir. Bu konudaki ilk çalışma Gum ve ark. (33) tarafından kararlı

angina pektoris olan 326 hasta ile yapılmıştır. Bu çalışmada yaklaşık 2 yıllık takip dönemi sonrasında, kararlı angina pektoris bulunan hasta grubunda aspirin direnci; ölüm, MI ve SVO riskinde 3.12 katlık bir artışla (% 95 güven aralığı 1.1-8.9, p=0.003) ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma; aspirin direncinin önemli bir klinik tanı olduğunu, olumsuz klinik sonuçlarla ilişkisinin bulunduğunu ortaya koyan ilk çalışmadır. Araştırmacılar sonuç olarak, uzun süre kullanılacak alternatif antitrombosit ilaçların varlığında kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde aspirin direncinin araştırılmasının faydalı olabileceğini öne sürmektedirler.

### Sonuç

Vasküler hastalığı olan bireylerde aspirinin antitrombotik etkilerine karşı direnç ortaya konmuşsa da, pek çok konu halen açıklığa kavuşmamıştır. Aspirin direncinin klinik yanıtı göre veya laboratuvar yanıtına göre değerlendirilmesi hususunda fikir birliği oluşmamıştır. Dahası laboratuvar tanısında farklı testlerin farklı duyarlılık ve özgüllükle kullanılıyor olması konuyu daha da karmaşık hale getirmektedir. Ayrıca hasta bağımlı faktörlerin varlığı da bilinmektedir. Öncisinde yanıt alınan bazı hastalar sonrasında aspirine direnç geliştirebilmektedir (22). Daha da ötesi, bazı hastalarda trombosit aktivitesi, aspirine yanıt olarak paradoks biçimde artabilmektedir (24).

Standart dozlarda aspirin tedavisine rağmen tekrarlayan olay gelişen hastalar, hastalık sürecinde kararlı durumda gözükseler bile, muhtemel aspirin direncinden dolayı, uzun dönemde artmış riske sahiptir (5,14,33). Aspirinin etkilerinin direkt olarak kolay yöntemlerle ölçülebileceği zamana kadar, bu grup hastalarda diğer etkin antitrombosit ve antitrombin ilaçların tedaviye eklenmesi fayda sağlayabilir (5,34).

### Kaynaklar

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002 ;13:37-40.
3. Howard PA. Aspirin resistance. *Ann Pharmacother* 2002 ;36:1620-4.
4. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13:49-56.

5. 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 9;105:1650-5.
6. Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;66:557-8.
7. Badimon L, Badimon JJ. Mechanism of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi grow on the apex of stenotic severely injured vessel wall. Experimental study in the pig model. *J Clin Invest* 1989;84:1134-44.
8. Lassila R, Badimon JJ, Vallabhajosula S, et al. Dynamic monitoring of platelet deposition on severely damaged vessel wall in flowing blood: effects of different stenosis on thrombus growth. *Arteriosclerosis* 1990;10:306-15.
9. Jorgensen L, Rowsell HC, Hovig T, et al. Resolution and organization of platelet-rich mural thrombi in carotid arteries of swine. *Am J Pathol* 1967;51:681-719.
10. Falk E. Morphologic features of unstable atherosclerotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989;63:114E-20.
11. Pappas JM, Westengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implications for clinical trials and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:801-4.
12. 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.
13. Knijff-Dutmer EA, Kalsbeek-Batenburg EM, Koerts J, van de Laar MA. Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002 ;41:458-61.
14. Bradbury J. Aspirin resistance may increase death risk in some patients with heart disease. *Lancet* 2002; 359:1128.
15. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994 ;25:2331-6.
16. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
17. 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.
18. Lancaster GI, Lancaster CJ, Radley D, Cohen M. Prior aspirin use in unstable angina predisposes to the higher risk: the aspirin paradox. *Int J Cardiol* 2001;80:201-7.
19. Garcia-Dorado D, Theroux P, Tornos P, et al. Previous aspirin use may attenuate the severity of the manifestations of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1995;92:1743-8.
20. Cohen M, Adams PC, McBride R, Blanke H, Fuster V . Prospective comparison of patient characteristics and outcome of non-prior aspirin users versus aspirin users with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction treated with combination antithrombotic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 1997;4:275-80.
21. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001; 141:566-72.
22. 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.
23. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-6.
24. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D. Variable platelet response to low dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997;78:1003-7.
25. 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.
26. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000;31:591-5.
27. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchath J, Schor K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance (letter). *Lancet* 1999;353: 900.
28. Cipololone F, Patrignani P, Greco A, et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by ibuprofen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;96:1109-16.
29. Kastrati A, Koch W, Gawaz M, Mehilli J, Bottiger C, Schomig K. P1A polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:84-9.
30. Undas A, Sanak M, Musial J, Szczeklik A. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism, aspirin, and thrombin generation. *Lancet* 1999;353:982-3.
31. Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002 ;66:557-8.
32. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13:49-56.
33. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsch 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.
34. Lettino M, Cantu F, Mariani M. Cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 and cardiovascular system. *Dig Liver Dis* 2001;33 (Suppl) 2: S12-20.