

# Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Aspirin Rezistansı

## Aspirin Resistance in Patients with Acute Coronary Syndromes

Suna Taşdemir Dündar\*  
Hatice Ayabakan\*

Sembol Yıldırım\*  
Hülya Cebeci Çerçi\*

Cihan Dündar\*\*  
Necati Yenice\*\*\*

\* S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

\*\* S.B. Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

\*\*\* S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Stabil olmayan anjina, myokard infarktüsü veya ani iskemik ölüm gibi akut koroner sendromlar (AKS), koroner tromboz ve aterosklerotik plak yırtılması sonucunda oluşur. "Aspirin rezistansı", bireyleri trombotik komplikasyonlardan korumada aspirinin yetersizliği anlamına gelen çok da iyi tanımlanmamış bir terimdir ve bu fenomenin prevalans hızı ve klinik ilişkilerine ilişkin çelişkili bilgiler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, akut koroner sendromlu hastalarda aspirin rezistansı prevalansını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda AKS tanısı almış 50 yaş üstü (62.5±8) (Ortalama±SD) 30 hastaya, 7 gün süreyle 325 mg aspirin/gün başlayarak, tedavi sonrası aspirine karşı rezistans gelişimi prevalansını impedans agregasyon ölçümü metoduyla araştırdık.

**Bulgular:** 30 hastadan 22'si aspirine duyarlı bulunurken (%73.3), 8'inde rezistans (%26.7) olduğu saptandı. Cinsiyet, yaş, diabetes mellitus, antidiyabetik ve antilipidemik ilaç kullanımı, trombosit sayısı ve hemoglobin konsantrasyonu ile aspirin rezistansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Fakat hipertansiyonu olan ve aynı zamanda antihipertansif alan hasta grubunda aspirin rezistansı bulunanların oranı anlamlı bir şekilde düşük bulundu (p=0.009).

**Sonuç:** Bu çalışmada, akut koroner sendromlu hastalarda aspirin rezistansı prevalansı oldukça yüksek bulundu. Aspirin rezistansı akut koroner sendromlu hastalarda çok ciddi sorunlara neden olabileceği için, bu sendromun önceden belirlenmesi, uzun dönem verilecek antitrombosit tedavide aspirin ya da bir başka antitrombosit ilacın seçiminde son derece önemli olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Aspirin rezistansı, Akut koroner sendrom

### ABSTRACT

**Objective:** Acute coronary syndromes (ACS) such as unstable angina, myocardial infarction, or sudden ischemic death evolve from coronary thrombosis and as a consequence of atherosclerotic plaque disruption. "Aspirin resistance" is a poorly defined term to describe the inability of aspirin to protect individuals from thrombotic complications and there are conflicting reports on prevalence rates and clinical relevance of this phenomenon. The aim of this study is to determine the prevalence of aspirin resistance in the patients with acute coronary syndromes.

**Materials and Methods:** We determined the prevalence of aspirin resistance in ACS patients by prospectively studying 30 patients (Age: 62.5±8 years) (mean±SD) with acute coronary syndromes who were receiving aspirin (325 mg/ day for 7 days) but no other antiplatelet agents. Blood samples were analyzed for aspirin resistance by Chronolog 560 CA impedance aggregometry using collagen, thrombine and adenosine diphosphate (ADP) reagents.

**Results:** 8 of 30 patients were aspirin resistant (26.7%) and 22 of 30 were aspirin sensitive (73.3%). There were no differences in aspirin sensitivity by age, sex, diabetes mellitus, smoking, platelet count, haemoglobin concentration or antilipid drug usage. However, aspirin resistance was lower in patients who had hypertension and used antihypertensive drug.

**Conclusion:** In this study, the prevalence of aspirin resistance in the patients with acute coronary syndromes was found high. Because aspirin resistance may cause many serious problems in acute coronary syndromes, it will ultimately be important to prospectively diagnose this syndrome before initiating long-term antiplatelet therapy given the choice of aspirin or other antiplatelet agents.

**Key Words:** Acute coronary syndrome, Aspirin resistance

## GİRİŞ

Akut Koroner Sendrom (AKS), koroner aterosklerotik plak rüptürü sonucu oluşan, göğüs ağrısı ve EKG değişiklikleri ile seyreden mortalite ve morbiditesi yüksek iskemik kalp hastalığıdır.

AKS kapsamına giren klinik durumlar, anjinal anjina pectoris (USAP), non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (non QMI), ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (QMI) ve Prinzmetal anjina pectoris (1).

Asetil salisilik asit 1897 yılında Felix Hoffman tarafından geliştirilmiş ve aspirin adı verilmiştir (2) Aspirin major antitrombotik etkisini, trombosit siklooksijenaz-1 enzimini irreversibl olarak asetilleyerek ve bunun sonucunda tromboksan A<sub>2</sub> sentezini inhibe ederek gösterir (3). Aspirinin trombosit fonksiyonu üzerinde daha az tanımlanmış etkileri de bildirilmesine rağmen, bu etkilerin aspirinin antitrombotik etkisine olan katkı mekanizması henüz aydınlatılamamıştır (4,5).

Aspirin, arteriyel vasküler hastalığı olan geniş bir hasta grubunda kardiyovasküler olay riskini yaklaşık %25 azaltır (6). Bununla birlikte, aspirin tedavisi alan arteriyel trombozlu hastaların %10-20'sinde uzun dönem takip sırasında rekürren bir vasküler olay geliştiği için aspirin etkinliğinin sınırlı olduğu görülmüştür (4). Aspirinin sekonder koruma ve seçilmiş bireylerde primer koruma yararının

gösterilmesine rağmen risk altındaki popülasyonun bir bölümü mü aspirinden yarar elde edememektedir. Eikelboom ve ark. (7) aspirin rezistansını, uygun dozda aspirin tedavisi ile tromboksan üretiminin supresyonunda yetersizlik olarak tanımlamışlardır. Klinik aspirin rezistansı ise; terapötik dozda aspirin tedavisi alan hastalarda, trombotik ve vasküler olayların ortaya çıkmasıdır (8,9). Trombosit agregasyonu, trombosit reaktivitesi, kanama zamanı ve tromboksan A<sub>2</sub> üretiminin tayinleri, aspirinin trombositler üzerinde üniform etkili olmadığını göstermiştir (10-13). Yapılan çalışmalar, popülasyonun %8-45'de aspirin rezistansı olduğunu göstermiştir (8,12,14). Bununla birlikte aspirin rezistansının klinik göstergeleri ve nedenleri henüz tam olarak saptanamamıştır (15).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, akut koroner sendrom tanısı almış, daha önce düzenli aspirin kullanmamış 50 yaş üstü 30 hastada, 7 gün süren 325 mg gün / aspirin tedavisi sonrasında aspirin rezistansı gelişim prevalansını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastaların Seçimi

Çalışmamıza, Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesinde klinik (tipik göğüs ağrısı, EKG bulguları ve koroner arter hastalığı risk faktörleri) ve laboratuvar (Eforlu EKG, miyokard

perfüzyon sintigrafisi ve koroner anjiyografi) bulguları ile AKS tanısı konan 30 hasta dahil edildi. Hastaların tamamı dışlanma kriterlerine göre seçildi. Daha önce düzenli aspirin kullanan; tiklopidin, dipiridamol veya başka nonsteroid ilaç kullanan; hemoglobin düzeyi 8 g/dL'nin altında olan; protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) referans aralığının üzerinde olan; son bir yıl içinde operasyon geçiren; malignitesi olan; pıhtılaşma bozukluğu olduğu bilinen ve 50 yaşın altında olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

### Kan Ömeklerinin Toplanması

Hastaların dışlama kriterlerine göre seçebilmek için önce 12 saatlik açlık sonunda, %7.5'lük 0.04 mL EDTA içeren vakumlu tüplere 2 mL, %3.8'lik 0.2 mL sodyum sitrat içeren vakumlu tüplere 1.8 mL kan alındı. Hemogram, PT ve aPTT tayinleri yapıldı. Kriterlere uygun bulunan 30 hastaya 7 gün süre ile 325 mg / aspirin verildi. 8. gün sabah aç karnına %3.8'lik 0.3 mL sodyum sitrat içeren vakumlu tüplere 2.7 mL kan alındı. Alınan kanlarda 3 saat içinde agregasyon testleri uygulandı.

### Agregasyon Ölçümü

Yöntemimizin prensibi; trombositlerin ADP, kollojen ve trombin molekülleri ile reaksiyona girmeleri sonucunda, birbirlerine bağlanma özellikleri nedeni ile oluşan agregasyonun ölçümüne dayanıyordu. Tam kan doldurulmuş kuvvet içine elektrod daldırıldı. Sıra ile eklenen 5 µM ADP, 1 U/mL trombin ve 2 ve 5 µg/mL kollajen reaktifleri ve kandaki trombositlerin oluşturduğu agregasyon zinciri, bu elektrottan geçirilen akıma karşı bir direnç oluşturdu. Miktarlama için, minimum ve maksimum impedans arasındaki agregasyon eğrisinin altında kalan alan (eğrinin integrali), her tetikleyici parametre için daha önce tarif edildiği şekilde hesaplandı (16). Chrono-log Corporation firmasına (Havertown, PA, USA) ait "Chrono-Par and Chrono-Lume" kiti ve 560 CA impedans agregometre cihazı kullanıldı. ADP ile agregasyon değeri, 4 ohm'dan

yüksek olan hastalar aspirine rezistan olarak yorumlandı.

Elde edilen değerler Tablo 1 ve 2'ye göre değerlendirildi.

**Tablo 1.** Aspirin almamış normal donörde impedans değişimi.

Etken Madde	Son Konsantrasyon	İmpedans Değişimi (ohm)
Trombin	1 U/mL	-
Kollojen	2 µg/mL	21±3
	5 µg/mL	23±4
ADP	5 µM	9±4

**Tablo 2.** Aspirin almış donörde impedans değişimi.

Etken Madde	Son Konsantrasyon	İmpedans Değişimi (ohm)
Trombin	1 U/mL	-
Kollojen	2 µg/mL	14±4
	5 µg/mL	23±2
ADP	5 µM	8±5

### İstatiksel Yöntemler

SPSS Windows 10.0 programı kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında X2 testi, sürekli değişkenler için Student's t testi kullanıldı.

### BULGULAR

Aspirin rezistansı 30 hastanın 8'inde saptandı (%26.7). İmpedans agregometri yöntemi ile saptanan aspirin direnci ve duyarlılığının demografik veriler ve diğer değişkenler ile ilişkisi Tablo 3'de sunulmuştur.

Hasta grubumuzda 19 erkek (%63.3), 11 kadın (%36.7) hasta vardı. 19 erkek hastanın 5'inde (%24.3), 11 kadın hastanın 3'ünde (%27.3) aspirin rezistansı saptandı. İki cinste görülen aspirin rezistansı oranları arasında anlamlı bir fark yoktu. Kadınlarda ve erkeklerde aspirin rezistansı oranı ile aspirin duyarlılığı oranları arasında da anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaların yaş ortalaması 62.5±8 (Ortalama±SD), yaş aralığı 50-78 yıl idi. Aspirin rezistansı görülmeyen 22 hastanın yaş ortalaması

**Tablo 3.** İmpedans agregometri yöntemi ile saptanan aspirin direnci ve duyarlılığının demografik veriler ve diğer değişkenler ile ilişkisi.

Değişken	Aspirin Rezistan (n=8)	Aspirin Duyarlı (n=22)	p (*)
Kadın (n=11)	%37.50 (n=3)	%36.36 (n=8)	0.637
Erkek (n=19)	%62.50 (n=5)	%63.63 (n=14)	0.637
HT (n=25)	%75 (n=6)	%86.30 (n=19)	0.589
DM (n=5)	%12.50 (n=1)	%18.18 (n=4)	0.712
Anti-HT (n=25)	%75.00 (n=6)	%86.30 (n=19)	0.589
Anti-DM (n=5)	%12.50 (n=1)	%18.18 (n=4)	0.712
Anti-lipit (n=26)	%87.50 (n=7)	%86.3 (n=19)	0.716
Sigara (n=4)	%85.00 (n=2)	%9.09 (n=2)	0.284

\* X<sup>2</sup> (Fisher's exact) testi

63.5±8, görülen 8 hastanın yaş ortalaması 60±7 idi. Yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu.

Hastalar yaşlarına göre 5 gruba ayrıldı. Grup I: 50-54 yaş (n=7), Grup II: 50-59yaş (n=2), Grup III: 60-64 yaş (n=9), Grup IV: 65-69 yaş (n=4) ve Grup V: >70 yaş (n=8). Aspirin rezistansı görülme oranları I. Grupta %71.4, II. Grupta %0, III. Grupta %44.4, IV. Grupta %25 ve V. Grupta %12.5 idi. Değişik yaş grupları ile aspirin rezistansı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Diabetes Mellitus'lu (DM) 5 hastanın 1'inde (%20), DM'lu olmayan 25 hastanın 7'sinde (%30) aspirin rezistansı saptandı. DM'ü olan ve olmayan grupta aspirin rezistansı görülme oranları arasında anlamlı bir fark yoktu. DM'lu 5 hastadan aspirin rezistansı olan ve olmayanlar arasında da anlamlı bir fark bulunamadı. DM'lu 5 hasta, aynı zamanda anti-diabetik ilaç kullanan grubu oluşturdu. İstatiksel değerlendirme sonuçları her iki grupta da aynı idi.

Hipertansiyonlu (HT) 25 hastanın 6'sında (%24), hipertansiyonlu olmayan 5 hastanın 2'sinde (%40) aspirin rezistansı saptandı. Hipertansiyonu olan ve olmayan gruplardaki aspirin rezistansı görülme oranları birbirinden farksızdı. Ancak, hipertansiyonlu 25 hastada aspirin rezistansı olanlar ile olmayanların oranları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0.009).

25 hipertansiyonlu hasta aynı zamanda, anti hipertansif kullanan hasta grubunu oluşturdu. Antihipertansif kullanan ve kullanmayan gruplardaki aspirin rezistansı görülme oranları birbirinden farksızdı. Ancak, antihipertansif kullanan 25 hastada aspirin rezistansı olanlar ile olmayanların oranları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0.009) (Tablo 4).

Antilipit ilaç kullanan 26 hastanın 7'sinde (%26.9), kullanmayan hastanın 4'ünde 1'inde (%25) aspirin rezistansı saptandı. Oranlar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Antilipit tedavi alan 26 hastadan aspirin rezistansı var olanlar ile olmayanların oranları arasında da anlamlı bir ilişki yoktu.

Sigara kullanan 4 hastanın 2'sinde (%50), kullanmayan 26 hastanın 6'sında (%23.1) aspirin direnci belirlendi. Sigara kullanan ve kullanmayan hastalardaki aspirin direnci oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sigara kullanan grupta da, aspirin rezistansı olan ve olmayanlar arasında da anlamlı farka rastlanmadı.

Hastaların trombosit sayısı ortalaması 237.5±60.2 (x10<sup>3</sup>/µL) olarak bulundu. Aspirin rezistansı olan grupta bu sayı 253.00±76.65, aspirin rezistansı olmayan grupta 234.36±54.45 idi. Aspirin rezistansı olan grubun trombosit sayısı ile aspirin rezistansı olmayan grubunk arasında istatiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı.

**Tablo 4.** Değişkenlere göre aspirin rezistansı ve duyarlılığı görülme oranlarının karşılaştırılması.

Değişken	Aspirin Rezistan	Aspirin Duyarlı	p değeri (*)
Yaş (n=30)	60.0 ± 7.0 (n=8)	63.0 ± 8.0 (n=22)	0.462
Kadın (n=11)	%27.3 (n=3)	%72.7 (n=8)	0.132
Erkek (n=19)	%24.3 (n=5)	%73.7 (n=14)	0.089
Hipertansiyon (n=25)	%24.0 (n=6)	%76.0 (n=19)	0.009
Diabet (n=5)	%20.0 (n=1)	%80.0 (n=4)	0.180
Antihipertansif (n=25)	%24.0 (n=6)	%76.0 (n=19)	0.009
Antidiyabetik (n=5)	%20.0 (n=1)	%80.0 (n=4)	0.180
Antilipit (n=26)	%26.9 (n=7)	%73.1 (n=19)	0.190
Sigara (n=4)	%50 (n=2)	%50.0 (n=2)	0.999
Hemoglobin (g/dL) (Ort±SD)	14.0 ± 1.2	13.6 ± 0.9	0.353
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /uL) (Ort±SD)	253.00 ± 76.65	234.36 ± 54.45	0.464

\*  $\chi^2$  Testi

Hastaların ortalama hemoglobin değerleri (g/dL) 13.7±1.0 idi. Aspirin rezistansı olan grupta bu değer 14.0±1.2, olmayan grupta ise 13.6±0.9 olarak bulundu. Aspirin rezistansı olan ve olmayan grupların hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

## TARTIŞMA

Akut koroner sendromlu hastalarda aspirin rezistansı prevalansını %26.7 olarak saptadık. Uluslararası yayınları incelediğimizde, çalışmamızın bu hasta grubunda Türkiye'de yapılan ilk çalışma olduğunu belirledik. Aspirinin standart kullanımı ve anti-trombosit etkisi ile oluşabilecek patolojileri azaltma özelliği göz önüne alındığında, bu prevalansın özellikle dikkate değer ve büyük potansiyel öneme sahip olduğu açıkça görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, genel populasyonun %8-45'inde aspirin rezistansı bulunduğu belirtilmiştir (8,12,14). Kardiyovasküler hastalıklarda bildirilen aspirin rezistansı oranı ise %5.5-75 arasında değişmektedir (17).

Gum ve ark. (2)'ları stabil kardiyovasküler hastalığı olan, 21 yaşından büyük 325 hastada, 7 gün 325 mg/gün aspirin verildikten sonra optik ve Platelet Function Analysis (PFA)-100 yöntemleri ile agregasyon testleri yaptılar. Optik agregasyon için trombosit zengin plazma kullandılar ve trombositleri ADP ve

araşidonik asitle uyurdular. Optik agregasyon yöntemi ile 18(%5.5), (PFA)-100 yöntemi ile 31 (%9.5) hastada aspirin rezistansı saptadılar. Optik agregasyon yöntemi ile 78 hastanın (%23.8) da aspirine yarı duyarlı olduğunu bildirdiler. Biz ise 50 yaş üstündeki akut koroner sendromlu 30 hastada, numune olarak tam kan, agregasyon için kollojen, ADP, trombin kullanarak 7 gün 325 mg/gün aspirin sonrasında impedans agregasyon yöntemi ile ölçtüğümüz aspirin rezistansı prevalansını %26.7 olarak bulduk. Çalışmamızda kullandığımız tam kan impedans agregometri yöntemi, diagnostik bir cihaz olarak gerçekten yeterli bir sistemdir (18). Bu bulgumuz Gum ve ark. (2)'nin ki ile uyumlu değildir. Gum ve ark.'nın kullandığı Bio Data optik agregometri sistemi aspirine rezistan, duyarlı ve aspirine yarı duyarlı grup hastaları ayırabilme özelliğine sahip iken, bizim yöntemimiz sadece rezistan ve duyarlı grupları ayırabilme özelliği taşıyordu. Gum ve ark.'nın çalışmasında aspirine rezistan ve yarı duyarlı hastaların prevalansı %29.3 (%5.5+%23.8) düzeyindedir. Bizim yöntemimizde rezistan olarak belirlenen grupta, yöntemimizin belirleyemediği yarı duyarlı grup da yer almış olabilir. Dolayısı ile bulduğumuz %26.7 aspirin rezistansı prevalansının, Gum ve ark.'nın saptadığı rezistans ve yarı duyarlı grupların toplamı ile (%29.3) uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Ancak daha önce yapılan birçok çalışma da da görülebileceği

gibi, aspirin rezistansının standart bir tanımı henüz yoktur (19). Rezistans prevalansında bildirilen farklılıklar standardizasyon yetersizliğine de bağlı olabilir (17).

Gum ve ark. (2), aspirine rezistansı ve yarı duyarlılığı gösteren hastalarda kadın oranın erkeklerden yüksek olduğunu bildirdiler. Biz ise çalışmamızda kadın ya da erkek arasında farklılık bulamadık. Premenapozal dönemdeki kadınlar, aspirin etkisine daha duyarlıdır. Postmenapozal dönemde ise aspirine rezistans artar. Çalışma grubumuzda yer alan 11 kadın da 50 yaşın üstünde olup, postmenapozal dönemde idi, fakat hormon replasman tedavisi almıyordu. Ancak buna rağmen, 50 yaş ve üzerindeki erkek hastalarla kadın hastalarda görülen aspirin rezistansı prevalansı arasında fark bulunmadı. Bu bulgumuz Tarjan ve ark.'nın bulguları ile uyumludur (20).

Yine yapılan bir çalışmada sigara içme ile aspirin rezistansı arasında ilişki olduğu bildirilmesine rağmen (21), çalışmamızda Gum ve ark. (2)'ninki ile uyumlu olarak sigara kullanımı ile aspirin rezistansı arasında herhangi bir ilişki bulamadık.

Cinsiyet ve sigara kullanımı ile aspirin rezistansı arasında ilişkinin daha büyük sayıda hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla ortaya konacağını düşünüyoruz.

Sane ve ark. (22), 88 konjestif kalp yetmezlikli hastada, bir ay 325 mg/gün aspirin verilmesinden sonra konvansiyonel agregometri (tam kan ve plazma), PFA-100 ve flow sitometri ile major yüzey ekspresyonu tayini yöntemleri ile trombosit fonksiyonlarını araştırdılar. Kollojenle indüklenmiş >%70, ADP ile >%60, tam kan >18 ohm agregasyon oluşması, aktif Gp2b/3a ekspresyonunun >220 log ortalama floresans intensity ünitesi ve P-Selektin pozitifitesi >%8 olması kriterlerinden 4'ünün pozitif olduğu hastaların aspirine rezistans olduğunu kabul ettiklerinde, 50 hastada aspirin rezistansı saptadılar ve diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi nin

konjestif kalp yetmezlikli hastalarda trombosit aktivasyonuna dolayısı ile de aspirin rezistansına eğilimi arttırabileceğini bildirdiler. Bu risk faktörleri; nitrik oksit yetersizliği ve trombosit aktivasyonu ile ilişkili endotelial disfonksiyona yol açarak etkili olabilirler (23). Hipertansiyonlu konjestif kalp yetmezlikli hastalarda yüksek oranda aspirin rezistansı görülme nedeninin artmış katekolamin (24), anjiyotensin II(25) veya sitozolik kalsiyum (26) olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda diabetes mellitus'lu ve hiperlipidemi nedeniyle antilipit tedavi alan akut koroner sendromlu hastalarımızda aspirin rezistansı prevalansı açısından bir ilişki bulamadık. Ancak hipertansiyonu olan grupta aspirin rezistans oranının, aspirine duyarlılık oranından anlamlı derecede düşük olduğunu belirledik. Bunun nedeninin hipertansiyonlu hastaların tamamının kullanmakta olduğu antihipertansif ilaçlar olabileceğini düşünüyoruz.

Aspirin rezistansının patogeneziye yönelik 4 mekanizma öne sürülmüştür: (i) Yeni oluşan trombositlerde siklooksijenaz-2 ekspresyonu (ii) Aspirin ve aynı anda verilen nonsteroidal antiinflamatuvarlar arasındaki etkileşimler (iii) Serin 529 aminoasitinin asetillenerek irreversible inaktive edilme duyarlılığı azalmış varyant siklooksijenaz-1 izoformlarının ekspresyonu (iiii) Tromboksan A<sub>2</sub> biosentezinin aspirinle tam supresyonuna rağmen vazoaaktif ve/veya proagregatuvar eikozanoidlerin oluşumunun artması (27). Tromboksan A<sub>2</sub> sentezinin aspirin ile inkomplet supresyonu için de iki olası mekanizma öne sürülmüştür (4). Birincisi COX-1 enziminde oluşan tek nükleotid polimorfizmi veya mutasyonları enzimi aspirine rezistan kılabilecek moleküler değişikliğe yol açabilir. İkincisi, monositler veya vasküler endotelial hücreler, COX-1'i atlayarak, trombositlere prostaglandin H<sub>2</sub> sağlayabilir veya kendi Tromboksan A<sub>2</sub>'sini sentezlemek üzere prostaglandin H<sub>2</sub>'yi kullanabilir, çünkü bu hücreler yeterli miktarda tromboksan sentaza sahiptir (28-31). Araşidonik asitin prostaglandin H<sub>2</sub>'ye dönüşümü COX-1 veya 2 tarafından katalizlenir. Düşük doz aspirin

COX-1'i kalıcı ve tamamen bloke ettiği halde bu nükleuslu hücreler enzimi yeniden sentezleyebilirler. Sonuç olarak bu hücreler aspirin tedavisine rağmen prostaglandin H<sub>2</sub> üretebilirler. Keza COX-1 aracılı prostaglandin H<sub>2</sub> sentezi yanısıra, nükleuslu hücreler COX-2 aracılığı ile de prostaglandin H<sub>2</sub> sentezleyebilirler. HOPE çalışmasında, COX-2'nin inhibisyonu için günde 500 mg aspirin dozu kullanılması gerektiği bildirilmiştir (4).

Ayrıca inflamatuvar stimulusun arttığı aterosklerotik iskemik kalp hastalığında, nükleuslu hücrelerce 10-20 kat artan COX-2 ekspresyonunun da aspirin rezistansına katkıda bulunması muhtemeldir (32-34).

Eritrositlerin de protrombotik oldukları ve trombosit reaktivitesini arttırdıkları gösterilmiştir (35,36). Bu hücre interaksyonu aspirin tarafından tromboksan A<sub>2</sub>'nin yeterli supresyonuna rağmen alternatif yolla trombus oluşumuna yol açabilir (36).

Aspirin rezistansının esas nedeni henüz tam aydınlatılamamış olmasına rağmen, genetik anormallik başta olmak üzere birçok mekanizmanın yer aldığı görülmektedir. Aspirin ile uzun dönem antitrombosit tedaviye başlamadan önce, prospektif olarak aspirin rezistansının araştırılması çok önemlidir. Ancak çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Aspirin rezistansı ölçümü bütün hastalarda bir kez yapılmıştır ve olasıdır ki aspirin rezistansının tek bir ölçümle saptanması, zaman içindeki değişimleri yansıtamayabilir. Ayrıca hastanın aspirin kullanımını sadece sözlü olarak teyit edilmiş ve salisilat düzeyleri ölçülemediği. Son olarak, ülkemizde akut koroner sendromlu hastalarda aspirin rezistansı prevalansını araştırmak üzere planlanan çalışmamızda hasta sayısı da tam olarak yeterli değildir.

Aspirin rezistansı sonuçlarımız, antitrombosit tedavinin etkinliğine yönelik önemli bilgiler vermektedir. Spesifik, geçerli ve güvenilir bir yöntem olan impedans agregometri ile aspirin rezistansı saptadığımız hastalarda klinisyen alternatif antitrombotik tedavi uyulama kararı

verebilecektir. Böylece aspirin rezistansının belirlenmesinde bu yöntemden yararlanılarak, akut koroner sendromlu hastalarda ve diğer vasküler hastalıklarda klinik aspirin rezistansı gelişmesine yönelik değerli bir bilgiye ulaşılmış olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Alpert JS, Rippe JM. Kalp damar hastalıkları tanı ve tedavi el kitabı. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2003, 215.
2. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, et al. Profile And prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88(3): 250-5.
3. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature 1971; 231: 232-5.
4. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 2001; 119: 39-63.
5. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. Circulation 2000; 101: 1206-8.
6. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
7. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxan biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650-5.
8. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. Stroke 1994; 25: 2331-6.
9. Vejar M, Fragasso G, Hackett D, Lipkin DP, Maseri A. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. Thromb Haemost 1990; 63: 163-8.
10. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Effect of aspirin. Atherosclerosis 1978; 31: 169-75.
11. 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.
12. 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.

13. Spranger M, Aspey BS, Harrison MJ. Sex difference in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke* 1989; 20: 34-7.
14. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71: 397-403.
15. Gawaz M, Muller I, Besta F. Combined antithrombotic therapy for acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med* 2003; 3(2): 163-76.
16. Schreiner W, Mueller MR, Premauer W, Wolner E. Computerized acquisition and evaluation of whole blood aggregometry data. *Comput Biol Med* 1991; 1: 435-41.
17. Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27(5): 456-65.
18. Serebruany V, McKenzie M, Meister A, Fuzaylov S, Gurbel P, et al. Whole blood impedance aggregometry for the assessment of platelet function in patients with congestive heart failure (EPCOT Trial). *Eur J Heart* 2002; 4(4): 461-7.
19. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13(1): 37-40.
20. Tarjan J, Salamon A, Jager R, Poor F, Barczy V, Dinnyes J, et al. The rate of acetylsalicylic acid non-respondents among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary salicylic acid prophylaxis. *Orv Hetil* 1999; 17; 140(42): 2339-43.
21. 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: 2432-6.
22. 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.
23. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res* 2001; 88: 756-62.
24. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 353-70.
25. Ding YA, MacIntyre DE, Kenyon CJ, Semple PF. Angiotensin II effects on platelet function. *J Hypertens* 1985; (Suppl 3): S251-S253.
26. Negrescu EV, Sazonova LN, Baldenkov GN, Mucharlyamov NM, Mazaev AV, et al. Relationship between the inhibition of receptor-induced increase in cytosolic free calcium concentration and the vasodilator effects of nitrates in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1990; 26: 175-81.
27. Patrignani P. Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease. *Thromb Res* 2003; 110(5-6): 281-6.
28. MacLouf J, Folco G, Patrono C. Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 691-705.
29. Marcus AC, Weksler BB, Jaffe EA, et al. Synthesis of prostacyclin from platelet derived endoperoxides by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1980; 66: 979-86.
30. Schafer AI, Crawford DD, Gimbrone MA. Unidirectional transfer of prostaglandin endoperoxides between platelets and endothelial cells. *J Clin Invest* 1984; 73: 1105-12.
31. Karim S, Habib A, Levy-Toledano S, et al. Cyclooxygenase-1 and -2 of endothelial cells utilize exogenous or endogenous arachidonic acid for transcellular production of thromboxane. *J Bio Chem* 1996; 271: 12042-8.
32. Cipollone F, Patrignani P, Greco A, et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 96: 1109-16.
33. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115-26.
34. Cipollone F, Prontera C, Pini B, et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 921-7.
35. Santos MT, Valles J, Marcus AJ, Safier LB, Broekman MJ, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J Clin Invest* 1991; 87: 571-80.
36. Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, 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.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Sembol Yıldırım  
S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı,  
İstanbul  
Tel : 0.212 221 77 77  
GSM : 0.532 277 72 11  
E-posta: turkmensembol@yahoo.com

---