



Karotid Arter Stentleme Yapılan Hastalarda Klopidoğrel Direnci ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Clopidogrel Resistance and Affecting Factors in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting

İlkin İYİGÜNDOĞDU¹, Bengisu ŞAHİN¹, Eda DERLE¹, Ufuk CAN¹

ÖZET

AMAÇ: Karotid arter stentleme yapılan hastalarda peri ve postprosedüral süreçte trombotik komplikasyon riskini azaltmak amacıyla antiagregan ilaçlar kullanılmaktadır. Hasta tedavi uyumuna rağmen amaçlanan tedavi etkisine ulaşılamaz ve bu durum sıklıkla antiagregan direnci ile ilişkilendirilir. Bu çalışmada, karotid arter stentleme yapılan hastalarda klopidoğrel direnç sıklığı ve dirençle ilişkili olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde 2011-2023 yılları arasında nöroloji klinik yada polikliniklerinde karotid arter stentleme ile takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Düzensiz ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, aterosklerotik risk faktörleri, semptomları kaydedildi. Takip süreleri, periprocedüral süreçte görülen komplikasyonlar, takip restenoz, işlem sonrası serebrovasküler hastalık ve mortalite oranları saptandı. Stentleme yapılan taraf, darlık derecesi, kontralateral darlık varlığı kaydedildi. Kullanılan antiagregan ilaçlar, kullanım doz ve süreleri, klopidoğrel direnç test sonuçları ve test zamanları kaydedildi. Direnç sıklığı ile demografik özellikler, komorbid durumlar, kullanılan ilaçlar ve kan tetkik sonuçları arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Veriler SPSS paket programı ile analiz edildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR: Toplam 138 hastanın yaş ortalamaları 68.91 ± 8.66 yılı ve %71.7'si erkek cinsiyetindeydi. Hastaların %52.2'sinde sağ karotid arter darlığı bulunmaktaydı. Darlık dereceleri değerlendirildiğinde, 65 hastada (%47.1) \geq %90 darlık saptandı. 103 hastada (%74.6) semptomatik karotid arter darlığı nedeniyle işlem planlanmıştır. 87 hastada (%63.3) ADP testi yapılmıştı. Klopidoğrel kullanan hastaların %17.2'sinde ilaç direnci gözlemlendi. Klopidoğrel direnci kadın hastalarda erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p < 0.05$). Yaş, aterosklerotik hastalıkları ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar ile klopidoğrel direnci arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastalarda direnç testi bakılma zamanı ile direnç saptanma oranları arasında istatistiksel fark izlenmedi.

SONUÇ: Nörovasküler stent hastalarında antiagregan ilaç direncine yönelik veriler yeterli değildir. Bu hastalarda antiagregan ilaç etkisinin ve direncinin belirlenmesi direnç izlenen hasta grubunda stentle ilişkili komplikasyonların ve serebrovasküler olayların önlenmesi için değerli olabilir.

Anahtar kelimeler: Karotid arter darlığı, karotid arter stent, klopidoğrel direnci

ABSTRACT

AIM: Antiaggregant drugs are used to reduce the risk of thrombotic complications in the peri- and postprocedural period in patients undergoing carotid artery stenting. Despite patient compliance with treatment, the intended treatment effect may not be achieved, and this is often associated with antiaggregant resistance. This study aimed to determine the frequency of clopidogrel resistance and risk factors that may be associated with resistance in patients undergoing carotid artery stenting.

MATERIAL AND METHOD: In the study, the data of patients who were followed up with carotid artery stenting in neurology clinics or outpatient clinics at Başkent University Hospital between 2011 and 2023 were evaluated retrospectively. Those who used irregular medication were excluded from the study. The demographic characteristics, atherosclerotic risk factors, and symptoms of the patients were recorded. Follow-up periods, periprocedural complications, follow-up restenosis, post-procedural cerebrovascular disease and mortality rates were determined. The side of stenting, the degree of stenosis, and the presence of contralateral stenosis were recorded. Antiaggregant drugs used, dosage and duration of use, clopidogrel resistance test results and test times were recorded. The relationship between the frequency of resistance and demographic characteristics, comorbid conditions, medications used and blood test results were evaluated. The data were analyzed with the SPSS program. $p < 0.05$ was accepted as the level of statistical significance.

RESULTS: The average age of a total of 138 patients was 68.91 ± 8.66 years and 71.7% were male. 52.2% of the patients had right carotid artery stenosis. \geq 90% stenosis was detected in 65 patients (47.1%). The procedure was planned in 103 patients (74.6%) due to symptomatic carotid artery stenosis. ADP test was performed in 87 patients (63.3%). Drug resistance was observed in 17.2% of patients using clopidogrel. Clopidogrel resistance was found to be statistically significantly higher in female patients than in males ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between age, atherosclerotic diseases, concurrent medications and clopidogrel resistance. No statistical difference was observed between the time of testing and the resistance detection rates in the patients.

CONCLUSION: There are insufficient data on antiplatelet drug resistance in neurovascular stent patients. Determining the antiplatelet drug effect and resistance in these patients may be valuable to prevent stent-related complications and cerebrovascular events in the patient group with resistance.

Keywords: Carotid artery stenosis, carotid artery stent, clopidogrel resistance

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / Submitted: Şubat 2024 / February 2024

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

İlkin İYİGÜNDOĞDU

Adres: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 203 6868

E-posta: ilkiniyigundogdu@hotmail.com

Faks: +90 312 223 7333

Makale kabul tarihi / Accepted: Ağustos 2024 / August 2024

Yazar bilgileri:

İlkin İYİGÜNDOĞDU: ilkiniyigundogdu@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-7860-040X

Bengisu ŞAHİN: ORCID: bengisusahin93@gmail.com, 0009-0007-1014-6686

Eda DERLE: ORCID: edaderle@hotmail.com, 0000-0003-2122-1016

Ufuk CAN: ORCID: ufuk_can@yahoo.com, 0000-0001-8689-417X

GİRİŞ

Karotid arter stentleme semptomatik ve asemptomatik karotid arter darlığı hastalarında sıklıkla uygulanan tedavi yöntemlerinden birisi olup, hastalarda peri ve postprosedüral süreçte trombotik komplikasyon riskini azaltmak amacıyla antiagregan ilaçlar kullanılmaktadır¹. Yeniden stenoz ve yeni trombotik olayı önlemede trombosit inhibisyonunun önemi göz önüne alındığında, bu tür yüksek riskli hastalarda yeterli antitrombotik etkilere elde edilmesini sağlamak için yapılan incelemelere ilgi yoğunlaşmıştır².

Klopidogrel karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşen bir ön ilaçtır^{1,3}. Tienopridin grubu ilaçlara dâhil olup, hastalarda aktif metaboliti P2Y12 reseptörlerine bağlanır ve adenozin difosfatın (ADP) bağlanmasını engelleyerek trombosit agregasyonu etkiler^{1,3,4}.

Ancak hastalarda antiagregan tedavi ile ilaç uyumuna rağmen yine de amaçlanan tedavi etkisine ulaşılabilir ve bu durum sıklıkla antiagregan direnci ile ilişkilendirilir^{1,5}. Kardiyovasküler hastalarda yapılan farmakolojik çalışmalar, klopidogrelle yanıt olarak trombosit inhibisyonunun hastalar arasında geniş bireysel değişkenliğe sahip olduğunu ve klopidogrel direnci ile perkutan koroner girişim sonrası kardiyovasküler olay gelişiminin ilişkili olduğunu göstermiştir^{5,6}.

Nörovasküler stent uygulamalarında ise asetilsalisilik asit ve klopidogrel direnç oranları daha önce yapılan sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Tekrarlayan serebrovasküler olaylar ile ilişkili olduğuna yönelik hala net veriler elde edilememiş ve antiplatelet tedaviye direnci olan hastalar güvenilir şekilde belirlenememiştir^{2,6}.

Bu çalışmada da, nörovasküler stent uygulamalarındaki kısıtlı veri nedeniyle, karotid arter stentleme yapılan hastalarda klopidogrel direnç sıklığı ve dirençle ilişkili olabilecek faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREK VE YÖNTEM

Çalışmada Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde 2011-2023 yılları arasında nöroloji klinik yada polikliniklerinde karotid arter stentleme ile takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 151 hasta verisi incelendi. Klopidogrel kullanmayanlar, bilinen hematolojik hastalığı olan ya da trombositopenisi bulunan (<100.000/µL) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden esaslı hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı varlığı kaydedildi. Hastaların karotid arter darlıklarının semptomatik olup olmadığı ve hastalarda görülen darlık ilişkili semptomlar değerlendirildi. Takip süreleri, periprocedüral süreçte görülen komplikasyonlar, takip restenoz ve işlem sonrası serebrovasküler hastalık oranları saptandı. Radyolojik ve laboratuvar verileri incelendi. Stentleme yapılan taraf, darlık derecesi, kontralateral darlık varlığı incelendi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı, trombosit değerleri, ortalama trombosit hacmi (MPV) ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi. Hastalarda işlem öncesi süreçte halihazırda kullanılan ya da yeni başlanan antiagregan ilaçlar, kullanım doz ve süreleri, klopidogrel direnç test sonuçları ve test zamanları kaydedildi. Hastalarda klopidogrel direnci Multiplate® trombosit fonksiyon analizi ile gerçekleştirilen ADP reseptörü üzerinden etkili ilaçların etkinliğini değerlendiren impedans agregometri yoluyla değerlendirildi (ADP test). Hastalarda normal referans değerler 57-113 U olan testte normal referans aralığın üzerindeki değerler klopidogrel etkisizliği/ klopidogrel direnç mevcudiyeti olarak kaydedildi. Klopidogrel direnç sıklığı ile demografik özellikler, komorbid durumlar, kullanılan ilaçlar ve kan tetkik sonuçları arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Çalışma için Başkent Üniversitesi klinik araştırmalar ve etik kurulu tarafından onay alınmıştır (Proje no: KA 23/450, Ankara, Türkiye). Veriler SPSS paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerden kategorik veriler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama± standart sapma (ort± SS), normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ise median ve çeyrekler açıklığı (IQR) ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için Ki Kare ya da Fisher's Exact testi uygulandı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U veya Bağımsız Örneklem T testi uygulandı. Analiz sonuçlarında p<0.05 istatistik anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Dışlama kriterleri sonrası karotid arter stent uygulaması yapılan 151 hastadan 138 hastanın verisi analiz edildi. Hastaların yaş ortalamaları 68.91±8.66 yıldır ve %71.7'si (n=99) erkek cinsiyetindeydi. Karotid arter darlığına hastaların %76.8'inde hipertansiyon, %49.3'ünde diyabetes mellitus, %42.8'inde hiperlipidemi, %29.7'sinde koroner arter hastalığı ve %4.3'ünde atrial fibrilasyon eşlik etmekteydi. Kullanılan ilaçlar incelendiğinde antiagregan ilaçlar ile birlikte eş zamanlı olarak hastaların %58.7'sinde statin grubu kolesterol düşürücü ilaç, %58.0'ında proton pompa inhibitörü (PPI), %33.3'ünde anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB), 15.9'unda ACE inhibitörü, %29.0'ında beta blokör, %21.7'sinde kalsiyum kanal blokörü, %12.3'ünde selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve %6.5'inde varfarin kullanımı mevcuttu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.

Değişkenler	N=138
Yaş, yıl, ort±SS	68.91±8.66
Erkek cinsiyet, n(%)	99(%71.7)
Hipertansiyon, n(%)	106(%76.8)
Diyabetes mellitus, n(%)	68(%49.3)
Hiperlipidemi, n(%)	59(%42.8)
Koroner arter hastalığı, n(%)	41(%29.7)
Atrial fibrilasyon, n(%)	6(%4.3)
Sigara, n(%)	41(%29.7)
Kullanılan antiagregan ilaçlar, n(%)	
Klopidogrel + Asetilsalisilik asit	123(%89.1)
Klopidogrel	15(%10.9)
Kullanılan diğer ilaçlar, n(%)	
Statin	81(%58.7)
Beta bloker	40(%29.0)
ACE inhibitörü	22(%15.9)
ARB	46(%33.3)
Kalsiyum kanal blokleri	30(%21.7)
PPI	80(%58.0)
Varfarin	9(%6.5)
Yeni oral antikoagulan	2(%1.4)
SSRI	17(%12.3)

Hastaların hepsinde ekstrakranial karotid arter darlığı nedeniyle işlem yapılmış olup, %52.2'sinde (n=72) sağ karotid arter darlığı bulunmaktaydı. Darlık dereceleri değerlendirildiğinde, 65 hastada (%47.1) ≥%90, 70 hastada (%50.7) %70-89 arası, ve 3 hastada (%2.2) %50-69 arası darlık saptandı. Hastaların %53.6'sında karşı tarafta da karotid arter darlığı izlendi. 103 hastada (%74.6) semptomatik karotid arter darlığı nedeniyle işlem planlanmıştır. Hastaların karotid arter darlığı ile ilgili verileri Tablo 2.'de sunulmuştur.

Tablo 2. Karotid arter darlığı ile ilgili özelliklerin değerlendirilmesi.

Değişkenler	N=138
İşlem yapılan taraf, n(%)	
Sağ	72(%52.2)
Sol	66(%47.8)
İşlemin karşı tarafında darlık, n(%)	74(%53.6)
Darlık derecesi, n(%)	
%50-69	3(%2.2)
%70-89	70(%50.7)
≥%90	65(%47.1)
Semptomatik	103(%74.6)
Geçici Serebral İskemik Atak	41(%29.7)
Akut İskemik Serebrovasküler Olay	62(%44.9)
Asemptomatik	35(%25.4)

İşlem süresi ve sonrası süreçte 120 hastada (%87.0) herhangi bir sorun gözlemlenmemiştir. 9 hastada (%6.5) işlem sonrası baş dönmesi şikayeti, 1 hastada (%0.7) işlem sonrası baş ağrısı mevcuttu. 1 hastada (%0.7) işlemi takiben senkop gelişirken, 1 hastada (%0.7) işlem sonrası bradikardi saptandı. 1 hastada (%0.7) işlem yerinde lokal hematoma gelişimi gözlemlendi. Takip sürelerince erken dönemde 3 hastada (%2.2) geçici serebral iskemik atak / iskemik serebrovasküler hastalık, 2 hastada (%1.4) ise intrakranial hemoraji gelişimi görüldü. İleri dönemde ise 9 hastada (%6.5) iskemik serebrovasküler olay izlendi.

İşlem periodunda hastaların %10.9'u (n=15) sadece klopidogrel, %89.1'i (n=123) ise eş zamanlı asetilsalisilik asit ve klopidogrel birlikte kullanılmaktaydı. ADP testi öncesi 15 hastada klopidogrel 2x150 mg

olarak tedavi başlanmış 1x75 mg /gün olarak idame tedavi devam edilmisti, 123 hasta ise halihazırda 75 mg /gün tedavi alırken test yapılmisti. ADP testi 50 hastada (%57.5) klopidogrel kullanımı takiben ilk 5 günde, 10 hastada (%11.5) 6-10. günde, 27 hastada (%31.0) ise ≥ 10. günde uygulanmisti. Eş zamanlı asetilsalisilik asit kullanan hastaların %76.4'ü (n=94) 100 mg/gün, %4.1'i (n=5) 150 mg/gün ve %19.5'i (n=24) 300 mg/gün kullanmaktaydı.

Seksen yedi hastada (%63.3) ADP testi yapılmisti. Klopidogrel kullanan hastaların %17.2'sinde (n=15) ilaç direnci gözlemlendi. Klopidogrel direnci kadın hastalarda erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (p<0.05). Yaş ortalamalarında direnç saptanan ve saptanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Ek hastalıkları ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar ile klopidogrel direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalarda direnç testi bakılma zamanı ile direnç saptanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Klopidogrel direnci bulunan ve bulunmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3.'te sunulmuştur.

Tablo 3. Klopidogrel direnci bulunan ve bulunmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Klopidogrel Direnci Olan (n=15)	Klopidogrel Direnci Olmayan (n=72)	p değeri
Yaş, yıl, ortalama±SS	68.46±8.62	69.13±8.45	0.783
Kadın cinsiyet, n(%)	8(%53.3)	14(%19.4)	0.006*
Hipertansiyon, n(%)	12(%80.0)	59(%81.9)	0.860
Diyabetes mellitus, n(%)	9(%60.0)	38(%52.8)	0.610
Hiperlipidemi, n(%)	9(%60)	34(%47.2)	0.368
Koroner arter hastalığı, n(%)	7(%46.7)	21(%29.2)	0.187
Sigara , n(%)	5(%33.3)	25(%34.7)	0.874
Kullanılan diğer ilaçlar, n(%)			
Statin	11(%73.3)	48(%66.7)	0.569
Beta bloker	6(%40.0)	18(%25.0)	0.237
ACE inhibitörü	3(%20.0)	11(%15.3)	0.651
ARB	6(%40.0)	29(%40.3)	0.984
Kalsiyum kanal blokeri	5(%33.3)	17(%23.6)	0.431
PPI	8(%53.3)	40(%55.6)	0.875
Varfarin	2(%13.3)	3(%4.2)	0.165
SSRI	2(%13.3)	10(%13.9)	0.955
Test Zamanı, n(%)			
≥ 10 gün	5(%33.3)	22(%30.6)	0.737
Restenoz, n(%)	1(%6.67)	2(%2.78)	0.458

Laboratuvar verileri değerlendirildiğinde klopidogrel direnci saptanan hastalarda lökosit ve lenfosit değer ortalamaları direnç saptanmayan hastalardan yüksek bulundu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0.05)

Tablo 4. Klopidogrel direnci bulunan ve bulunmayan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Parameterler	Klopidogrel Direnci Olan (n=15)	Klopidogrel Direnci Olmayan (n=72)	p değeri
Hemoglobin(g/dl), ortalama±SS	12.80±2.27	13.37±1.65	0.258
Lökosit (10³ /µL), ortalama±SS	8.89±2.03	7.68±2.06	0.041*
Platelet (10³ /µL), medyan (IQR)	261.00(76.00)	238.00(80.75)	0.167
Nötrofil (10³ /µL), ortalama±SS	5.49±1.74	4.83±1.64	0.165
Lenfosit (10³ /µL), ortalama±SS	2.54±0.76	2.04±0.74	0.021*
MPV, medyan (IQR)	7.96(1.43)	8.27(1.87)	0.657
NLR, medyan (IQR)	2.18(1.07)	2.14(1.37)	0.637
LDL(mg/dl), medyan (IQR)	92.50(57.00)	98.00(46.00)	0.931
Trigliserid(mg/dl), ortalama±SS	181.50±81.53	144.91±70.71	0.090
HDL(mg/dl), ortalama±SS	35.80±7.67	38.94±7.96	0.190
CRP(mg/dl), medyan (IQR)	4.70(22.4)	3.70(7.20)	0.368

Hastaların ortalama takip süreleri 21.63±27.34 ay olup, 35 hastada taburculuk sonrası takip verisi bulunmamaktaydı. Takibi yapılan hastalarda 7 hastada (%5.1) Karotid BT/MR Anjiyografi yada Karotid Doppler USG'de restenoz saptandı.

TARTIŞMA

Uzun yıllardır kullanılan antiplatelet ajanlar serebrovasküler hastalıklar ve nörovasküler stent uygulamalarında tedavinin temel taşlarını oluşturur ve hastalarda antiplatelet ilaçların kullanılmasıyla beklenmedik tromboembolik olay riski azalır⁷. Ancak hastaların tedavi süreçlerinde antiplatelet ilaçlara karşı direnç, henüz tam olarak aydınlatılmamış ve hala araştırmaları devam eden bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır⁷.

Literatürde kardiyovasküler girişim yapılan hastalarda klopidogrel direnci ile klinik olaylar arasındaki ilişkileri inceleyen birçok çalışma mevcuttur; ancak nörovasküler hastalarda antiplatelet ilaç direnci tanımlanmış olmasına rağmen, direnç ilişkili faktörler ve klinik olaylar üzerindeki etkisi konusunda sınırlı veri mevcuttur⁶. 2021'de yayımlanan bir metaanalizde karotid arter stentleme yapılan hastalarda klopidogrel direnci ve klinik sonuçlara etkisinin değerlendirildiği sadece üç çalışma incelenmiştir¹. Bu çalışmalardan Song ve ark. stent uygulanan hastalarda klopidogrel direnci ile yeni iskemik lezyon gelişiminin ilişkili olduğunu bildirirken, Sorkin ve ark. stent sonrası 1. ve 2. yıl takiplerinde ipsilateral iskemik olay geçiren hastalarda artmış klopidogrel direnci olduğunu rapor etmişlerdir^{8,9}. Karotid arter stentleme yapılan hastalarda klopidogrel direnci ve sonuçları ile ilgili kısıtlı veriler nedeniyle son dönemde çeşitli klinik çalışmalar, bu hasta grubunda asetilsalisilik asit ve klopidogrel ile tek başına veya ikili antitrombotik tedaviye yanıt verme düzeyindeki hasta değişkenliğini incelemeye odaklanmıştır⁶.

Klopidogrel direnç yanıtını ilaç uyumu, ilaç etkileşimleri gibi ekstremsel faktörlerin yanı sıra biyoyararlanım, platelet aktivitesini etkileyen barsak emilim ya da hepatik metabolizma değişiklikleri, hastanın sahip olduğu ek komorbid hastalıklar veya reseptör bağlanma ve afini-

tesini etkileyen genetik polimorfizmler gibi birçok faktörün etkileyebileceği bildirilmiştir ^{2, 6, 7}.

Klopidogrel direncinin değerlendirildiği çalışmalarda direnç prevalansı %4-30 arasında değişkenlik göstermektedir ¹⁰. Bizim çalışmamızda test edilen hastalarda % 17.2 oranında direnç olduğu gözlemlenmiştir. Mazzaccaro ve ark.'larının karotid arter stenti uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada klopidogrel direnç oranı %19.0 olarak bildirilirken, Müller-Schunk ve ark. supraaortik stent uygulanan hastalarda klopidogrel direnç oranını % 28.0 olarak saptamıştır ^{11, 12}.

Klopidogrel direnç sıklığı çalışmamızda kadınlarda erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Benzer olarak ülkemizden Yılmaz Can ve ark.'nın karotid arter stenozu hastaları ile yaptığı çalışmada klopidogrel direnci ile kadın cinsiyet arasında anlamlı ilişki izlenmiştir ⁴. Ek olarak kardiyovasküler hastalar ile yapılan bir başka çalışmada da klopidogrel direnci kadın cinsiyette anlamlı oranda daha yüksek bildirilmiştir ¹³. Çalışmamızdan farklı olarak diğer birkaç çalışmada ise ilaç direnci ile kadın erkek cinsiyet farkı olmadığı gösterilmiştir ^{5, 7}.

Serebrovasküler stent hastalarında daha önce yapılan bir çalışmada platelet inhibisyon yüzdesi ile ileri yaş arasında ilişki gözlenmiş ve bunun yaş artışı ile ilaç emilim değişiklikleri ya da sitokrom P 450 enzim sistemindeki değişiklikler nedeniyle kaynaklanabileceği öne sürülmüştür ². Ancak bizim çalışmamızda klopidogrel direnci olan ve olmayan gruplarda yaş ortalamaları benzer bulunmuş, yine benzer olarak Kim ve ark. ile Ryu ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda yaş ortalamalarında direnç bulunan ve bulunmayan hastalarda fark izlenmemiştir ^{5, 7}. Yaş ile ilgili veri farklılıklarında enzim ve ilaç metabolizma değişiklikleri yanında kullanılan ilaç-antiagregan etkileşimlerinin de sonuçlar üzerinde etkisi olabileceği görüşündeyiz.

Fifi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, analiz sonuçlarında diyabetes mellitus veya hiperlipidemi olan ya da statin kullanımı bulunmayan hastalarda platelet inhibisyonunun daha düşük olduğu saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ⁶. Diyabetes mellitus, hastalarda artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkilendirilmiş ve bu hastaların dolaşımında artmış immatür trombosit oranı bildirilmiştir ^{2, 13}. Diyabet hastalarında insülin direnci ve artmış P2Y12 sinyali aracılı platelet hiperaktivitesine ek olarak hastalarda eşlik eden metabolik faktörlerin de trombosit fonksiyonlarında bozulmayı artırdığı öne sürülmüştür ^{2, 13}. Literatürde Sharma ve ark. ile Aksoy ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda klopidogrel direnci saptanan hastalarda diyabetes mellitus oranı direnç saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlenmiştir ^{13, 14}. Yine Nakagawa ve ark. nörovasküler işlem yapılan hastalarda diyabet mellitus ile direnç mevcudiyeti arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulmuştur ¹⁵. Ancak bizim çalışmamızda bu verilerden farklı olarak direnç saptanan ve saptanmayan hastalarda diyabetes mellitus sıklığında herhangi bir farklılık izlenmemiştir. Yine bizim verilerimize benzer olarak Ryu ve ark.'nın nörovasküler girişim yapılan hastalarda klopidogrel direncinin değerlendirildiği çalışmalarında diyabetes mellitus hastalığı sıklığı ile direnç arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir ⁷.

Sigara ve klopidogrel direnci arasındaki ilişki ile ilgili veriler ise çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada direnci olan hastalarda sigara kullanım oranı yüksek saptanırken ¹⁶, diğer çalışmalarda sigara içenlerde klopidogrel yanıtının daha iyi olduğu bildirilmiştir ^{13, 15, 17}.

Çalışmamızda testin uygulanma günü ile klopidogrel direnci saptanması arasında fark izlenmemiştir. Yine 75 mg /gün ile başlanan ve 300 mg/ gün ile başlanıp 75 mg / gün ile devam edilen hasta gruplarında da direnç yönünden istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Benzer olarak yapılan bir başka çalışmada da klopidogrel direnci kullanılan doz veya stent öncesi yükleme zamanlamasından bağımsız olarak değerlendirilmiştir ².

Aksoy ve ark. ile Li ve ark. kardiyovasküler hastalarda klopidogrel direnci saptadıkları grupta trombosit sayısını yüksek saptamış ve farkı istatistiksel olarak anlamlı değerlendirmişlerdir ^{13, 18}. Karotid arter stenti uygulanan hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise çoklu analizlerde trombosit sayısı ile klopidogrel direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ¹¹. Fakat bizim çalışmamızda mevcut verilerden farklı olarak hastaların hemoglobün, trombosit ya da serum biyokimya kan tetkik sonuçları ile klopidogrel direnci karşılaştırıldığıında parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanma-

miştir. Yalnızca çalışmamızda klopidogrel direnci bulunan hastalarda lökosit ve lenfosit değer ortalamaları klopidogrel etkin olan hastalara göre yüksek izlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda işlem sonrası komplikasyon görülme durumu ile klopidogrel direnci bulunması arasında bir fark izlenmemiştir. Ancak başka bir çalışmada ise postprosedüral komplikasyonlar klopidogrel direnci bulunmayan hastalarda anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır ⁷. Takipte gelişen tromboembolik olaylar değerlendirildiğinde bir raporda tek yönlü analizlerde klopidogrel direnci olan hastalarda tromboembolik olay gelişme riski, direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ⁶. Prabhakaran ve ark. tarafından ise serebrovasküler stent yapılan hastalarda platelet inhibisyon yüzdesi ile 6. ay restenoz ya da klinik sonuçlarda anlamlı farklılık izlenmemiştir ². Çalışmamızda restenoz gözlemlenen hasta sayısı az olması nedeniyle direnç ile restenoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir.

Hastalarda klopidogrel direncinin değerlendirilmesinde ışık transmittans agregometri (LTA), point of care metodu (Verify Now), multiple agregometri gibi farklı yöntemler kullanılmakta ve her yöntemin farklı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır ^{3, 19}. Bu farklı yöntemler arası korelasyon zayıf olup, değerlendirmelerin değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir ¹⁹. Bu nedenle klopidogrel direnci ile ilgili çalışmalar artmasına rağmen farklı yöntemlerin kullanılması bu konuda standart sonuçlar elde edilmesini ve klinik önemine yönelik görüş oluşturulmasını zorlaştırmakta ve sonuçlar açısından yaygın farklılıklara neden olmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikli olarak çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısı çalışmanın gücünü sınırlandırmaktadır. Takipte ayrılan hastalar ve veri eksikliği nedeniyle direnç ile takipte gelişen serebrovasküler olay ya da restenoz ile ilgili net değerlendirilme yapılamamıştır. Antiplatelet tedavilere direncin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini belirlemek için bu hastaların prospektif uzun vadeli izlemesi yapılmalıdır. Ek olarak çalışmalarda günümüzde kullanılan yöntemler arası farklılıklar da, saptanan prevalans oranları ve direncin klinik önemine değışkenliğe yol açmaktadır.

Bu nedenle hastalarda tedavi direncini belirlemek ve uygun tedavi stratejilerini oluşturmak için klopidogrel direncini standart yöntemlerle ayrı ayrı inceleyen ve değerlendiren, daha büyük hasta sayılı, çok merkezli ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Antiagregan ilaç direnci, hastaların antiplatelet tedavi uyumsuzluğu, yetersiz tedavi dozu, birlikte kullanılan ilaçlarla etkileşim, demografik özellikler ve genetik polimorfizmler gibi birçok değışken faktör ile ilişkili olabilir. Nörovasküler stent hastalarında antiagregan ilaç direncine yönelik veriler yeterli değildir. Bu hastalarda antiagregan ilaç etkisinin ve direncinin değerlendirilmesi; standart tedavi rejimi ile zayıf platelet inhibisyonu gösteren hastaların belirlenmesi ve direnç izlenen hasta grubunda stentle ilişkili komplikasyonların ve serebrovasküler olayların önlenmesi için değerli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Collette SL, Bokkers RPH, Dierckx RAJO, van der Laan MJ, Zeebregts CJ, Uyttenboogaart M. Clinical importance of testing for clopidogrel resistance in patients undergoing carotid artery stenting-a systematic review. *Ann Transl Med.* 2021;9(14):1211.
2. Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, Flaherty CA, Lopes DK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(2):281-5.
3. Barutçuoğlu B. Antitrombotik Tedavi İzleminde Trombosit Fonksiyon Testleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2016;14(2):144-55.
4. Yılmaz Can F, Çetin BN. Karotis renkli Doppler ultrasonografide anlamlı darlığı olan hastaların asetilsalisilik asit ve klopidogrel direnç sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Beyin Damar Hast Der.* 2022;28(1):46-53.

5. Kim H, Lee HK, Han K, Jeon HK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2009;39(3):289-94.
6. Fifi JT, Brockington C, Narang J, Leesch W, Ewing SL, Bennett H, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(4):716-20.
7. Ryu DS, Hong CK, Sim YS, Kim CH, Jung JY, Joo JY. Anti-platelet drug resistance in the prediction of thromboembolic complications after neurointervention. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48(4):319-24.
8. Song TJ, Suh SH, Min PK, Kim DJ, Kim BM, Heo JH, et al. The influence of anti-platelet resistance on the development of cerebral ischemic lesion after carotid artery stenting. *Yonsei Med J.* 2013;54(2):288-94.
9. Sorkin GC, Dumont TM, Wach MM, Eller JL, Mokin M, Natarajan SK, et al. Carotid artery stenting outcomes: do they correlate with antiplatelet response assays? *J Neurointerv Surg.* 2014;6(5):373-8.
10. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1157-64.
11. Mazzaccaro D, Giannetta M, Ranucci M, Righini P, Di Dedda U, Baryshnikova E, et al. Clopidogrel Resistance and Ticagrelor Replacement in Dual Antiplatelet Therapy for Carotid Artery Stenting. *Ann Vasc Surg.* 2023;90:128-36.
12. Müller-Schunk S, Linn J, Peters N, Spannagl M, Deisenberg M, Brückmann H, et al. Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(4):786-91.
13. Aksoy F, Baş HA, Bağcı A, Uysal BA, Aksoy S, Varol E, et al. Isparta ve çevresinde klopidogrel direncinin araştırılması. *Med J SDU.* 2019;26(4):416-22.
14. Sharma RK, Erickson SW, Sharma R, Voelker DJ, Reddy HK, Dod H, et al. Platelet function testing to predict hyporesponsiveness to clopidogrel in patients with chest pain seen in the emergency department. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:187-93.
15. Nakagawa I, Park HS, Yokoyama S, Wada T, Hironaka Y, Motoyama Y, et al. Influence of Diabetes Mellitus and Cigarette Smoking on Variability of the Clopidogrel-Induced Antiplatelet Effect and Efficacy of Active Management of the Target P2Y12 Reaction Unit Range in Patients Undergoing Neurointerventional Procedures. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(1):163-71.
16. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Smoking promotes clopidogrel-mediated platelet inhibition in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Thromb Res.* 2009;124(5):588-91.
17. Desai NR, Mega JL, Jiang S, Cannon CP, Sabatine MS. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):1273-8.
18. Li L, Han J, Li H, Qiao R, Yu HY, Zhang J, et al. Clopidogrel resistance of patients with coronary artery disease and its correlation with platelet count and mean platelet volume. *Zhonghua yi xue za zhi.* 2013;93(12):916-20.
19. Flechtenmacher N, Kämmerer F, Dittmer R, Budde U, Michels P, Röther J, et al. Clopidogrel Resistance in Neurovascular Stenting: Correlations between Light Transmission Aggregometry, VerifyNow, and the Multiplate. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(10):1953-8.