

ISPARTA VE ÇEVRESİNDE KLOPIDOGREL DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF CLOPIDOGREL RESISTANCE IN ISPARTA AREA

Fatih AKSOY¹, Hasan Aydın BAŞ², Ali BAĞCI², Bayram Ali UYSAL¹, Seda AKSOY³, Ercan VAROL¹, Ahmet ALTINBAŞ¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D

² Isparta Şehir Hastanesi Kardiyoloji Ünitesi

³ Dinar Devlet Hastanesi Radyoloji Ünitesi

Cite this article as: Aksoy F, Baş HA, Bağcı A, Uysal BA, Aksoy S, Varol E, Altınbaş A. Investigation of clopidogrel resistance in Isparta area. Med J SDU 2019; 26(4): 416-422.

Öz

Giriş

Akut koroner sendrom (AKS) ile başvuran ve/veya stent uygulanan hastalarda klopidogrel tedavisi günümüzde önerilen tedavidir. Artan klopidogrel direnci (KD) ile kötü klinik sonuçlar arasında ilişki mevcuttur. Bu nedenle, daha güçlü bir tedaviye geçmek veya hastaların yakından izlenmesi amacı ile KD'ne sahip hastaların tespit edilmesi klinik pratikte önemlidir. Antitrombotik ilaçların etkinliğini ölçmek için kullanılan trombosit fonksiyon testleri çoğu kez pahalı, zaman alıcı ve ulaşılması zor testlerdir. Klopidogrel direncini saptamak için pratik, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenilir parametrelere ihtiyaç vardır.

Gereç ve Yöntem

Akut Koroner Sendrom tanısı ile klopidogrel kullanan 531 hasta çalışmaya alındı. Alınan kan örneklerinde MEA (multiple electrode aggregometry) ile çalışıldı. Sonuçlar eğri altında kalan alan (AUC) cinsinden verildi. AUC > 470 olması klopidogrel direnci, (KD) olarak yorumlandı.

Bulgular

Toplamda 65 (%12,2) hastada klopidogrel direnci saptandı. Kadın hastalarda klopidogrel direnci anlamlı olarak fazlaydı (P=0,005). Risk faktörlerine bakıldığında ise hiperlipidemik ve diyabetik hastalarda klopidogrel direnci daha fazla görülürken, sigara içenlerde direnç daha az görülmekteydi (p=0,016, p< 0,001,

p=0,046). Klopidogrel direnci olan hastalarda kalsiyum seviyesi, trombosit sayısı ve vücut kitle indeksi daha yüksek bulundu.

Sonuç

Bu çalışma, vücut kitle indeksi, diyabet, hiperlipidemi, kadın cinsiyet'in klopidogrel direnci açısından bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, klopidogrel direnci, Isparta

Abstract

Objective

Clopidogrel therapy is the standard of care in patients with acute coronary syndrome (ACS) and stent implantation. However, Clopidogrel resistance (CR) is arising increasingly and was associated with increased adverse outcomes. Therefore, detection of these subjects in daily practice is important in order to switch to more aggressive therapy and closer follow up. The platelet function tests for measurement aspirin and clopidogrel resistance are very expensive and time consuming. We need have practically, easily accessible, cheaper and reliable parameters for detecting CR.

Material and Methods

A total of 541 patients who had been on clopidogrel and aspirin therapy for the diagnosis of acute coro-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.aksoy@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 03.01.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.02.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

nary syndrome were enrolled in this study. CR was analyzed by Multiplate MP-0120 device by using the method of whole blood aggregometry. The amount of ADP induced platelet aggregation was assessed as area under curve (AUC), and a cut off value of 470 for clopidogrel resistance above which the patient is considered as clopidogrel resistance, was used.

Results

Clopidogrel resistance was found in 65 patients, among the 541 patients analyzed. Among the 541 patients analyzed 65 were found to be CR (% 12.2). CR was more common in female sex, diabetes melli-

tus and hyperlipidemia history ($p=0.005$, $p=0.016$, $p<0.001$). However, CR was reduced by smoking ($p=0.046$). In patients with CR, calcium and platelet levels were higher than patients with normal clopidogrel response.

Conclusion

This study showed that hyperlipidemia, platelet count, body mass index and female gender are associated with CR.

Keywords: Acute coronary syndrome, clopidogrel resistance, Isparta

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde en çok ölüme yol açan hastalık grubudur. Önümüzdeki yıllarda da durumun değişmesi beklenmemektedir. Koroner Arter Hastalığı (KAH) bu hastalıklar arasında en yaygın görüleni olup yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. KAH klinikte sessiz iskemik, kararlı anjina pektoris, akut koroner sendrom, kalp yetersizliği ve ani ölüm olarak ortaya çıkmaktadır (1). Akut koroner sendrom tedavisinde asetil salisilik asit ve klopidoğrel yaygın olarak kullanılmaktadır (2-4). Klopidoğrel geri dönüşümsüz P2Y12 reseptör aracılı ADP inhibisyonu oluşturan ikinci jenerasyon thienopiridindir (5).

Kılavuzlarca önerilen dozlarda asetil salisilik asit ve klopidoğrel kullanılmasına rağmen istenmeyen tromboembolik durumların gözlenmesi ilaçlara karşı direnç oluşumunu akla getirmiştir. Klopidoğrel direnci ile ilgili birçok tanımlama olmasına rağmen genel kabul gören tanımlama yeterli antitrombosit tedavi verilmesine rağmen klopidoğrel etkinliğinin devam etmemesidir. Ayrıca klopidoğrel ve aspirin direncini iki ayrı başlık altında toplamak mümkündür. Birincisi laboratuvar olarak direncin tespiti ve in vitro olarak yeterli antitrombosit etkinin olmadığı gösterilmesidir. İkinci durum ise klopidoğrel veya aspirin kullanımına rağmen tekrarlayan iskemik olayların görülmesidir ki bu durum ise tedavi yetersizliği olarak değerlendirilebilir (6). Klopidoğrel'in kılavuzlarca önerilen dozlarca kullanılmasına rağmen klinik olarak iskemik olaylar görülebilmekte ve bu durum klopidoğrel direncini akla getirmektedir. Klopidoğrel direnci; klopidoğrel'in vasküler trombotik olayları önleme yeteneğindeki azalmanın klinik olarak gözlenmesi ve/veya laboratuvar olarak trombosit fonksiyonlarını değerlendiren bir veya iki testte antiagregan etkinliğindeki azalma olarak tanımlanabilir. Direnç gelişen hastalarda ise gelişmeyenlere

göre klinik olaylar arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Bu durum klopidoğrel direnci üzerine yoğunlaşılmasına ve yeni tedavi ajanları geliştirilmesine neden olmuştur.

Klopidoğrel direnci birçok mekanizma ile ilişkilendirilse de birçok faktörün bir arada olduğu, iç ve dış faktörler etkilidir. Dış faktörler; hasta uyumsuzluğu, yetersiz doz kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimleri sayılabilir. İç faktörler ise trombosit döngüsünde artış, trombosit aktivitesinde azalma, ABCB1 geninin etki ettiği ilaç emilimindeki değişimler, CYP izoenzim aktivitesindeki farklılıklardır. Bu faktörlerin dışında akut koroner sendrom, diyabet veya insülin direnci, artmış beden kitle indeksi, P2Y12 yolağında upregulation direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır (8). Ayrıca direncin en sık nedeni hasta uyumsuzluğu olarak gösterilmekle birlikte trombosit döngüsünün artışı, yetersiz doz, artmış metabolizma, ilaç-ilaç etkileşimleri, akut koroner sendrom, diyabet veya insülin direnci, artmış beden kitle indeksi, P2Y12 yolağında upregulasyon direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır (9).

Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar yüksek mortalite ve morbidite nedeni ile olmaya devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde antitrombositler tedavi vazgeçilemezdir. Mortalite ve morbiditede anlamlı azalma sağlamıştır. Ancak kılavuzlarca önerilen dozlarda kullanıma rağmen bir taraftan tekrarlayan iskemik olaylar yaşanmakta, diğer taraftan intrakraniyal kanama gibi ciddi istenmeyen yan etkilerde gözlenmektedir. Bu nedenle kullanılan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi yaşanacak istenmeyen olayları ön görmede ve önlenmede etkili olacaktır. Çalışmamızda esas olarak Isparta ve çevresindeki akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda klopidoğrel direncini ortaya koymak amaçlanmıştır. Ayrıca bu testlerin her an kullanılmaması ve mali-

yetinin yüksek olması nedenleri ile direnç gelişiminin öngörücüleri de araştırılarak klinik pratiğe kazandırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın etik uygunluğu için çalışmanın yürütüleceği üniversitenin bilimsel araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmanın gönüllüler üzerinde uygulanması için katılımcıların bilgilendirilmiş onamaları alınmış olup Helsinki Deklarasyonu'na uygun çalışma yürütülmüştür. Veri toplanmasına başlanmadan önce katılımcılara çalışmanın amacı hakkında bilgi verilmiştir. Çalışma 2012-2014 yılları arasında bir üniversite tıp fakültesi kardiyoloji servisinde yürütülen "İsparta ve çevresinde aspirin ve klopidogrel direncinin araştırılması" adlı çalışmanın verileri kullanılmıştır. Koroner yoğun bakım ünitesine 2012 kasım ayı ve 2014 Nisan ayı arasında akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Klopidogrel ile ASA kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların arşiv dosyaları incelenerek ayrıntılı anamnezleri, fizik muayene bulguları, kan basınç değerleri, yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlıkları, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olay, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, enfeksiyon, malignite varlığı ve kullandıkları ilaçlar açısından incelendi ve kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı. Hastalara verilen klopidogrel ve ASA rejimi tespit edildi. Çalışma için hastalardan 10-12 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinden çalışılan glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, tam kan değerleri tespit edildi. Ayrıca hastalara yapılmış olan ASA ve klopidogrel direnç ölçümleri kaydedildi. Klopidogrel etkin kan düzeyine 75 mg/gün dozunda alındığında 3-7. günde, 300 mg yükleme sonrası 24-48. saatte, 600 mg yükleme sonrası 2. saatte ulaşmaktadır (10). Trombosit agregasyonu yükleme dozları göz önünde bulundurularak yükleme zamanlarından itibaren; 300 mg/gün yükleme dozu yapılmış ise en az 48 saat sonra, 600 mg yükleme dozu yapılmış ise en az 4 saat sonra, 75 mg/gün ile başlanmış ise minimum 5.günde değerlendirildi. Akut koroner sendrom ile başvuran hastalara kılavuzlarca önerilen medikal tedavi verildi (1,3,4). Düşük molekül ağırlıklı heparin 75 yaş altı hastalarda ve kreatinin klirensi 30 ml/dk'nin üzerindeki hastalarda 1 mg/kg 2x1 (gün) dozunda olacak şekilde, ileri yaş ve düşük kreatinin klirensi olanlarda ise doz azaltımına gidilerek verildi. Hasta glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü almış ise kan örnekleri mevcut tedavi bitiminden en az 4 saat sonra alındı. Alınan örnekler 30-180 dk içerisinde empedans yöntemi kullanılarak trombosit agregasyonu değerlendirildi

Empedans Yöntemi İle Klopidogrel Direncinin Değerlendirilmesi

Kan örnekleri 30 dk'lık süreç içinde oda ısısında bekletildi. Hirudinli 300 mikrolitre tam kan oda ısısında 300 mikrolitre %0,9 salin ile sulandırılmıştır ve 180 sn inkübasyon süresi sonrası 20 microlitre ADP test reaktif eklenerek test başlatıldı. Sonuçlar, 6 dk'lık süreç ölçüm süreci sonunda AUC cinsinden belirtildi. Platelet agregasyonu için referans değerler laboratuvar tarafından belirlendi. Elde edilen değer referans aralığında ise yanıtın az olduğu belirtildi. Referans aralığı ikili antiplatelet tedavi altında klopidogrel direnci için 200 AUC ile 470 AUC arası tedavi bölgesi 470 AUC ile 1130 AUC arası ise klopidogrel direnci, 0 AUC ile 200 AUC arası ise Kanama açısından riskli bölge olarak değerlendirildi (11, 12).

Çalışma Popülasyonu

Hastalar klopidogrel direnci olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Klopidogrel kullanamayan; derin anemi (hg düzeyi < 8g/dl), bilinen pıhtılaşma bozukluğu olan trombositopenisi (< 50.000/m³), polisitemisi (hematokrit > %50), nötropeni (lökosit < 4.000/ mm) aktif kanaması, miyelodisplastik sendrom veya kemik iliği hastalığı, heparine bağlı trombositopenisi olanlar, kan transfüzyonu almış olanlar ek antikoagülan veya antiagregan ilaç kullanımı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca alınan hemogram örneği uygun sürede değerlendirilmeye alınmamış ise çalışmadan dışlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testleri) kullanılarak verildi. Veriler aritmetik ortalamaya ± standart deviasyon (minimum-maksimum değerler) şeklinde sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda kesikli değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için student t-testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların klinik özellikleri klopidogrel direnci olan ve olmayan hasta gruplarında değerlendirildi. Çalışmaya alınan hasta sayısı toplam 531 alındı. Klopidogrel direnci olan hastaların sayısı 65 (% 12,2) olarak saptandı. Klopidogrel direnci olan hastalarda kadın cinsiyet, sigara, diyabet, hiperlipidemi, trombosit sayısı, kalsiyum düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu. Sigara içen bireylerde içmeyenlere göre klopidogrel direnci anlamlı oranda daha azdı. Hastalığın yaygınlığı

ği ile direnç varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Klopidoğrel direnci olan grupta yaş ortalaması 62,9 iken klopidoğrelle direncin olmadığı grupta yaş ortalaması 61,5 idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p= 0,379$). Kadın cinsiyette klopidoğrel direnci daha fazlaydı. 113 bayan hastanın % 20,4'ünde klopidoğrelle yanıt az olarak saptanırken erkek cinsiyette bu oran % 10,1 olarak saptandı ($p= 0,005$). Biyokimyasal parametrelere bakıldığında ise trombosit sayısı ve kalsiyum ile klopidoğrelle yanıtın az olduğu grupta anlamlı ilişki saptandı. ($p= 0,005$ ve $p= 0,039$) Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 1).

Tartışma

Aspirin ve klopidoğrel kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde halen hayati öneme sahip tedavi ajanlarıdır (2-4). Ancak bu iki ilacın kılavuzlarca önerilen dozlarda kullanımına rağmen tekrarlayan iskemik hadiseler görülebilmektedir. Bu durum bu iki ilaca karşı gelişebilecek direnci akla getirmektedir. Yapılan çalışmalarda aspirin ve klopidoğrelle karşı direnci olan

hastaların tekrarlayan kardiyovasküler olay açısından yüksek riskli olduğunu ortaya konmuştur (7, 13-15).

Günümüzde klopidoğrel akut koroner sendrom, perikutan koroner girişim sonrasında yeni ilaçların gelişmesine rağmen halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kılavuzlarca önerilen dozlarda tekrarlayan iskemik hadiseler ortaya çıkmaktadır. Bu durum akla klopidoğrel direncini getirmektedir. Bu nedenle direnci ön gören klinik durumların varlığı direnci ön görmede klinisyene ışık tutacak ve tedavinin şekillenmesini sağlayacaktır.

Klopidoğrel direnci çalışmamızda % 12,2 olarak saptandı. Nguyen ve ark. ise direnci, % 4 ila % 30 arasında olduğunu belirtmişlerdir (16). Kadın cinsiyette klopidoğrel direncinin daha fazla olduğu tespit edildi. Çalışmamızda kadın cinsiyette klopidoğrel direnci % 20,4 iken erkek cinsiyette % 10,1 idi ($p= 0,005$). Ayrıca klopidoğrel direnci olan grubun %35'i bayan iken bu oran diğer grupta % 19 idi. Sharma ve ark.'nın yaptığı çalışmada bayan cinsiyet benzer olarak klopidoğrel direnci saptanan grupta daha yüksek bulundu (% 12,2)

Tablo 1

Klopidoğrel direnci olan hastaların risk faktörleri cinsiyet ve laboratuvar verileri açısından değerlendirilmesi

	Klopidoğrel direnci olan (n= 65)	Klopidoğrel direnci olmayan (n= 466)	P
Yaş (yıl)	62,9± 10,7	61,5± 11,9	0,379
Bayan Cinsiyet, % n	23 (% 20,4)	90 (% 79,6)	0,005
VKI	28,8±2,7	25,6± 3,0	<0,001
Hipertansiyon, % n	35 (%53,8)	196 (%42,2)	0,083
Hiperlipidemi	29 (%44,6)	137 (%29,5)	0,016
Diyabetes Mellitus , % n	38 (%58,5)	148 (%31,8)	<0,001
Sigara kullanımı, % n	26 (% 40,0)	250 (%53,8)	0,046
Açlık kan şekeri (mg/dl)	138,7± 43	158± 87	0,095
Hemoglobin (g/dl)	13,8± 1,5	13,8± 1,7	0,956
Creatinin (mg/dl)	0,9± 0,4	1,0± 0,5	0,439
Ürikasit (mg/dl)	5,5± 1,5	6,0± 4,5	0,465
Total kolesterol (mg/dl)	189±41	183± 39	0,251
Trigliserit (mg/dl)	172,8± 85	160,6± 86	0,309
LDL- kolesterol (mg/dl)	113±36	109±33	0,491
HDL- kolesterol (mg/dl)	40± 9	39± 11	0,588
Kalsiyum mg/dl	8,6± 0,6	8,4± 0,8	0,039
Platelet sayısı (103/uL)	253±47	227±69	0,005
Damar yaygınlığı (n)	1,52±0,92	1,56±0,89	0,741

VKI: vücut Kitle indeksi LDL:düşük dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

56,8 vs % 39; $p < 0,001$) (17). Bozbeoğlu ve ark. yaptığı çalışmada benzer şekilde kadın cinsiyette direnç daha fazla görüldü (18). Yaptığımız değerlendirmede klopidogrel direnci olan grupta yaş ortalaması 62,9 iken direnç olmayan grupta 61,5 idi. Yaş ile klopidogrel direnci arasında anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,379$). Sharma ve ark.'nın yaptığı, Bozbeoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (17, 18).

Diyabetes mellitus, yapılan çalışmalarda artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (19). Aynı zamanda diyabetes mellitusta dolaşımda immatür trombosit oranı artmıştır (20). Bu iki durum diyabette klopidogrel direncinde sorumlu olan mekanizmalardan bir kaçıdır. Ayrıca hiperglisemi, insülin aktivitesinde azalma insülin direnci, tabloya eklenen metabolik durumların trombosit fonksiyonlarında bozulmayı artırması, hücre içi kalsiyum artışı, oksidatif stres, artmış P-selektin ve glikoprotein ekspresyonu tabloya katkıda bulunmaktadır (21) Çalışmamızda klopidogrel direnci olan ve olmayan gruplarda diyabetes mellitus bulunma oranları sırası ile %58,5 ve % 41,5 idi ($p < 0,001$). Sharma ve ark yaptığı çalışmada benzer olarak klopidogrel direnci olan grupta diyabeti olan hasta oranı % 40,5 iken direnç olmayan grupta bu oran %24,4 idi ($p < 0,001$) (17).

Vücut kitle indeksi (VKI) kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1-3). The New England Journal of Medicine'de 2010 yılında yayınlanan 1,46 milyon hastanın dahil edildiği makalede beyaz yetişkinlerde yüksek kilo ve obezitenin tüm sebeplere bağlı mortaliteyi artırdığını ortaya koymuşlardır (22). Yaptığımız çalışmayla klopidogrel direnci olan hastalarda VKI ortalama 28,8 kg/m², klopidogrel direnci olmayan grupta ise 25,6 kg/m² bulundu ($p < 0,001$). Sibbing ve ark. yaptığı çalışmada VKI 25'in altında olan grup ile üstünde olan grup karşılaştırılmış her iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,0007$) (23). Yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece enerji deposu olmadığı aynı zamanda metabolik olarak aktif olduğu ortaya konulmuştur. Yağ dokusundan hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılamakta, dolaşımda hızla artan bu maddeler organ, doku ve hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. Yağ dokusundan salgılan plasminojen aktivatör-1 (PAI-1), fibrinojen, doku faktörü, faktör VII ve faktör VIII 'in tromboz ve trombositler üzerinde baskılayıcı etkileri bulunmaktadır (24). Obezitenin kronik, düşük dereceli oluşturduğu inflamatuvar durum, trombositler ve endotel üzerinde disfonksiyona neden olmaktadır (24). Ayrıca artan VKI ile oksidatif stresin artışı, dolaşıma daha fazla sayıda genç trombositin eklenmesi olaya katkıda bulunan diğer etmenlerdir (25).

Sigara; koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, maligniteler ve daha birçok hastalık için bir risk faktörüdür. Trombosit agregasyonunu artırması, fibrinojen seviyelerinde artışa yol açması önemli kardiyovasküler etkilerindedir. Ancak yapılan çalışmalarda klopidogrel direnci açısından paradoks bir durum mevcuttur. Sigara içen ve içmeyen gruplarda bakıldığında sigara içenlerin klopidogrel yanıtının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (26-28). Fakat sigara klopidogrelin metabolik olarak aktiflenmesini sağlayan sitokrom p450 (CYP) 1A2 ise o enzimini indüklemekte olup bu paradoks sigaranın bu etkisi ile açıklanmaktadır (28). Sigaranın aspirin üzerinde böyle bir etkisinin olmaması bu kanıyı güçlendirmektedir. Gremmel ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada sigara içiminin klopidogrelle yanıtı artırdığını ortaya koymuşlar ancak aynı etkiyi aspirin üzerinde görememişlerdir (29). Yapılan başka bir çalışmada ise klopidogrel direnci olan grupta % 38,1'i sigara içerken klopidogrel direnci olmayan grupta bu oran %65,1 idi ($p = 0,025$) (18). Çalışmamızda klopidogrel direnci olan grupta sigara içimini % 40 klopidogrel direnci olmayan grupta ise %53,8 bulduk ($p = 0,046$).

Yaptığımız değerlendirmede hastadan alınan anamnezde hiperlipidemi öyküsü olan hastalarda klopidogrel direnci arasında ilişki mevcuttu. Direnç olan grupta hiperlipidemi oranı %44,6 iken direnç olmayan grupta bu oran %29,5 idi ($p = 0,016$). Ancak LDL kolesterol, non-HDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol ve HDL kolesterol seviyelerine bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı ilişki yoktu (sırası ile $p = 0,491$, $p = 0,294$, $p = 0,309$, $p = 0,251$, $p = 0,588$). Bu durum mevcut direncin kolesterol seviyeleri ile değil de önceden kullanılan ilaçlar ile ilişkili olup olmadığı sorusunu akla getirdi. Daha önceki çalışmalarda da bu kanıyı destekleyen veriler mevcuttu (13, 30). Bazı statinler sitokrom p450 tarafından metabolize edilmektedir. Bu CYP3A4 ile metabolize olan statinlerin klopidogrelin metabolizmasını artırdığı ve klopidogrelin etkisini azalttığına dair veriler mevcuttur (31). Ancak CHARISMA çalışmasının subgroup analizlerinde; Eş zamanlı klopidogrel ve CYP3A4 tarafından metabolize olan statin alımı arasında miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm son noktalarında klinik açıdan ilişkili olmadığı gösterilmiştir (32).

Diğer biyokimyasal verilere bakıldığında ise sadece trombosit sayısı ile klopidogrel direnci arasında anlamlı ilişki saptandı. Klopidogrel direnci olan grupta trombosit sayısı ortalama 253 000 iken direnç olmayan grupta bu sayı 227 000 idi ($p = 0,005$). Li ve ark.'nın yaptığı 152 hastayı dahil ettikleri çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir ($p < 0,05$) (33).

Geliş tanıları açısından bakıldığında da anlamlı farklılık yoktu ($p= 0,061$). Benzer şekilde damar yaygınlığı ve klopidoğrel direnci arasındaki ilişki incelendiğinde ise anlamlı ilişki bulunmadı ($p= 0,741$).

Çalışmamızda klopidoğrel direnci açısından diyabetes mellitus bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Akut koroner sendrom ile başvuran hastaların birçoğunda diyabetes mellitusun bir risk faktörü olarak yer aldığı düşünülürse stent trombozu, tekrarlayan iskemik olaylar açısından diyabetin oluşturduğu komplikasyonlarda antikoagülanlara karşı direnç unutulmamalıdır. Gerekirse doz artırımı veya uzun süreli ikili antiagregan kullanımı veya bir diğer antikoagülan ilaca geçilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Takahashi ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda aspirin dozunun artırılması ile aspirine karşı direncin üstesinden gelinebileceğini göstermiştir (34). CUR-RENT-OASIS çalışmasında ise klopidoğrel uzun süreli yüksek doz kullanımı stent trombozu açısından anlamlı düzelleme sağlamıştır (27). Ayrıca diyabetin tedavi edilmesi ve uygun glisemik kontrol tromboz fonksiyonlarını düzeltmektedir (21). Bu nedenle aspirin ve klopidoğrel direncinin tedavisinde mutlaka hastalara glisemik kontrol önerilmelidir.

Hiperlipidemi, klopidoğrel direnci açısından bir risk faktörü olarak dikkati çekmektedir. Ancak burada diyabetten farklı olarak kullanılacak statinler klopidoğrel ile benzer mekanizma ile metabolizma olduğundan bu ilacın etkinliğini azaltacaktır. Bu nedenle benzer yolu kullanan ve kullanmayan statinler ile yapılacak çalışmalar konuyu aydınlatacaktır. Uygun hipolipidemik tedavi istenmeyen iskemik olayları azaltacaktır.

Koroner arter hastalık sürecinde majör kardiyak olayların önlenmesinde antitrombotik tedavi hayati öneme sahiptir. Günümüzde önerilen dozlarda ilaçların kullanımına rağmen halen istenmeyen olaylar görülmektedir. Bu durum ilaçlara karşı direnç varlığını akla getirmiştir. Ancak direncin tespit edilmesinde ve takibinde önerilen bir şema henüz bulunmamaktadır. Direnç gelişimi düşünülerek ilaçların dozlarının artırılması tavsiye edilmiştir. Fakat bu durumda kanamaya bağlı komplikasyonların da artabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle direnç gelişebilecek hastaların önceden ön görülmesi ve bu hastalarda doz artımı, farklı ilaç eklenmesi veya ilacın değiştirilmesi daha faydalı olacaktır. Yaptığımız çalışmada klopidoğrel direnci için ön gördürücü faktörleri araştırdık: Klopidoğrel direnci için diyabet, hiperlipidemi, yüksek vücut kitle indeksi, kadın cinsiyet, platelet sayısı risk faktörü olarak tespit edildi.

Kaynaklar

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(23):2999-3054.
2. Task Force on diabetes p-d, cardiovascular diseases of the European Society of C, developed in collaboration with the European Association for the Study of D. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - Summary. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2014;11(3):133-73.
3. Task Force on the management of STsegmentESoC, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33(20):2569-619.
4. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.
5. Herbert JM, Savi P. P2Y12, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Seminars in vascular medicine*. 2003;3(2):113-22.
6. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *The American journal of cardiology*. 2009;104(2):227-33.
7. Barsky AA, Arora RR. Clopidogrel resistance: myth or reality? *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2006;11(1):47-53.
8. Notarangelo MF, Bontardelli F, Merlini PA. Genetic and nongenetic factors influencing the response to clopidogrel. *Journal of cardiovascular medicine*. 2013;14 Suppl 1:S1-7.
9. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(14):1505-16.
10. Cohen MV, Downey JM. Combined Cardioprotectant and Antithrombotic Actions of Platelet P2Y12 Receptor Antagonists in Acute Coronary Syndrome: Just What the Doctor Ordered. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2014;19(2):179-90.
11. Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(2):250-6.
12. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schomig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(10):849-56.
13. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *American heart journal*. 2007;154(2):221-31.
14. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(6):1122-6.

15. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
16. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1157-64.
17. 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. *Vascular health and risk management*. 2013;9:187-93.
18. Bozbeyoglu E, Satilmis S, Aksu H, Yildirimturk O, Nurkalem Z. Impact of clopidogrel resistance on ST-segment resolution and no-reflow in acute myocardial infarction with ST-elevation patients treated with a primary percutaneous coronary intervention. *Coronary artery disease*. 2012;23(8):523-7.
19. Angiolillo DJ, Bernardo E, Zanoni M, Vivas D, Capranzano P, Malerba G, et al. Impact of insulin receptor substrate-1 genotypes on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(1):30-9.
20. Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(1):151-6.
21. Ferreira JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2010;7(4):251-9.
22. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *The New England journal of medicine*. 2010;363(23):2211-9.
23. Sibbing D, von Beckerath O, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2007;100(2):203-5.
24. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415-22.
25. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2007;33(2):223-33.
26. Desai NR, Mega JL, Jiang S, Cannon CP, Sabatine MS. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(15):1273-8.
27. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
28. Gurbel PA, Nolin TD, Tantry US. Clopidogrel efficacy and cigarette smoking status. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(23):2495-6.
29. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Smoking promotes clopidogrel-mediated platelet inhibition in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Thrombosis research*. 2009;124(5):588-91.
30. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. 2004; 109(25): . *Circulation*. 2004;109(25): :3171-5
31. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003;107(1):32-7.
32. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(4):291-5.
33. Li L, Han JL, Li HY, 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.
34. Takahashi S, Ushida M, Komine R, Shimizu A, Uchida T, Ishihara H, et al. Increased basal platelet activity, plasma adiponectin levels, and diabetes mellitus are associated with poor platelet responsiveness to in vitro effect of aspirin. *Thrombosis research*. 2007;119(4):517-24.