

**T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSPARTA ve ÇEVRESEL KLOP DOĞREL ve ASPİRİN
DİJENOLİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatih AKSOY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet ALTINBAŞ

İSPARTA 2014

TE EKKÜR

Asistanlı ım ve tez çalı ması boyunca de erli bilgi ve deneyimlerinden yararlandı ım, iyi ve kötü günümde her zaman destek olan ve yol gösteren danı man hocam sayın Prof. Dr. Ahmet ALTINBA 'a,

Asistanlı ım süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen de erli hocalarım Prof. Dr. Abdullah DO AN, Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN, Prof. Dr. Do an ERDO AN, Prof. Dr. Ercan VAROL ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat ASLAN, Yrd. Doç. Dr. Hatem ARI, Yrd. Doç. Dr. Akif Arslan'a, sayımızın giderek azalmasına ve i yükünün artmasına ra men kırgınlık olmadan sıkı dostluk kurdu umuz, bilgi ve deneyimlerimizi payla tı ımız asistan arkada larıma,  hastalıkları rotasyonunda beni rotasyon er gibi görmeyip destek olan tüm asistan arkada larıma ve hocalarıma,

Çalı ma ortamında her zaman yanımda olan hem ire, sekreter ve personel arkada lara,

Her zaman yanımda olan, sonsuz sevgi ve deste i için e im Seda'ya, varlı ımı esirgemeyece im kızım Hatice Elif'e ve beni büyütüp yeti tiren anne ve babama ve karde ime sonsuz te ekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih AKSOY
Isparta - 2014

Ç NDEK LER

TE EKKÜR	ii
Ç NDEK LER	iii
SEMBOLLER ve KISALTMALAR	v
TABLolar D Z N	vii
EK LLER D Z N	viii
RES MLER D Z N	ix
1. G R ve AMAÇ	1
2. GENEL B LG LER	2
2.1. Koroner Arter Hastalığı ve Önemi	2
2.2. Akut Koroner Sendromlar	2
2.3. Akut Koroner Sendromlarda Tedavi	4
2.4. Akut Koroner Sendrom Tedavisinde Aspirin ve klopidogrel	6
2.4.1. Klopidogrel	6
2.4.2. Aspirin	9
2.5. Antitrombosit ilaçlara Yanıtsızlık	11
2.5.1. Tanım	12
2.5.2. Klopidogrel Direnci	12
2.5.2.1. Klopidogrel Metabolizmasındaki Farklıklar	14
2.5.2.2. İlaç Etkileşimleri	15
2.5.3. Aspirin Direnci	16
2.6. Aspirin ve klopidogrel yanıtını değerlendirirmede trombosit ilev testleri	19
3. AMAÇ	22
4. MATERYAL ve METOD	23
4.1. Trombosit Agregasyonunun Değerlendirilmesi	23
4.2. D1 İlama Kriterleri	25
4.3. İstatistiksel Analiz	26
5. BULGULAR	27
5.1. Hasta Özellikleri	27
5.2. Hastaların klopidogrel ve aspirin direncine göre dağılımı	28
5.2.1. Klopidogrel Direnci Olan Hasta Grubu	29
5.2.2. Aspirine Direnci Olan Hasta Grubu	30

6. TARTI MA	33
6.1. Aspirin Direnci	34
6.2. Klopidoğrel Direnci.....	38
SONUÇ.....	42
ÖZET.....	43
SUMMARY	44
KAYNAKLAR	45

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

ADP	: adenozin di fosfat
AKS	: Akut koroner sendrom
AME	: Akut miyokard enfarktüsü
ARYMDA-2	: Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty
AUC	: Area under the curve
CABG	: koroner arter by-pass greftleme
CAPRIE	: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
CHAMPION-PLATFORM	: Clopidogrel vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PLATROFM
CHAMPION – PCI	: Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PCI
CHARISMA	: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance
CLARITY TIMI-28	: Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-thrombolysis In Myocardial Infarction 28
CLASSICS	: Clopidogrel Aspirin Stent nternational Cooperative
CREDO	: Clopidogrel for the Reduction of Events During
CURE	: Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Rekurren Events
CURRENT OASIS 7	: Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent EveNTs/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS)
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
ISAR CHOICE	: Intracoronary tenting and Antithrombotic Regimen-
ISAR REACT	: Intracoronary tenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment
ISIS-2	: Second International Study of Infarct Survival
KAG	: Koroner angiografi

KAP	: Kararsız angina pektoris
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LTA	: Light Transmission Aggregometry
MEA	: Multipl Elektrod Aggregometry
ME	: Miyokard infarktüsü
MPV	: Mean platelet volume/ Ortalama trombosit hacmi
NSTEME	: ST yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü
PCI-CLARITY	: PCI- Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy
PCI-CURE	: Percutaneous Coronary Intervention - Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Rekurren Events
PKG	: Perkütan koroner girişim
PLATO	: A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PRINCIPLE TIMI 44	: The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation- Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial
RISC	: Research on Instability in Coronary Artery Disease
SAP	: Kararlı angina pektoris
STARS	: Stent Antikoagulation Regimen Study
STEMI	: ST yükselmeli Miyokard infarktüsü
TARGET	: Do Tirofiban And ReoPro Give similar Efficacy outcomes Trial
TG	: Trigliserid
TRITON TIMI 38	: Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38
VASP	: Vazodilatör fosforilasyon proteini
VKI	: Vücut kitle indeksi

TABLolar D Z N

Tablo 1. Aspirin direnci ile ilgili yapılan çalı malar ve sonuçları	17
Tablo 2. Aspirin direncinde rol oynayan faktörler	18
Tablo 3. Aspirin direnci için yüksek riskli grup	19
Tablo 4. Aspirin ve Klopidoğrel Direnci olan hastaların demografik özellikleri.....	27
Tablo 5. Aspirin ve Klopidoğrel Direnci olan hastaların laboratuvar parametreleri... 28	
Tablo 6. Hastaların ba vuru tanıları	29
Tablo 7. Klopidoğrel direnci olan ve olmayan hastaların risk faktörleri açısından de erlendirilmesi.....	29
Tablo 8. Klopidoğrel direnci saptanan hastaların laboratuvar özellikleri	30
Tablo 9. Aspirin direnci olan ve olmayan hastaların risk faktörleri açısından de erlendirilmesi.....	31
Tablo 10. Aspirin direnci saptanan hastaların laboratuvar özellikleri.....	32
Tablo 11. Klopidoğrel ve aspirine direnci olan hastaların koroner arter yaygınlı ı ile ili ki.....	32
Tablo 12. Aspirin ve klopidoğrel direnci ile ba vuru ritmi arasındaki ili ki.....	33

EK LLER D Z N

ekil 1. AKS tanı algoritması.....	3
ekil 2. Akut koroner sendrom fizyopatolojisi ve antitrombositer ilaçların etki mekanizması.....	6
ekil 3. COX-1 enziminin aspirin tarafından inhibisyonu ve TXA2 üretiminin azalması.....	10
ekil 4. Klopidoğrel direnci.....	13
ekil 5. Aspirine direnci olan hastaların Ürik asit, LDL, NonHDL, Ca seviyelerine göre ROC e risi	33

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Klopidoğrel metabolizması	14
Resim 2. Klopidoğrel ilaç etkileşimleri	16
Resim 3. Multiplate analyzer cihazı	25
Resim 4. ADP testi sonuç örneği	25

1. G R ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar geli mi ülkelerde en çok ölüme yol açan hastalık grubudur. Önümüzdeki yıllarda da durumun de i mesi beklenmemektedir. Koroner arter hastalı ı (KAH) bu hastalıklar arasında en yaygın görüleni olup yüksek mortalite ve morbidite ile ili kilidir. KAH'ı klinikte sessiz iskemi, kararlı anjina pektoris, akut koroner sendrom (AKS), kalp yetersizli i ve ani ölüm olarak ortaya çıkmaktadır (1).

Akut koroner sendrom, akut miyokart iskemisine ba lı geli en klinik semptomların tümünü kapsamakta ve ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü (STEME), ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEME) ve kararsız angina pektoris (KAP) olmak üzere üç farklı klinik tabloda sınıflandırılmaktadır (1). Mevcut aterosklerotik plakların rüptürü veya erezyonu sonucu olu an akut tromboz, trombosit agregasyonu ve distal embolizasyon ile koroner kan akımında ani ve kritik bir azalma olması en önemli patofizyolojik mekanizmadır (2).

Akut koroner sendromlarda ve perkütan koroner giri im (PKG) yapılan hastalarda kılavuzlarca ikili antitrombosit tedavi önerilmektedir (1, 3, 4). Ancak önerilen dozlarda aspirin ve klopidogrel kullanılmasına ra men tekrarlayan kardiyovasküler olaylar görülmekte olup bu durum hem mortalite, morbidite artı na yol açmaya aynı zamanda ülke ekonomisi açısından maliyet artı nını ortaya çıkarmaktadır (5). Aspirinin ve klopidogrelin önerilen dozlarda kullanılmasına ra men okluziv kardiyovasküler olay geli imi ilaçlara kar ı cevapsızlık, laboratuvar olarak bu direncin ortaya konması ise ilaç direnci olarak adlandırılmaktadır. Genetik faktörler, diyabet, hipertansiyon, ilaç kullanımı, sigara içimi, farmakodinamik ve farmakokinetik etkile imler direnç ve cevapsızlık ile ili kilendirilmi tir (6).

Çalı mamızda klini imize AKS tanısı ile aspirin ve klopidogrel kullanan hastalarda aspirin ve klopidogrel dirençlerinin, ilaçlara direncin altında yatan nedenlerin ara tırılması amaçlanmı tir.

2. GENEL B LG LER

2.1. Koroner Arter Hastal ı ve Önemi

Koroner arter hastal ı major bir halk sa l ı ı sorunudur. Geli mi ÷lkelerde en önde gelen ölüm nedenidir (7). Güncel tedavilerle, kardiyovasküler hastalık mortalitesi azaltılmasına ra men, ABD'de tüm ölümlerin %21'inden iskemik kalp hastalıkları sorumludur ve her yıl 1,2 milyondan fazla miyokart enfarktına ve neredeyse 500.000 ölüme neden olmaktadır (8, 9).

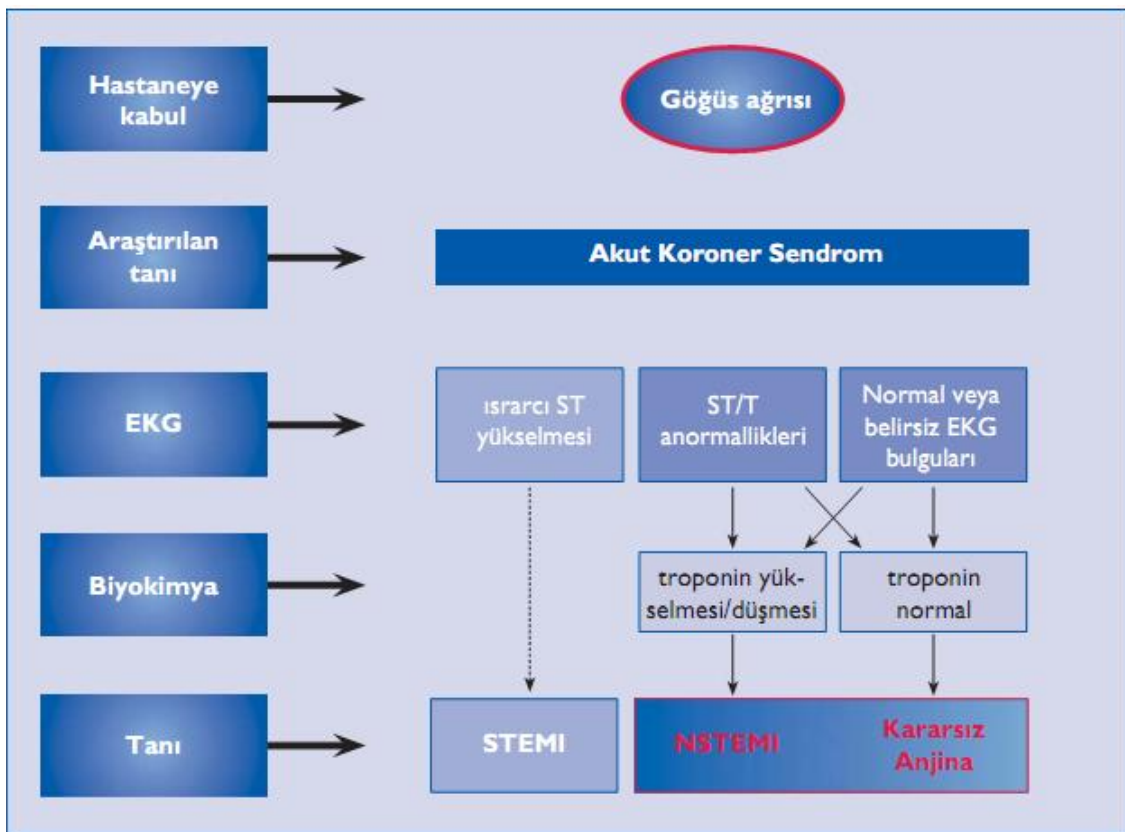
Koroner Arter Hastal ı prevalansı; bayanlarda 45-64 ya aralı ında % 5-7, 65-84 ya aralı ında % 10-12 arasında, erkeklerde ise 45-64 ya aralı ında % 4-7, 65-84 ya aralı ında %12-14 arasında gör÷lmektedir (10).

Ateroskleroz, arteriyel duvarın kronik, lipit ba ımlı inflamatuvar hastal ıdır ve multifokal plak geli imine neden olur (11). Ateroskleroza ba lı olarak olu an klinik semptom ve bulgular olu mu plakların dejenerasyonu, plakta fissür geli mesi ya da plak rüptürü gibi pla a ba lı komplikasyonlarla ili kilidir. Plak komplikasyonu sonrasında ortaya çıkan kollajen ve von willebrand faktör (vWF) ile endotel duvarına trombositler yapı arak tek katmanlı trombosit pıhtı formasyonunu olu turur. Trombosit adezyonu ve aggregasyonu sonrasında fosfolipidlerin ve dokudaki koagülasyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon ve amplifikasyon ek trombositlerin hızla ba lanmasını ve pıhtının olu masını uyarır. Bu süreçte GpIIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojende rol alırlar. Eritrosit ve trombinin dahil olması sonucu tam trombosit tıkaçı olu ur. KAH'ı klinik olarak sessiz iske mi, kararlı angina pectoris, AKS, kalp yetersizli i ve ani ölüm olarak ortaya çıkmaktadır (1, 2).

2.2. Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendrom (AKS), akut miyokart iskemisine ba lı geli en klinik semptomların tümünü kapsamakta ve ST segment elevasyonlu (STEME) miyokart enfarktüsü, ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEME) ve kararsız angina pectoris olmak üzere üç farklı klinik tabloda sınıflandırılmaktadır (1). STEME'da akut gö üs a r ısı ile birlikte ısrarcı ST segment elevasyonu mevcut olup, genellikle koroner arterin total oklüzyonu mevcuttur. Tedavide amaç koroner akımın

sa lanması için primer koroner girişim veya fibrinolitik tedavidir (4). NSTEME ve kararsız angina pektoriste ise ısrarcı veya geçici ST segment çökmesi veya negatif T dalgası, düz T dalgaları, yanıltıcı normal mi T dalgaları veya tamamen normal EKG bulgularıyla başvururlar (ekil 1) (1). Bu hastalarda ilk tedavi stratejisi iskemi ve semptomları hafifletmek, antiagregan ve antikoagulan tedaviyi başlamak, yüksek riskli hastalarda ise erken invaziv tedavi uygulamaktır. NSTEME ve kararsız angina pektoris ayrımı ise kardiyak biyokimyasal belirteçlere bakılarak yapılmaktadır. (1). STEME hastalarında hastane içi mortalite oranları NSTEME hastalarına göre daha yüksek olmakla birlikte (sırası ile %7 ve 3,5) 6. aydaki oranlar her iki hastalık için benzerdir (sırası ile %13 ve 12) (1, 2). Uzun süreli izlemde ise STEME ile karşılaştırıldığında NSTEME hastalarında ölüm oranları daha yüksektir. Dördüncü yılda ölüm oranlarındaki fark 2 kata ulaşmaktadır (1-4).

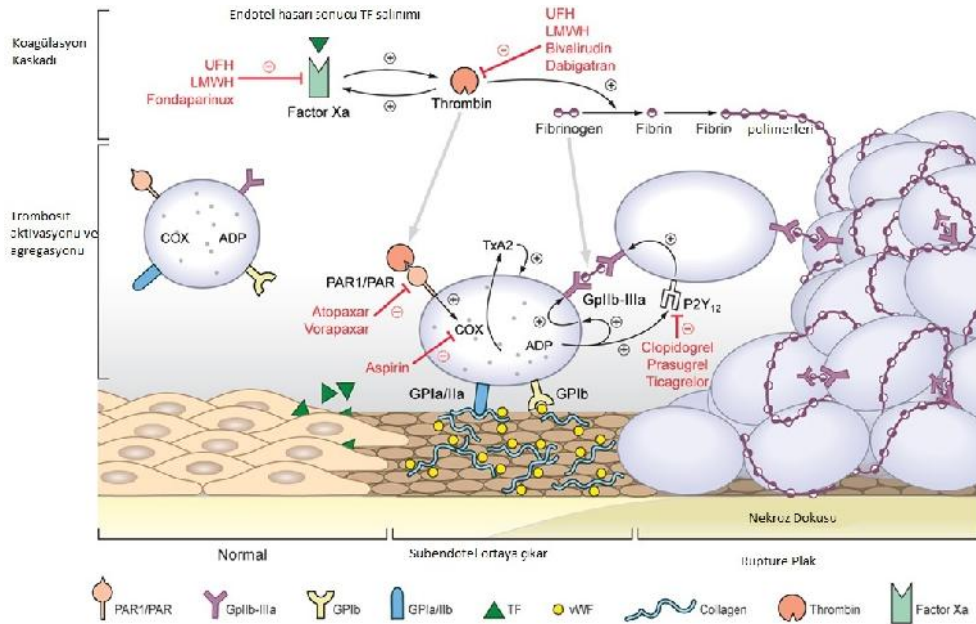


ekil 1. AKS tanı algoritması. EKG: elektrokardiyogram; NSTEME = ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü; STEME = ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (4).

2.3. Akut Koroner Sendromlarda Tedavi

ST segment elevasyonlu (STEME) miyokart enfarktüsü'nün erken tanısı ba arılı tedavinin en önemli noktasıdır. Mümkün olan en kısa sürede EKG çekilmelidir. Hastanın a rısının giderilmesi amacı ile intavenöz (IV) opiyatlar (örn: morfin) kullanılabilir. Oksijen; nefes darlı ı, hipoksi varlı ı ve/veya kalp yetmezli i olanlarda uygulanabilir. Belirtilerin ba lamasından sonra 12 saat içerisinde STEME klini i ve ısrarcı ST yükselmesi ya da yeni geli en sol dal blo u ile ba vuran hastalarda, mümkün olan en kısa sürede erken mekanik veya farmakolojik reperfüzyon gerçekleştirilmelidir. Birincil perkutan koroner girişim (PKG) yapılacak hastalar, anjiyografiden önce mümkün olan en erken zamanda aspirin ve adenozin difosfat (ADP) blokeri kombinasyonundan oluşan ikili antitrombotik tedavi (ATT) ve bir parenteral pıhtı önleyici almalıdır. Aspirin, tromboksan A2 (TXA2) ba ımlı trombosit agregasyonunun tam inhibisyonunu sağlamak için, tercihen oral ve çi neme yoluyla (tercihen 150-300 mg) verilmelidir, ancak yutamayan hastalara intravenöz yolla verilebilir. Optimal IV doz için klinik veri kısıtlı olmakla birlikte farmakolojik veriler intravenöz aspirinin orale göre daha düşük doz aralığında prostasiklin inhibisyonunu engelleyebileceğini göstermektedir ve bu yüzden IV aspirin için 80-150 mg doz aralığı önerilmektedir(4). Tercih edilen ADP reseptör blokerleri prasugrel ve tikagrelordur. (sırası ile yükleme dozları: 60mg- 180 mg; idame dozları ise sırası ile 10 mg günde tek ve 90 mg günde çift dozdur) Bu ilaçların klopidogrelle üstünlükleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12, 13). Hastanın ilk tıbbi temas sonrasında birincil PKG yapılabilecek bir merkeze 120 dakika ve daha az sürede ulaşabilecek bir mesafede ise bu merkeze referans edilemesi önerilmektedir. Eğer ulaşım daha uzun sürecek ise farmakolojik reperfüzyon seçeneği birinci tercihtir. Birincil PKG için pıhtı önleyici ilaç seçenekleri fraksiyonlanmamış heparin (UFH), enoksaparin ve bivalirudindir (4). NSTEME veya kararsız angina pectoris tedavisinde ise; Aspirin 150-300 mg yükleme dozu ve günlük 75-100 mg dozlar önerilmektedir (1, 14, 15). A rı kanama riski gibi kontrendikasyonlar yok ise, olabildiğince kısa sürede aspirine bir P2Y12 inhibitörü ilave edilip 12 ay devam edilmelidir (1, 12, 13, 16). Ba langıç tedavisinin stratejisinden ba ımsız olarak, daha önce klopidogrelle tedavi edilenler de dahil olmak üzere (tikogrelor ba landı ında klopidogrelin kesilmesi gerekir) orta-yüksek derecede iskemik olay riski altında olan

hastaların (örn: troponin düzeyleri yükselmiş) tümüne tikagrelor (180 mg'lık yükleme dozu; günde iki kez 90 mg) önerilmektedir (13). Prasugrel ise koroner anatomisi bilinen daha önce P2Y12 inhibitörü kullanmamı (özellikle diyabetik) ve PKG uygulanacak hastalarda (yükleme dozu: 60 mg günlük doz 10 mg) kullanılması önerilmektedir (12). Tikagrelor veya prasugrel kullanamayan hastalar için klopidoğrel (yükleme dozu 300-mg; günlük doz, 75-mg) önerilmektedir (16, 17). Tikagrelor veya prasugrel seçeneği düşünülmeyen invaziv strateji planlanan hastalar için 600 mg'lık yükleme dozunda klopidoğrel verilmesi (veya bağıntıda 300 mg'lık yükleme dozu ardından PKG sırasında ilaveten 300 mg klopidoğrel) önerilir (15, 18, 19). AKS hastalarında anti-iskemik tedavi ile; kalp hızını, kalbin kasılma gücünü kan basıncını ve ön yükü azaltarak miyokardın oksijen talebini azaltmakta veya koroner vazodilatasyon yaparak miyokarda giden oksijen miktarını artırılmak amaçlanmaktadır. Bu amaçla koroner vazodilatasyon yapan, kalbin ön ve art yükünü azaltan nitratlar, kalp hızını, kan basıncını düşüren ve kontraktiliteyi azaltan Beta blokerler kullanılabilir. Beta blokerlerin tekrarlayan iskemi, aritmi ve mortalite üzerine olumlu katkıları olması nedeniyle hipotansiyon, bradikardi, bronkospazm, kardiyojenik şok gibi kontrendike bir durum yok ise ilk 24 saatte başlanması önerilmektedir. Hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi gibi bir kontrendikasyon yok ise ilk 24 saat içerisinde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri de başlanmalıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan veya klinik olarak kalp yetmezliği bulguları olan hastalarda ise sürekli kullanımı önerilmektedir (2, 4).



ekil 2. Akut koroner sendrom fizyopatolojisi ve antitrombositer ilaçların etki mekanizması(20)

2.4. Akut Koroner Sendrom Tedavisinde Aspirin ve klopidogrel

Akut koroner sendromda akut aterosklerotik plak rüptürü, trombosit aktivasyonu, adezyonu ve agregasyonuna neden olarak trombus formasyonu olmasına neden olmakta ve akut koroner sendrom olumunda sorumlu tutulmaktadır (21). Antitrombosit ajanlar P2Y12 reseptör aracılı adenosin difosfat (ADP) inhibisyonu ortaya çıkararak rekürren kardiyovasküler olayları, komplikasyonları akut koroner sendromu olan hastalarda ve PKG sonrasında önlemektedir. Aspirin ile birlikte P2Y12 inhibitörlerinin kullanımı STEMI ve NSTEMI tedavisinde önerilmektedir (1, 4). Kılavuzlarca bu tablolarda yeni P2Y12 inhibitörleri kullanılsa da ülkemizde halen klopidogrel ilk tercih olarak kullanılmaktadır.

2.4.1. Klopidogrel

Klopidogrel irreversible P2Y12 reseptör aracılı ADP inhibisyonu oluşturan ikinci jenerasyon thienopiridindir (22, 23). Bir ön ilaç olan klopidogrel karaciğerde metabolize olarak aktif formuna dönüşür. Tek tabletin oral alımı sonrasında etki saatleri içinde başlamasına rağmen tam inhibisyon 3 ve 7. günlerde oluşmaktadır. 600 mg yükleme sonrasında maksimum trombosit inhibisyonu 2 saat sonra oluşurken,

300 mg yükleme sonrası 24-48. Saatlerde gözlenir. İlaç kesildi inde ise etkisinin sonlanması 5 gün sürmektedir (24).

CURE çalı masında, 12,562 hasta çalı maya dahil edilmi tir. Çalı mada NSTEME hastalarında klopidogrel 300 mg'lık yükleme dozu ardından aspirine ilaveten, 9-12 ay günde 75 mg'lık idame dozu verilmi , sadece aspirin kullanımına göre kar ıla tırıldı nda majör kardiak olaylarda %20 ek azalma sa lanmı tir. Ayrıca klopidogrel alan grupta hastane içi ciddi iskemi, kalp yetmezli i ve revaskülarizasyon da daha az görülmü tür (1, 16). PCI-CURE çalı masında ise aspirin kullanan kararsız angina pectoris ve NSTEME hastaları iki gruba ayrılmı ; PKG öncesi bir gruba 6 gün klopidogrel verilirken di er gruba plasebo verilmi tir. Klopidogrel verilen grupta majör kardiak olaylarda 30. gün ve 1. yılda %31 oranında azalma sa lanmı tir (17).

CURRENT-OASIS çalı masında, STEME veya NSTEME hastalarında dü ük doz klopidogrel rejimi (300 mg yükleme 75 mg/gün idame) ile yüksek doz (600 mg yükleme 150 mg/gün veya 75 mg/gün idame) kullanımı kar ıla tırılmı tir. Stent trombozu, yüksek doz alan grupta daha az bulunurken, 30 günlük takipte kardiyovasküler nedeni ölüm, miyokart enfarktüsü (ME), inme sonlanım noktaları benzer bulunmu tur (1, 4).

Akut Koroner Sendromda plak rüptürü sonucu trombosit aktivasyonu meydana gelirken; stabil angina pektoriste ise intrakoronar stent uygulaması sonrasında endotelial hasar ve takip eden süreçte trombosit aktivasyonu olu maktadır (25). PKG yapılacak hastalarda tedaviye klopidogrel eklenmesi periprocedürel olayları azalmaktadır (3).

CREDO çalı masında, elektif PKG uygulanan 2116 hastaya çıplak metal stent takılmı tir. Hastaların 1/3'ü akut koroner sendrom ile ba vurmu tur. Hastalar PKG'den 3 ila 24 saat önce klopidogrel yüklenen (n=1053) ve plasebo (n=1063) kollarına ayrılmı tir. İlaç sonrası tüm hastalara 28 gün boyunca 75 mg/gün klopidogrel verilmi , yükleme dozu alan gruba 12 ay boyunca 75mg/gün klopidogrel verilmi , kontrol grubuna ise plasebo verilmi tir. Çalı ma boyunca tüm hastalar aspirin almı tir. Çalı ma sonrasında klopidogrel yükleme dozu ne kadar erken verilmi se fayda o kadar fazla olmu tur (26, 27). Bir yıllık takipte ölüm, miyokart

enfarktüsü ve inme ortak sonlanım noktalarında %26,9 rölatif risk azalması sağlamıştır ($p=0,02$) (25).

ARYMDA-2 çalışmasında, PKG planlanan 255 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Her iki gruptan 4-8 saat önce 300 mg ve 600 mg klopidogrel yüklenmiştir. Yüksek doz alan grupta 30. Gün hedef damar revaskülarizasyonu, ME ve ölüm daha az gözlenmiştir (28, 29). Ancak daha sonra yapılan ISAR REACT ve ISOR CHOISE çalışmaları ise yüksek doz klopidogrelin yararlı etkileri gösterilememiştir (29, 30).

CHARISMA çalışmasında çoklu risk faktörü olan veya klinik olarak tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olan 15603 hasta çalışmaya dahil edilmiştir, klopidogrel ve düşük doz aspirin alan grup ile plasebo ve düşük doz aspirin alan grup karşılaştırılmıştır. Ortalama 28 aylık takipte primer sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ya da inme açısından yararlı olmadığı gösterilmiştir (31). 19185 tanımlanmış koroner arter hastalığı olan hastaların dâhil edildiği randomize CAPRICE çalışmasında, majör kardiyak olaylar aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımı tek başına aspirin kullanımına göre daha fazla önlediği belirlenmiştir (32).

ST elevasyonu olmayan ME ve anjioplasti uygulanan hastalarda aspirin ve klopidogrel'in antitrombotik etkinliği ve yararının ortaya çıkması sonrasında STEMI hastalarında standart tedaviye klopidogrel eklenmesinin klinik sonuçlarda ve sonlanım noktalarında iyileşme ortaya çıkaracağı hipotezini akla getirmiştir. CLARITY çalışması 18-75 yaş grubunda, semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içinde STEMI ile karşılaşan 3491 hastayı içeren plasebo ve klopidogrel karşılaştırıldı. Çalışmanın primer sonlanım noktası enfarkt ile ilişkili artere bağlı olarak meydana gelen ölüm veya miyokard enfarktüsü olarak belirlenmiştir. Klopidogrel alan hasta grubunda plaseboya göre daha az sonlanım geliştiği görülmüştür (%15 vs %21,7, $p=,00036$). Otuz günlük kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan miyokard enfarktüsü, tekrar revaskülarizasyon gereksinimi de benzer şekilde klopidogrel alan grupta düşük saptanmıştır (33). PCI – CLARITY çalışması, CLARITY çalışmasında anjiyografi sonrası PKG uygulanan 1863 hastanın prospektif analizi için planlanmıştır (34). PKG'den ortalama 3 gün öncesinde klopidogrel başlanması kardiyovasküler ölüm, ME ve inme insidansında

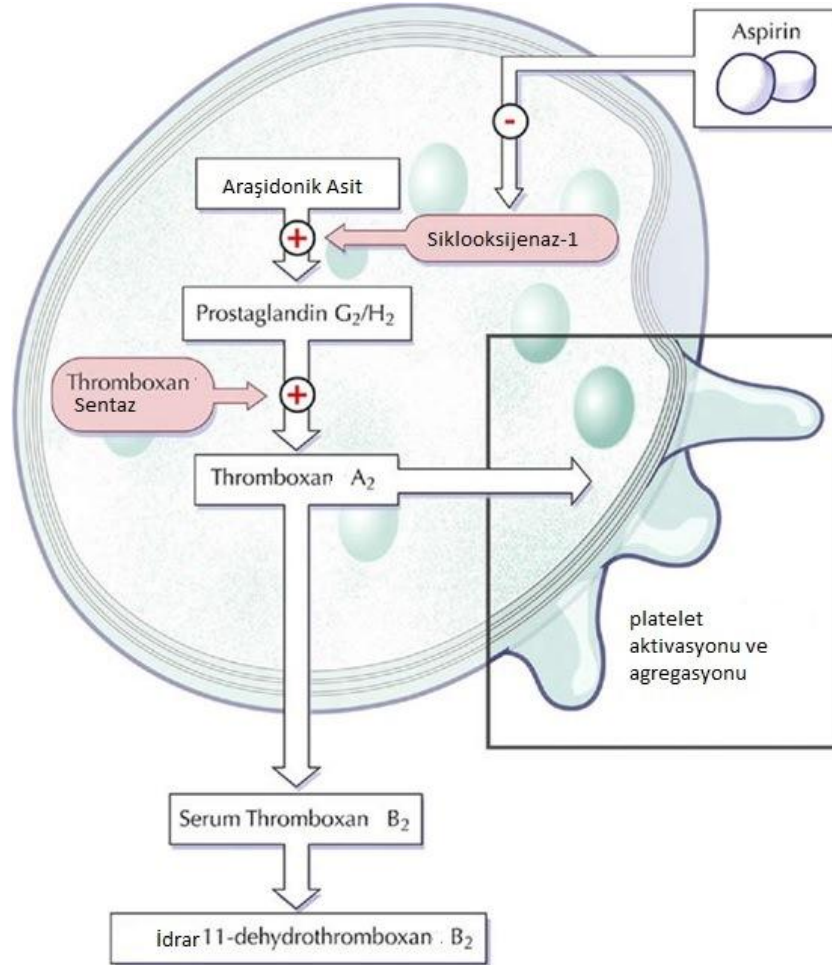
anlamli azalma sa lanmı tır (klopidogrel %3,6; plasebo %6,2; OR:0,54; %95 CI 0,35-0,85; p=0,008) (34). COMMIT çalı masında Akut ME'nün ilk 24 saati içinde ba vuran 45852 hasta günde 162 mg aspirine ek olarak yükleme dozu olmaksızın 75 mg klopidogrel veya plaseboya randomize edilmi , bu tedaviye taburcu olana kadar veya hastanede yatı süresince dört hafta kadar devam edilmi tir. Primer sonlanım noktaları olan ölüm, tekrarlayan enfarktüs ve inmede klopidogrel ile %9 oranında görece risk azalması sa lanmı tır (p<0.02). bu çalı ma ile tedavinin güvenilirli i ortaya konmu tur. Aspirine eklenen klopidogrel in akut ME'da fibrinolitik ve antikoagülan tedaviden ba ımsız olarak mortalite ve morbiditeyi azalttı ı gösterilmi tir (35). CLARITY çalı ması STEME hastalarında klopidogrel eklenmesinin koroner perfüzyonu düzeltti i, COMMIT çalı ması da klopidogrel in ölüm ve rekürren iskemik olayları azalttı ını göstermi tir.

Sonuç olarak PKG uygulanan hastalarda giri im ile ilgili trombotik komplikasyonları önlenmesinde klopidogrel in ne zaman ba lanaca ı net de ildir, ancak ne kadar erken ba lanır ise giri ime ba lı komplikasyonlar daha fazla azalmaktadır (26, 33). NSTEME, kararsız angina pectoris ve STEME hastalarında klopidogrel kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltmı tır ve kullanımı önerilmektedir (17, 30, 32-35). Ancak klopidogrel in yüksek doz kullanımı ile ilgili görü birli i yoktur (15, 29, 30). Tüm bu çalı malar neticesinde güncel kılavuzlarca STEME hastalarında, primer PKG öncesinde prasugrel veya tikagrelor verilemiyor ise 600 mg klopidogrel yükleme dozunda ve 75 mg/gün idame dozda verilmesi önerilmektedir. Tedaviye bir yıl devam edilmesi, NSTEME hastalarında ise 300 mg yükleme dozunda takiben 75mg/gün, e er hastaya invaziv strateji planlanacak ise 600mg yükleme takiben 7 gün 150 mg/gün verilmesi önerilmektedir (1, 4, 36).

2.4.2. Aspirin

Yakla ık 100 yıldır primer ve sekonder profilaksi amacı ile kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda kullanılmaktadır. Aspirin mide ve üst ince ba ırsakta hızlı ekilde absorbe edilir. Non-enterik kaplı aspirinin oral biyoyararlanımı %40 ila %50 arasında de i irken, enterik kaplı tabletlerin, uzamı salınımlı ve mikrokapsüllü preparatların biyoyararlanımı ise belirgin ekilde dü üktür. Aspirinin plazma yarı ömrü 15-20 dakika arasındadır, ancak aspirinin

siklooksijenaz (COX) enzimini irreversible inaktif etmesi nedeniyle etki trombosit ömrü olan yaklaşık 8 ila 10 gün arasında sürmektedir (37, 38).



ekil 3. COX-1 enziminin aspirin tarafından inhibisyonu ve TXA₂ üretiminin azalması(39)

Büyük çoğunluğu karaciğerde glisin ile konjuge edilerek salisürik asid ekinde böbreklerden itrah edilir. Az bir kısmı da glukuronat konjugatı ve serbest salisilat olarak atılır. Yüksek dozlarda ise büyük bir kısmı serbest salisilat olarak elimine edilir. Trombositler çekirdeksiz oldukları için yeniden COX sentezi mümkün değildir. Bu nedenle, aspirinin trombosit inhibe edici etkileri ancak yeni trombositlerin oluşumu ile geri döner, aspirinin kısa yarı ömrüne karşın günde tek doz kullanılmasındaki neden budur. COX inhibisyon sonucu güçlü bir trombosit agregasyon mediyatörü ve vazokonstriktör madde olan TxA₂ sentezi azalır ya da irreversible olarak durur. Antitrombotik etkili COX-1 enzimi yapısal olarak trombositlerde bulunurken antiinflamatuvar etkili COX-2 daha çok inflamatuvar hücrelerde bulunur. Aspirin düşük dozlarda antitrombositler etki gösterirken yüksek

dozlarda antiinflamatuvar etki de gösterir (37). Yapılan randomize kontrollü çalı malar göstermi tir ki; Aspirinin antitrombotik etki 50 ila 100 mg/gündür. 75 mg/gün dozunda akut miyokart enfarktüsü riskinde azalma sa lamı , kararsız ve kararlı angina pektoris hastalarında kardiyak mortaliteyi azaltmı tır(40-42). Aspirinin 75mg/gün dozunun altında ve 150mg/gün dozunun üstünde kullanımı göreceli olarak yararını azaltmaktadır. Bu nedenle optimal antitrombositer dozun 75-150 mg/gün oldu u dü ünülmektedir (40). 2013 ESC kılavuzuna göre kararlı angina pektoriste aspirin; özgül bir kontrendikasyon (aktif gastrointestinal kanama, aspirin alerjisi veya daha önceden aspirin intoleransı) bulunmayan hastalarda 75 mg/gün aspirin verilmesi önerilmektedir (3). 2011 ESC NSTEME/Kararsız angina pektoris kılavuzunda ise ba langıç yükleme dozu 150-300 mg ve takiben 75-100 mg/gün idame doz önerilmektedir (1). CURRENT-OASIS çalı masında dü ük doz aspirin(75-100 mg/gün) ile yüksek doz aspirin(300-325 mg/gün) kar ıla tırılmı klinik olarak iki doz arasında fark bulunmamı ancak dü ük doz kullanımında daha az gastrointestinal kanama saptanmı tır (15). 2012 ESC STEME kılavuzunda; dü ük doz aspirinin ya am boyu devam edilmesi, perkutan koroner giri im yapılan hastalara prasugrel, tikagrelor ve/veya klopidogrelin yanında ikinci antitrombositer tedavi olarak verilmesi önerilmektedir (4).

2.5. Antitrombositer İlaçlara Yanıtsızlık

Yapılan çalı malarda aspirin ve klopidogrel kullanımının koroner arter hastalı ı olan bireylerde kardiyovasküler olay sıklı nı azalttı nı göstermi tir. Antithrombotic Trialist Collaboration (40) metaanalizi aspirinin; CURE (17), CLARITY(34), CAPRIE (32) çalı maları ise klopidogrelin koroner arter hastalı ı olan bireylerde kardiyovasküler olayları azalttı nı göstermi tir. Kılavuzlarca da ikili antitrombositer önerilmektedir (1, 4). Böylece ikili antitrombositer tedavi akut koroner sendromlarda ve perkutan koroner giri im yapılan hastalarda standart tedavi olmu tur. Ancak ikili antitrombositer tedavi verilmesine ra men bazı hastalarda tekrarlayan iskemik olaylar geli ebilmektedir (43). Bu durum mevcut ilaçlara kar ı direnç/yanıtsızlık terimlerini gündeme getirmi tir. Ayrıca bu durum önemli tedavi sorunlarından biri olarak kar ımıza çıkmı tır.

2.5.1. Tanım

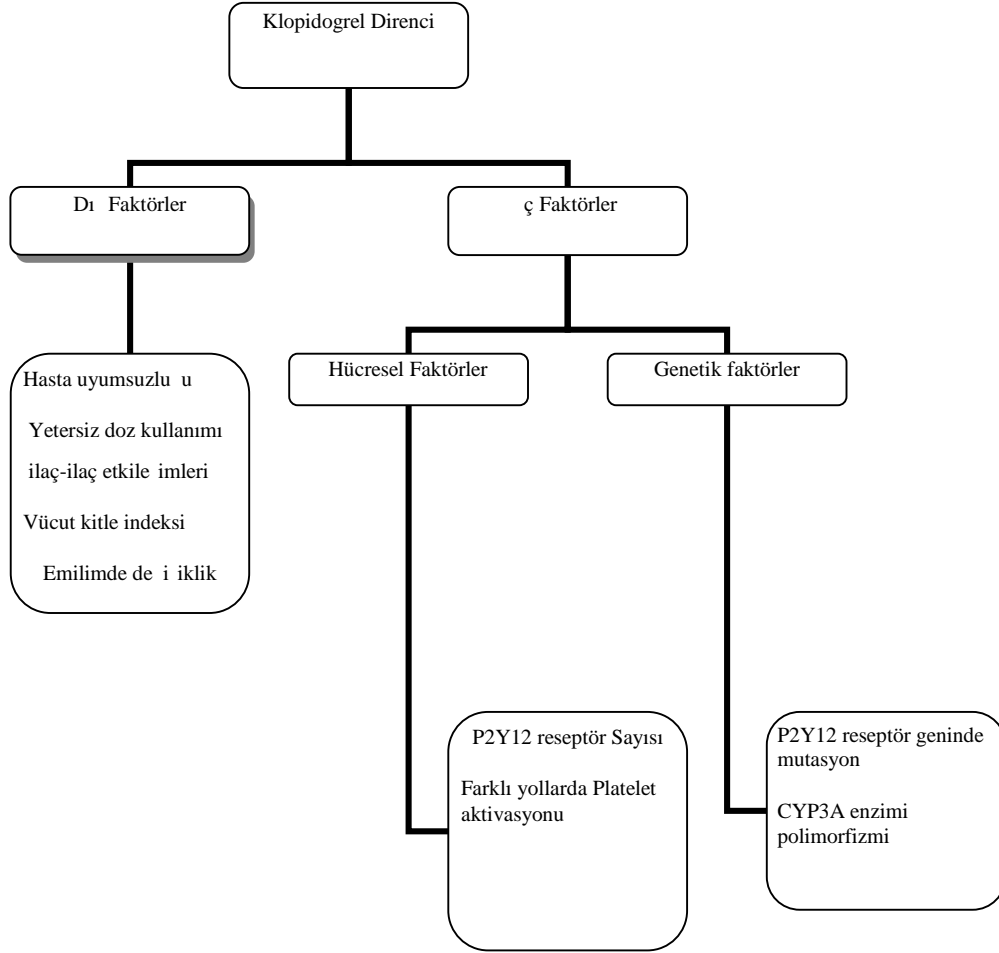
Klopidogrel direnci ile ilgili birçok tanımlama olmasına rağmen genel kabul gören tanımlama yeterli antitrombosit tedavi verilmesine rağmen klopidogrel etkinliğinin devam etmemesidir. Ayrıca klopidogrel ve aspirin direncini iki ayrı başlık altında toplamak mümkündür. Birincisi laboratuvar olarak direncin tespiti ve in vitro olarak yeterli antitrombosit etkinliğinin olmadığı gösterilmesidir. İkinci durum ise klopidogrel veya aspirin kullanımına rağmen tekrarlayan iskemik olayların görülmesidir ki bu durum ise tedavi yetersizliği olarak değerlendirilebilir (39, 44). Yapılan çalışmalarda %5,2 ila %60 arasında aspirin direnci görülebildiği bildirilmiştir (39, 45-47). Klopidogrel direnci için ise bu oran %4 ila 44 arasında bulunmuştur (48).

2.5.2. Klopidogrel Direnci

Klopidogrel'in kılavuzlarca önerilen dozlarca kullanılmasına rağmen klinik olarak iskemik olaylar görülebilmekte ve bu durum klopidogrel direncini akla getirmektedir. Klopidogrel direnci; klopidogrel'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 gelişimlerine göre klinik olaylar arasında anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (49). Bu durum klopidogrel direnci üzerine yoğunlaşmasına ve tedavisi üzerinde durulmasına neden olmuştur.

Klopidogrel direnci birçok mekanizma ile ilişkilendirilse de birçok faktörün bir arada olduğu, iç ve dış faktörler etkilidir (ekil 4). Dış faktörler; hasta uyumsuzluğu, yetersiz doz kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimleri sayılabilir. İç faktörler ise trombosit döngüsünde artış, trombosit aktivitesinde azalma, ABCB1 geninin etkilediği 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 (50). 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 upregulation direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır (51). Ayrıca Lepantelo ve ark.'nın yaptığı çalışmada artmış vücut kitle oranının (VKI), HgA1c düzeyinin, c peptit düzeyinin ve von Willebrand faktöründe önemli etkenler olduğu ortaya konmuştur (52).

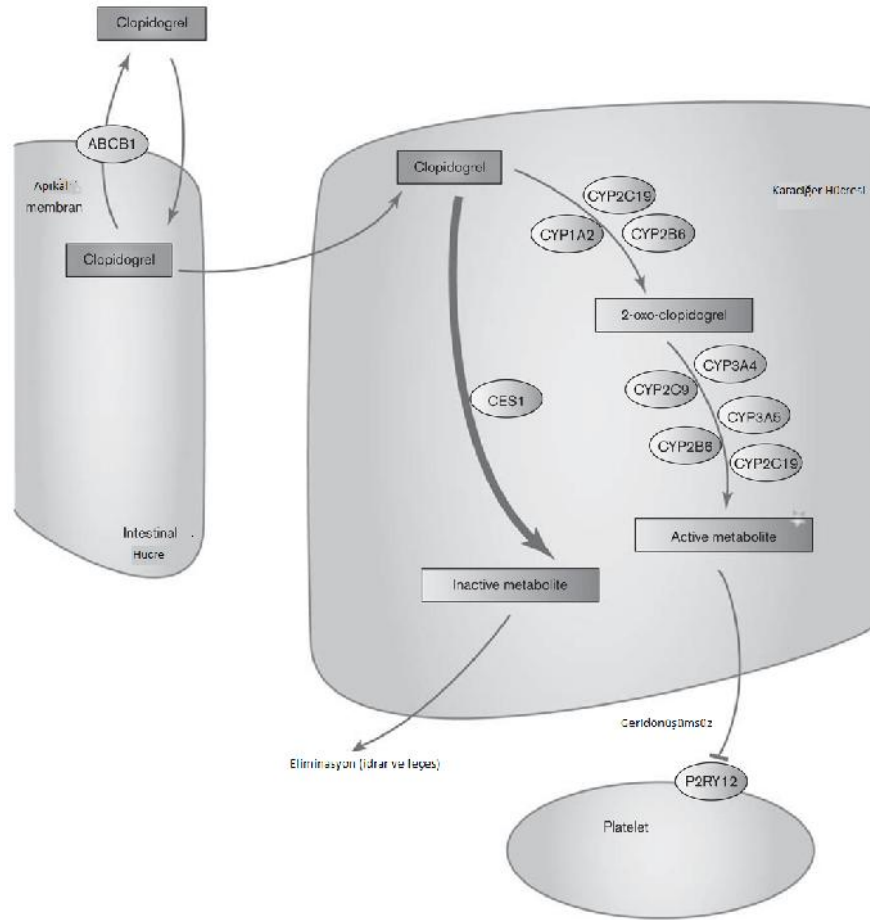


ekil 4. Klopidogrel direnci

Hastanın tedaviyi düzenli kullanmaması rölatif olarak ilaç direncini ortaya çıkarmaktadır. Yapılan bir çalışmada inme geçiren hastalarda tedaviye uyum oranı %62 iken, başka bir çalışmada koroner arter hastalığı ve iskemik hastalığı olanlarda bu oran %78 olarak bulunmuştur (53, 54). Ayrıca yükleme ve idame dozlardaki farklılıkların ilaç düzeylerini etkilemesi sürpriz değildir. Yapılan bir çalışmada 300 mg ve 600 mg yükleme dozları karşılaştırılmış, yüksek doz alan grupta daha az direnç saptanmıştır (55).

2.5.2.1. Klopidoğrel Metabolizmasındaki Farklıklar

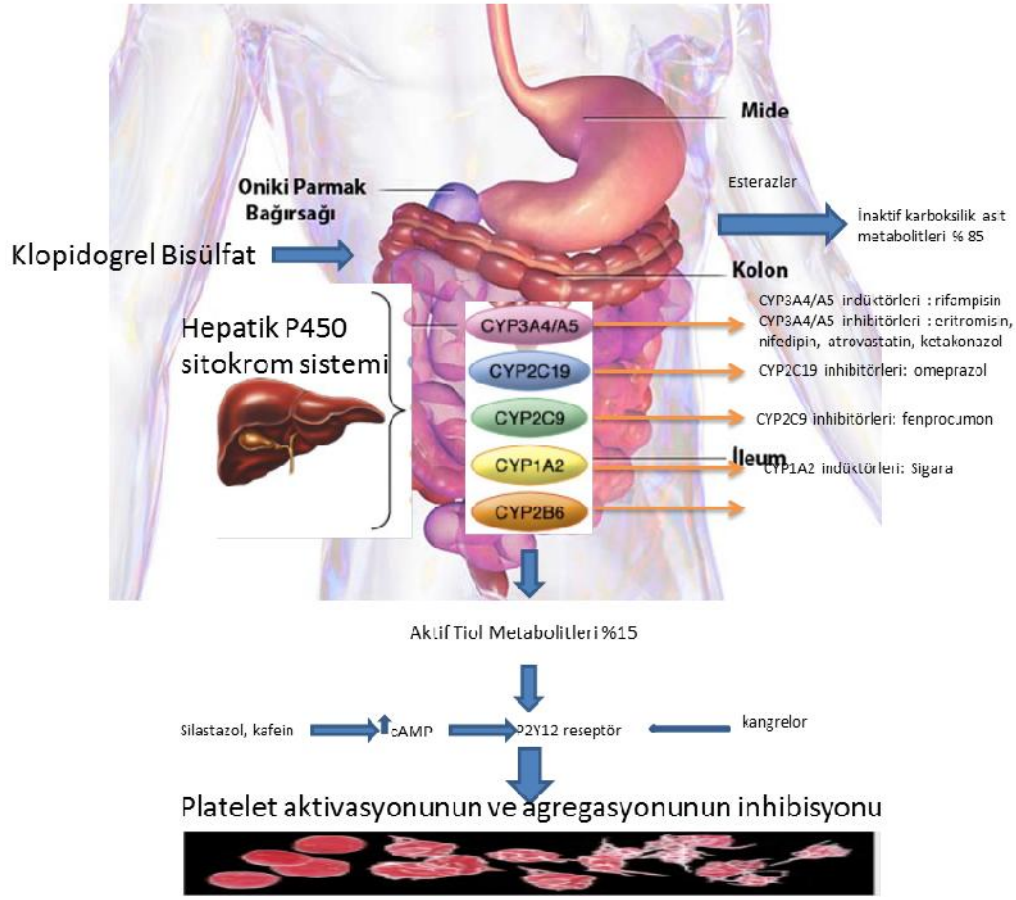
Bir ön ilaç olan klopidoğrel aktif metabolitine dönü erek etki etmektedir. Absorbe edilen klopidoğrel in %85'den fazlası insan karboksilesteraz enzimi ile hidrolize edilerek inaktif bir metabolit olan karboksilik asite ve % 15 'i ise CYP P450 enzimi ile aktif metabolitine olan 2-oxo-klopidoğrel e dönü ür (Resim 1). Aktif metabolite dönü üm bir oksidasyon reaksiyonu olup iki basamakta gerçekleşir. Oksidasyon baspirinma ında CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4,CYP35 ve PON1 gibi enzimler görevli olmakla birlikte CYP2C19 her iki basamamakta da görevlidir (Reism 2) (56). Ayrıca Geni polimorfizm gösteren CYP2C19 geni klopidoğrel e cevapta farklılıklar ortaya çıkarmaktadır (57). TIRITON TIMI 38 çalı masında CYP2 C19 *2 genotipine sahip bireylerde bu genotipi ta ımayanlara göre primer sonlanım noktaları olan ME, inme ya da kardiovasküler kaynaklı ölümlerde %53 rölatif artı saptanmı tır (Resim 1) (58, 59).



Resim 1. Klopidoğrel metabolizması (59)

2.5.2.2. İlaç Etkileşimleri

Klinik antiagregan ve/veya antikoagülan kullanan hastalarda gastrointestinal kanamaları önlemek amacıyla tedaviye proton pompa inhibitörlerinin eklenmesi kılavuzlarca önerilmektedir (1, 4, 60). Ancak klopidogrel ile etkileşime girerek, klopidogrelin etkisini azaltacağı ve kardiyak mortaliteyi artıracak unutulmamalıdır (61). Daha önce yapılan çalışmalarda proton pompa inhibitörleri (PPI) ile klopidogrel arasındaki ilaç etkileşiminden şüphelenilmiştir. Ex vivo çalışmalarda özellikle omeprazolün CYP2C19 enzimini inhibe ederek klopidogrel etkisini azalttığı ortaya konmuştur (62). PRINCIPLE TIMI 44 çalışmasında 99 hastada ADP ile trombosit agregasyonu değerlendirilmiş, PPI alan bireylerde 24 saat ve 15. Günde in vitro klopidogrel direnci PPI almayanlara göre daha yüksek sıklıkta bulunmuştur (63). Omeprazol, lansaprazol, rabeprazol ve pantoprazol karaciğerde aktif metabolitlerine dönüşmektedir. Metabolizmadaki ana enzimler CYP2C19 ve CYP3A4'tür (64). Aynı enzimler ile metabolize olan klopidogrelin etkinliği bu nedenle azalabilmektedir. Klopidogrel metabolizmasına etki edebilecek sık kullanılan ilaçlar Resim 2'de gösterilmiştir (65).



Resim 2. Klopidozel ilaç etkileimleri (65)

2.5.3. Aspirin Direnci

Antitrombosit olarak önerilen dozlarda kullanılmasına rağmen tekrarlayan trombotik olayların görülmesi veya tekrarlaması, aspirin duyarsızlığı, yetersizliği, cevapsızlığı gibi terimleri akla getirmektedir. Bu terimlerin genel olarak ifade etmek için aspirin direnci terimi kullanılmaktadır. Ancak aspirin direncinin tanımlamada halen sorunlar devam etmektedir çünkü bazı hastalarda laboratuvar olarak tespit edilen direnç klinik olarak ortaya çıkmamakta bazı hastalarda ise laboratuvar olarak direnç olmamasına rağmen klinik olarak istenmeyen iskemik olaylar görülebilmektedir (43, 66). Yeterli süre ve dozda aspirin kullanıldığına emin olunan hasta grubunda arteriyel embolik olayların görülmesi "klinik aspirin direnci" olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu tanı hastanın olay geçirmesi sonrasında görülmekte ve olayın önlenmesi açısından tedbir alınmamaktadır. Uygun dozdaki aspirin tedavisi ile tromboksan üretiminin baskılanmaması, aspirin tedavisi devam ederken trombosit fonksiyonlarına yönelik

yapılan testlerde, yeterli antitrombosit etkinli in gösterilememesi durumu ise ‘‘laboratuvar aspirin direnci’’ olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise laboratuvar olarak tespit edilen direnç % 6 ila % 40 arasında değişmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Aspirin direnci ile ilgili yapılan çalışmalar ve sonuçları

	Hasta Sayısı	Örneklenen hasta grubu	Direnç saptanan hasta sayısı	Direnç görülme yüzdesi	Kullanılan cihaz
Kim ve ark. 2014 (67)	1045	Diyabet	102	% 9,8	VerifyNow®
Aksu ve ark2014 (68)	203	Kronik Böbrek Hastalığı	61	%30,4	Multiplate®
Dharmaspirinroja ve ark 2013 (69)	101	Serebrovasküler hastalık	101	%40 ve %6	drar dTXB2 VerifyNow
Liu ve ark 2013 (70)	246	Koroner Arter Hastalığı	23	% 9,3	light transmission aggregometry
Li ve ark 2013 (71)	86	Akut koroner Sendrom		% 19,8	whole blood impedance aggregometry
Li ve ark 2012 (72)	431	65 ya üzeri Aterotrombotik hastalığı olan		%13,69 %30,16	light transmission aggregometry (Ara idonik asit ile ve Adenosin difosfat ile)

Yapılan çalışmalarda aspirin direncinde rol oynayan faktörler tablo 2’de sıralanmıştır (73) .

Tablo 2. Aspirin direncinde rol oynayan faktörler (73)

1. Klinik faktörler
<ul style="list-style-type: none"> a. İlaç kullanımına uyumsuzluk veya yetersiz dozda ilaç alımı b. Gastrointestinal emilimde azalma c. Kronik aspirin kullanımı d. Diyabet e. Sigara içme f. İlaç etkilesimi; NSAİİ g. Hipertansiyon h. Hiperkolesterolemi i. Obesite j. Akut Koroner Sendrom k. Konjestif Kalp Yetmezliği l. Katekolamin artışı
2. Trombosit fonksiyonları etkileyen faktörler
<ul style="list-style-type: none"> a. Trombosit aktivasyonunun COX-1 ve COX-2 düzeylerinden olması b. COX-1 ve COX-2 aktivitesinde artışı c. Trombosit reaktivitesinde ve döngüsünde artışı d. Tromboksan A2'nin yetersiz baskılanması e. Trombositlerin diğer kan hücreleriyle etkileşimi f. Eritrosit aracılı trombosit aktivasyonu g. Norepinefrin artışı h. Resolvinler
3. Genetik Faktörler (Tek nükleotid polimorfizmi)
<ul style="list-style-type: none"> a. Reseptörler: Gp IIb-IIIa, kollagen reseptörü, Tromboksan reseptörü vWF reseptör polimorfizmi, P2Y1 tekli nükleotid polimorfizmi. b. Enzimler: COX-1, COX-2, Tromboksan A2 sentaz,

Aspirin direnci saptanmasında hasta uyumu önemli yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda ME sonrasında aspirin tedavisinin kesilmesinin sık olduğu gözlemlenmiştir (74). Aspirinin kronik kullanımında ise bağırsakta tam trombosit inhibisyonu olmamakta, altı ay içerisinde inhibisyon azalmakta veya yanıtızlık ortaya çıkmaktadır (75).

Diyabetes Mellitus: Diyabetik hastalarda aspirin koroner arter hastalığına karşı sekonder ve primer korunmada önerilmektedir (76). Kim ve ark 2014 yılında yaptığı çalışmada diyabetli olan hastalarda artmış aspirin direnci saptanmıştır (67). Artmış trombosit turnoverı, kötü kontrollü diyabetiklerde artmış protein glikosilasyonu, COX-1 inhibisyonu gibi birçok mekanizma artmış aspirin direnci ile ilişkilendirilmiştir (77, 78).

Tablo 3. Aspirin direnci için yüksek riskli grup (79)

Diyabete Mellitus: artmış trombosit turnoverı, azalmış aspirin-mediated asetilasyon
Obezite: artmış bazal trombosit aktivitesi, leptinin protrombotik etkisi
Kadın cinsiyet: artmış COX-1 bağımlı uyarı, inflamasyon ve trombosit agregasyonunda artı
AKS sonrası: artmış trombosit turnoverı, inflamasyon ve trombosit agregasyonunda artı
Stent trombozu öyküsü: artmış trombosit turnoverı, artmış peri-prosedural inflamasyon
CABG sonrası: artmış trombosit turnoverı, CABG pompası sonrası artmış trombosit aktivasyonu artmış peri-prosedural inflamasyon

2.6. Aspirin ve klopidogrel yanıtını de erlendirmede trombosit i lev testleri

Direncin tanımlanmasında klinik ve laboratuvar yöntemleri kullanılabilir. Aspirin direncinin saptanmasında kullanılan testler

Kanama zamanı

Optik agregometri

Trombosit fonksiyon analizatörü (PFA-100)

Serumda tromboksan B2

drarda 11-dehidreo tromboksan B2 düzeyi

Verify Now aspirin testi

Trombosit agregasyonu (türbidometrik)

Trombosit agregasyonu (impedans)

Trombosit yüzeyi P-selektin

Trombosit yüzeyi ile aktifle en glikoprotein IIb-IIIa

Lökosit trombosit agregatları (akım sitometrisi)

Plateletworks

Tromboelastogram

Darbe koni ve trombosit analizörü

Trombosit i lev analizörü ile yapılmaktadır (66).

Klopidorel direncinin tespitinde ise P2Y12 ba ımlı Vazodilatör ile uyarılan (VASP) fosforilasyon durumu de erlendirilirken;

ADP uyarısına ba ımlı verify Now testi

Trombosit agregasyonu (türbidometrik)

Trombosit agregasyonu (impedans)

Trombosit yüzeyi P-selektin

Trombosit yüzeyi ile aktive en glikoprotein IIb-IIIa

Lökosit trombosit agregatları (akım sitometrisi)

Plateletworks

Tromboelastogram

Darbe koni ve trombosit analizörü ile analiz yapılmaktadır (66).

Light Transmittance Agregometry-LTA trombosit fonksiyon testleri arasında altın standart kabul edilmi tir (80) . Test sonucu lipemi ve hemolizden etkilenmekle birlikte yaygın kullanılan bu yöntemin sonuçları laboratuvarlar arasında ciddi farklılıklar gösterir. Di er dezavantajları arasında trombositten zengin plazma ve yüksek örnek hacim gerektirir. Ayrıca zaman alıcı bir yöntemdir (66, 80).

VerifyNow sistemi sitratlı tam kanda bulunan fibrinojen kaplı taneciklerin karı t ırma bölümünde bulunan ADP, TRAP (thrombin receptor-aktivat ing peptide) ve ara idonik asit gibi agonist le uyarılmasına dayalı bir sistemdir (80, 81).

Plateletworks, GpIIb/IIIa ile ba lantılı trombosit agregasyonunu ölçer. trombosit sayısının agonist olarak ara idonik asit ile birlikte ve agonistsiz olarak kar ıla tırılması esasına dayanır. Tam kanda çalı ılması ve az miktarda kan örne inin yeterli olması gibi avantajları bulunmaktadır. Testin fazla çalı ılmamı olması dezavantajdır (80, 81).

PFA-100, sitratlı tam kanda CEP (kolajen-epinefrin) veya CADP (kolajen-ADP) agonistleri ile kaplı bir açıklık içeren kartu ların yüksek kesme hızlarında aspire edilmesine ba lı çalı ır. Testin basit olması, sonucun hızlı olması ve tam

kanda örnek hazırlamaya ihtiyacı olmadan çalışılabilirliği avantajlarıdır. En önemli dezavantajları ise kapanma zamanının vWF düzeyi ile hematokrite bağımlı olması ve aspirine olan yanıtı izlemede yetersiz olmasıdır (80, 81).

İmpedans Agregometri testi antikoagüle edilen tam kanda iki ince elektrod yüzeyinde toplanan trombositlerin elektrodla bağlandıktan sonra elektrotlar arasında elektriksel impedansı artırması esasına dayanan bir yöntemdir. İmpedans agregometri daha fazla kan hacmi gerektirir, daha zaman alıcı ve daha pahalıdır (80, 81).

3. AMAÇ

Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar yüksek mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde antitrombositler tedavi vazgeçilemez tedavidir. Mortalite ve morbiditede anlamlı azalma sağlanmıştır. Ancak kılavuzlarca önerilen dozlarda kullanıma rağmen bir taraftan tekrarlayan iskemik olaylar yaşanmakta, diğer taraftan intrakraniyal kanama gibi ciddi istenmeyen yan etkilerde gözlenmektedir (66). Bu nedenle kullanılan ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi yanacak istenmeyen olayları ön görmede ve önlenmede etkili olacaktır. Bu kapsamda antitrombositler ilaçların (aspirin ve klopidogrel) trombosit agregasyonuna etkisini gösteren testler kullanıma girmiştir. Çalışmamızda esas olarak Isparta ve çevresinde AKS ile başvuran hastalarda aspirin ve klopidogrel direncini ortaya koymak amaçlanmıştır. Ayrıca bu testlerin, her zaman kullanılması mümkün olmaması nedeniyle direnç gelişimi ile ilişkili öngörücüleri de belirleyerek klinik pratiğe kazandırılması amaçlanmıştır.

4. MATERYAL ve METOD

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji servisi veya koroner yo un bakım ünitesine Kasım 2012 ve Nisan 2014 arasında AKS ile yatırılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların ar iv dosyaları incelenerek ayrıntılı anamnezleri, fizik muayene bulguları, kan basınç de erleri, ya , cinsiyet, sigara ve alkol alı kanlıkları, hipertansiyon, serebrovasküler olay (SVO), koroner kalp hastalı ı (KKH), hiperlipidemi, kronik böbrek hastalı ı, kronik karaci er hastalı ı, infeksiyon, malignite varlı ı ve kullandıkları ilaçlar açısından incelendi ve kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı. Hastalara verilen klopidogrel ve aspirin rejimi tespit edildi. Aspirin ve klopidogrel direnci çalı ılan hastalar tespit edildi. Çalı ma için hastaların hastaneye ba vuruları sonrası ilk 24 saat içerisinde de erlendirilen kan örneklerinden çalı ılan glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, tam kan, ürik asit de erleri tespit edildi. Ayrıca hastalara yapılmı olan aspirin ve klopidogrel direnç ölçümleri kaydedildi.

4.1. Trombosit Agregasyonunun De erlendirilmesi

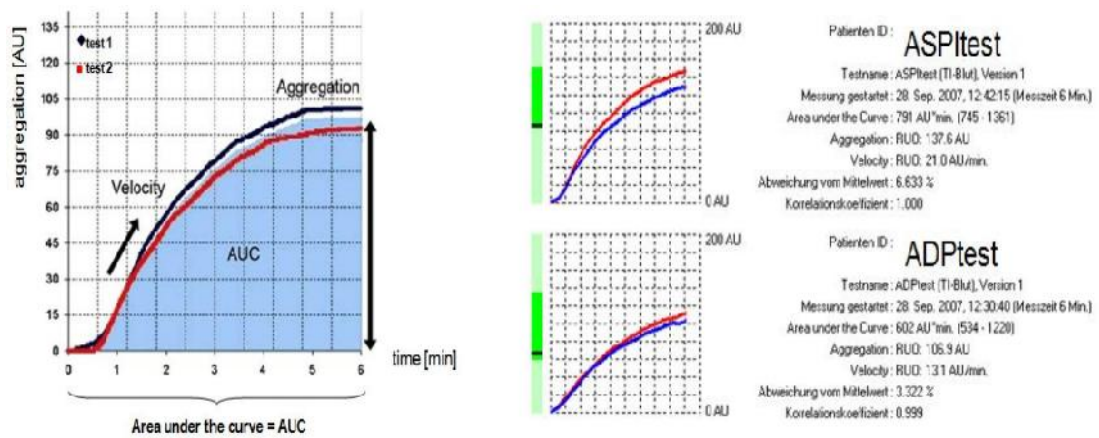
Klopidogrel etkin kan düzeyine 75 mg/ gün dozunda alındı nda 3-7. günde, 300 mg yükleme sonrası 24-48. saatte, 600 mg yükleme sonrası 2. saatte ula maktadır (24). Klini imizde klopidogrelin yükleme doz saatine uyularak trombosit agregasyonuna klopidogrel tedavisinin verilmesinden sonra etkin kan düzeyine ula ması dikkate alınarak yükleme yapılanlarda en az 24-48 saat içinde, yapılmayanlarda ortalama 4-7 gün içerisinde bakılmaktadır. Yükleme dozundan sonraki ilk 24 saat içinde bakılanların dı nda, kan örnekleri klopidogrel son tedavi dozundan 16-18 saat sonra alınmaktadır.

Hastanemizde trombosit agregasyonu de erlendirilmesi Multiplate MP- 0120 cihazı ile (multiple elektrod tam kan aggregomterisi - MEA) ile yapılmaktadır. Trombosit agregasyonu için periferik antekubital ven yolu ile Hirudinli tüplere kan örnekleri alınmı tır. Tek kullanımlık iki çift elektrot içeren test hücreleri kullanılmaktadır. 0.3 ml hirudinli kan dilue edilmi tır. Akut koroner sendrom ile

ba vuran hastalarda dü ük molekül a ırlıklı heparin (LMWH) 1 mg/kg 2x1 olacak şekilde, ileri ya grubunda ve kreatin klirensi 30 ml/dk'ın altında olanlarda ise LMWH dozu azaltılarak verilmiştir. Tirofiban infüzyonu almı hastalarda ise kan örnekleri tirofiban infüzyonu bitiminden en az 4 saat sonra alınmıştır. Alınan örnekler 30 dk içinde hematoloji laboratuvarına gönderilmiştir ve 30-180 dk içinde empedans yöntemi kullanılarak trombosit agregasyonu değerlendirilmiştir. Kan örnekleri 30 dk'lık süreç içinde oda ısısında bekletilmiştir. Hirudinli 300 mikrolitre tam kan oda ısısında 300 mikrolitre %0,9 salin ile sulandırılmıştır ve 180 sn inkübasyon süresi sonrası 20 microlitre ADP ve ASP test reaktifi eklenerek test başlatılmıştır. Sonuçlar, 6 dk'lık süreç ölçüm süreci sonunda e ri altında kalan alan (AUC) cinsinden belirtilmiştir. Trombosit agregasyon için referans değerler laboratuvar tarafından belirlenmiştir. Referans aralığı ikili antitrombosit 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. Aspirin için ise 0 AUC ile 500 AUC arası tedavi bölgesi 500 AUC ile 1148 AUC arası ise Aspirin direnci olarak değerlendirildi (82, 83). Hastalar klopidogrel ve aspirin direnci olan ve olmayan, olarak iki gruba ayrıldı. Multiplate analyzer cihazı resim 3'de, analiz örneğinde resim 4'de gösterilmiştir.



Resim 3. Multiplate analyzer cihazı



Resim 4. ADP testi sonuç örneği

4.2. Dı lama Kriterleri

Klopidogrel ve/veya aspirin kullanamayan; derin anemi (hg düzeyi <8g/dl), bilinen pıhtılaşma bozukluğu olan trombositopenisi (<50.000/m³), polisitemisi (hematokrit > %50), nötropeni (lökosit < 4.000/mm³) aktif kanaması, miyelodisplastik sendrom ya da kemik iliği hastalığı, heparine bağlı trombositopenisi olanlar, kan transfüzyonu almış olan hastalar değerlendirilmeye alınmamıdır. Ayrıca

alınan hemogram örne i 1 saati geçen sürede çalı ılmı ve agregometri için alınan kan örne i 30 dk. içinde i leme alınamayanlar de erlendirmeden çıkartılmı tır.

4.3. statistiksel Analiz

statistiksel analiz için SSPS 15.0 versiyonu kullanıldı. Hastalar öncelikli olarak aspirin direnci olan ve olmayan, klopidogrel direnci olan ve olmayan olarak gruplara ayrıldı. Ardından hastaların klinik özellikleri her iki ilaç için direnç olan ve olamayan gruplar arasında kar ıla tırıldı. De i kenler arasındaki korelasyonların saptanmasında Pearson Chi Square, Mann-Whitney testi, Wilcoxon W, t-testi ve ROC analizi kullanıldı. Yapılan analizler sonucu p de erinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Hasta Özellikleri

Hastaların klinik özellikleri klopidogrel ve aspirin direnci olan ve olmayan hasta gruplarında de erlendirildi. Çalı maya alınan hasta sayısı toplam 531 alındı. Klopidogrel direnci olan hastaların sayısı 65 (%12,2), aspirine direnci olan hastaların sayısı ise 45 (% 8,5) olarak saptandı. (Tablo 4) Klopidogrele ve aspirine direnci olan ve olmayan hastalar klinik, demografik ve çe itli laboratuvar verileri de erlendirildi. (tablo 4, tablo 5)

Tablo 4. Aspirin ve Klopidogrel Direnci olan hastaların demografik özellikleri

	Klopidogrel Direnci	Aspirin Direnci
Sayı	65 (% 12,2)	45 (% 8,5)
Ya	62,9±10,78	59,8±11,6
Erkek Cinsiyet	42 (%64,6)	30 (%66,7)
Boy (cm)	174±6,5	171±7,9
Kilo (kg)	87±8,1	79,3±12,0
BMI (kg/m²)	28,8±2,7	26,9±3,5
Hipertansiyon	35 (% 53,8)	27 (% 60)
Diyabetes Mellitus	38 (% 58,5)	25 (% 55,6)
Hiperlipidemi	29 (% 44,6)	23 (% 51,1)
Obezite	23 (% 35,4)	17 (% 37,8)
Sigara	17 (% 37,8)	26 (% 40)
Heredité	15 (%23,1)	13 (% 28,9)
Atrial Fibrilasyon	3 (% 4,6)	6 (% 13,3)
STEME	26 (%9,3)	23 (%8,2)
NSTEME	18 (%16,2)	10 (%9,0)
KAP	21 (%15,0)	12 (%8,6)

Tablo 5. Aspirin ve Klopidoğrel Direnci olan hastaların laboratuvar parametreleri

	Klopidoğrel Direnci	Aspirin Direnci
ADP	628±145	390±195
ASP	298±255	666±205
Glukoz (mg/dl)	138±43	147±63
BUN	17±11	18,9±8,5
Creatinin (mg/dl)	0,9±0,4	1,0±0,3
Hemoglobin (mg/dl)	13,8±1,5	13,9±1,3
Beyaz Küre	11175±3273	11185±3627
Trombosit Sayısı	253000±47000	260000±64000
Total Kolesterol (mg/dl)	189±41	200±46
LDL-Kolesterol (mg/dl)	113±36	121±32
HDL-Kolesterol (mg/dl)	40±9	37,8±8,9
Trigliserit (mg/dl)	172±85	187±103
Non-HDL Kolesterol (mg/dl)	149±40	162±43
Sodyum (mmol/l)	137±3,7	139±2,9
Potasyum (mg/dl)	4,7±0,6	4,6±0,6
Kalsiyum (mg/dl)	8,6±0,6	8,8±0,6
Aspartat aminotransferaz (mg/dl)	75,3±89,0	89±85
Alanin aminotransferaz (mg/dl)	34±24	48±35
Kreatinin Kinaz-MB	37±30	48±51
Troponin-T	0,2±0,4	0,35±0,49
Ürik Asit (mg/dl)	5,5±1,5	6,7±3,0

5.2. Hastaların klopidoğrel ve aspirin direncine göre dağılımı

Hastalar başvuru tanıları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların ba vuru tanıları

	Klopidogrel Direnci			Aspirin direnci		
	Var	Yok		Var	Yok	
STEME	26 (%9,3)	253 (%90,7)	P=0,061	23 (%8,2)	257 (%91,8)	P= 0,874
NSTEME	18 (%16,2)	93 (%83,3)		10 (%9,0)	101 (%91,0)	
KAP	21 (%15,0)	119 (%85,0)		12 (%8,6)	128 (%91,4)	

5.2.1. Klopidogrel Direnci Olan Hasta Grubu

Klopidogrel direnci olan hastalarda kadın cinsiyet, sigara, diyabet, hiperlipideni, trombosit sayısı, kalsiyum düzeyi arasında anlamlı ili ki bulundu. Sigara içen bireylerde içmeyenlere göre klopidogrelle yanıt anlamlı oranda daha fazlaydı. Hastalığın yaygınlığı ile direnç varlığı arasında anlamlı ili ki bulunmadı (Tablo 7). Klopidogrel direnci olan grupta yaş ortalaması 62,9 iken klopidogrel direncin olmadığı grupta yaş ortalaması 61,5 idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu (tablo 7, p=0,379). Kadın cinsiyette klopidogrel direnci daha fazlaydı. 113 bayan hastanın % 20,4'ünde klopidogrel direnci saptanırken erkek cinsiyette bu oran % 10,1 olarak saptandı (tablo 7, p=0,005). Biyokimyal parametrelere bakıldığında ise trombosit sayısı ve kalsiyum ile klopidogrel direnci olan grupta anlamlı ili ki saptandı. (Tablo 8, p=0,005 ve p=0,039) Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 7. Klopidogrel direnci olan ve olmayan hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	Klopidogrel Direnci var	Klopidogrel Direnci yok	P De eri
Ya	62,9±10,78	61,5±11,9	0,379
Kadın Cinsiyet	23 (% 35,4)	90 (% 19,4)	0,04
Diyabetes Mellitus	38 (% 58,5)	148 (% 31,8)	<0,001
Hipertansiyon	35 (% 53,8)	196 (%42,2)	0,083
Hiperlipidemi	29 (% 44,6)	137 (% 29,5)	0,016
Sigara	26 (% 40)	250 (% 53,8)	0,046
Obezite	23 (% 35,4)	139 (% 29,9)	0,390
Heredité	15 (% 23,1)	125 (% 26,9)	0,552
Boy (cm)	176 ± 6,56	172 ± 8,2	0,02
Kilo (kg)	87 ± 8,1	75 ± 10,4	0,029
VKI (kg/m²)	28,8 ± 2,7	25,6 ± 3,0	<0,001

Tablo 8. Klopidoğrel direnci saptanan hastaların laboratuvar özellikleri

	Klopidoğrel Direnci var	Klopidoğrel Direnci yok	P De eri
Glukoz (mg/dl)	138±43	158±87	0,095
Beyaz Küre	10663±4014	11621±4323	0,098
HGB (g/dl)	13,8 ± 1,8	13,8 ± 1,7	0,956
HCT (%)	41,3 ± 4,4	41,7 ± 6,7	0,951
Trombosit Sayısı (10³/uL)	253 ± 47	227 ± 69	0,005
BUN (mg/dl)	17,6 ± 11,1	18,4 ± 8,4	0,473
CRE (mg/dl)	0,9 ± 0,4	1,7 ± 0,7	0,439
Ürikasit (mg/dl)	5,5 ± 1,5	6,0 ± 4,5	0,465
TKOL (mg/dl)	189 ± 41	183 ± 39	0,251
TG (mg/dl)	172 ± 85	160 ± 86	0,309
LDL (mg/dl)	113 ± 36	109 ± 33	0,491
HDL (mg/dl)	40 ± 9	39 ± 11	0,588
Non HDL (mg/dl)	149 ± 40	144 ± 37	0,294
Sodyum (mmol/L)	137 ± 3	138 ± 3	0,156
Potasyum (mmol/L)	4,7 ± 0,6	4,6 ± 0,6	0,285
Kalsiyum mg/dl	8,6 ± 0,6	8,4 ± 0,8	0,039
Ba vuru Troponin T	0,269 ± 0,453	0,490 ± 1,1	0,264
Ba vuru CK-MB	37 ± 30	52 ± 66	0,148
AST (U/L)	75 ± 89	86 ± 73	0,348
ALT (U/L)	34 ± 24	39 ± 36	0,386

5.2.2. Aspirine Direnci Olan Hasta Grubu

Aspirin direnci olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri açısından diyabet, hiperlipidemi ile anlamlı ili ki saptandı (tablo 9). Biyokimyal parametrelerden ürik asit düzeyi, LDL düzeyi, non HDL düzeyi ve serum kalsiyum de eri ile anlamlı ili ki bulundu (tablo 10). Aspirin direnci olan grupta ya ortalaması 59,8 iken aspirin direnci olmayan grupta ya ortalaması 61,8 idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu (tablo 7, p=0,254). Kadın cinsiyette aspirin direnci daha fazlaydı. 113 bayan hastanın % 13,3'ünde aspirin direnci saptanırken erkek cinsiyette bu oran % 7,2 olarak saptandı (tablo 9, p=0,019). Biyokimyasal parametrelere bakıldı nda

ise yanıt az olan ve yanıt tam olan grupta sırası ile; ürik asit seviyesi 6,7 mg/dl 5,6 mg/dl (p=0,001), trombosit sayısı 260.000, 227000 (p= 0,03), LDL düzeyi 121 mg/dl ve 109 mg/dl (p=0,019), nonHDL düzeyi 162 mg/dl ve 143 mg/dl (p=0,02), kalsiyum düzeyi 8,8 mg/dl ve 8,4 mg/dl (p=0,005) olarak saptandı. Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (Tablo 10). Her iki grupta hastaneye başvuru ritmi açısından değerlendirildiğinde yanıtın az olduğu grupta %11 oranında atriyal fibrilasyon saptanırken yanıtın tam olduğu grupta bu oran % 2,9 olarak saptandı (tablo 12). İstatistiksel anlamlılık mevcuttu (p=0,020). Hastalının yaygınlığı ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 9. Aspirin direnci olan ve olmayan hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	Aspirin Direnci var	Aspirin Direnci yok	P De eri
Ya	59 ± 11	61 ±11	0,254
Kadın Cinsiyet	15 (% 33,3)	98 (% 20.2)	0,035
Diyabetes Mellitus	25 (% 55,6)	162 (% 33,3)	0,005
Hipertansiyon	27 (% 60)	204 (%42)	0,27
Hiperlipidemi	23 (% 51,1)	144(% 29,6)	0,04
Sigara	17 (% 37,8)	259 (% 53,3)	0,060
Obezite	17 (% 37,8)	145 (% 29,8)	0,310
Heredité	13 (% 28,9)	127 (% 26,1)	0,724
Boy (cm)	171 ± 7,9	172 ± 7,7	0,808
Kilo (kg)	79 ± 12,1	78 ± 10,9	0,218
VKI (kg/m²)	26,9 ± 3,5	26,4 ± 3,2	0,334

Tablo 10. Aspirin direnci saptanan hastaların laboratuvar özellikleri

	Klopidogrel Direnci var	Klopidogrel Direnci yok	P De eri
Glukoz (mg/dl)	147 ± 63	156 ± 85	0,478
Beyaz Küre	10925 ± 3669	11558 ± 4319	0,356
HGB (g/dl)	13,9 ± 1,3	13,8 ± 1,8	0,686
HCT (%)	42,4 ± 4,1	41,1 ± 6,6	0,205
Trombosit Sayısı (10³/uL)	260 ± 64	227 ± 67	0,03
BUN (mg/dl)	18,9± 8,5	18,2 ± 8,8	0,649
CRE (mg/dl)	1,0 ± 0,3	1,6 ± 0,7	0,584
Ürikasit (mg/dl)	5,6 ± 1,5	6,7 ± 3,0	0,001
TKOL (mg/dl)	200 ± 46	182 ± 39	0,09
TG (mg/dl)	187 ± 103	159 ± 84	0,056
LDL (mg/dl)	121 ± 32	109 ± 34	0,019
HDL (mg/dl)	37 ± 8	39 ± 11	0,377
Non HDL (mg/dl)	162 ± 43	143 ± 37	0,02
Sodyum (mmol/L)	139 ± 2	138 ± 3	0,121
Potasyum (mmol/L)	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,6	0,587
Kalsiyum mg/dl	8,8 ± 0,6	8,4 ± 0,7	0,005
Ba vuru Troponin T	0,350 ± 0,491	0,478 ± 1,1	0,577
Ba vuru CK-MB	48 ± 51	50 ± 64	0,814
AST (U/L)	89 ± 95	84 ± 72	0,693
ALT (U/L)	48 ± 35	37 ± 35	0,060

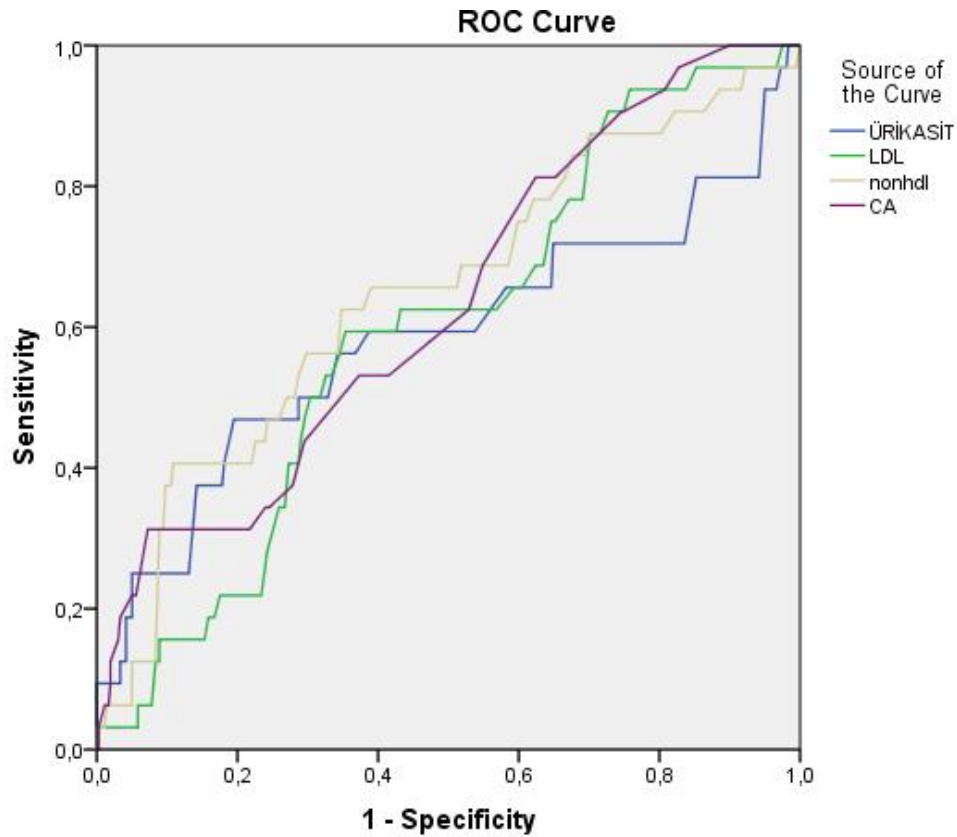
Tablo 11. Klopidogrel ve aspirine direnci olan hastaların koroner arter yaygınlığı ile ilgili kisi

	Klopidogrel Direnci var	Klopidogrel Direnci yok	P de eri	Aspirin direnci var	Aspirin direnci yok	P de eri
Damar yaygınlığı	1,52±0,92	1,56±0,89	0,741	1,54±0,83	1,57±0,90	0,879

Tablo 12. Aspirin ve klopidogrel direnci ile ba vuru ritmi arasındaki ili ki

	Aspirin Direnci		P de eri	Klopidogrel Direnci		P de eri
	Var	Yok		Var	yok	
Atriyal Fibrilasyon	6 (% 30)	14 (% 70)	0,04	3 (% 15)	17 (%85)	0,453
Sinus Ritmi	39 (%7,6)	472 (%92,4)		62 (% 12,2)	448 (% 87,8)	

Aspirin direnci olan hastalarda ROC e risi olu turularak cut off de erleri hesaplandı. Aspirin direnci olan hastalarda ürik asit için % 60 sensitivite % 62 spesifite ile 5,85, LDL de eri için %62 sensitivite %57 spesifite ile 112 mg/dl, nonHDL de eri için % 62 sensitivite %62 spesifite ile 150 mg/dl cut off de erleri bulundu.



Diagonal segments are produced by ties.

ekil 5. Aspirin direnci olan hastaların Ürik asit, LDL, NonHDL, Ca seviyelerine göre ROC e risi

6. TARTI MA

Aspirin ve klopidogrel kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde halen hayati öneme sahip ajanlardır (1, 3, 4, 36, 76). Ancak bu iki ilacın kılavuzlarca önerilen dozlarda kullanımına rağmen tekrarlayan iskemik hadiseler görülebilmektedir. Bu durum bu iki ilaca karşı geli eabilecek direnci akla getirmektedir. Yapılan çalı malarda aspirin ve klopidogrele karşı direnci olan hastaların tekrarlayan kardiyovasküler olay açısından yüksek riskli oldu unu ortaya konmu tur (14, 19, 45, 49).

6.1. Aspirin Direnci

Çalı mamızda aspirin direnci % 8,5 olarak saptandı. Kim ve ark.'ı tarafından 2014 yılında 1045 hastanın de erlendirildi i çalı mada aspirin direnci % 9,8; Liu ve ark 2013 yılında 246 hastayı de erlendirdi i çalı mada ise %9,3 bulunmu tur (67, 70). Çalı mamızda da bu sonuçlara benzer sonuçlar bulunmu tur. Çalı mamızda kadın cinsiyette direncinin daha fazla oldu u tespit edildi. Kadın cinsiyette aspirin direnci % 13,3 iken erkek cinsiyette % 7,2 idi ($p= 0,019$). Ayrıca aspirin direnci olan grubun %33,3'ü bayan iken bu oran di er grupta % 20,2 idi. Benzer olarak Chen ve ark.'nın yaptı ı çalı mada kadın cinsiyette aspirin direnci daha yüksek bulmu lardır. Aspirin direnci olan grupta kadın oranı % 44,8 iken olmayan grupta bu oran %19,7 idi ($p=0,007$) (45). Yapılan di er bir çalı mada ise aspirin direncinin oldu u grupta %35,5 aspirin duyarlı grupta ise kadın cinsiyet oranı % 21.2 blunmu tur ($p=0,07$) (84). Yaptı ımız de erlendirmede ya ı ile aspirin direnci arasında anlamlı farklılık saptamadık ($p=0,254$). Aspirin Direnci olan grupta ya ı ortalaması 59,8 iken direnç olmayan grupta 61,8 idi. Kim ve ark yaptı ı ve Gum ve ark yaptı ı çalı malarda da benzer sonuçlar bulunmu tur (67, 85).

Çalı mamızda diyabetik hastalarda aspirin direnci daha sık bulunmu tur. Aspirin direnci olan hastaların % 55,6'sı diyabetik iken bu oran aspirin direnci olmayanlarda % 33,3'tü ($p=0,005$). Yapılan çalı malarda diyabetin aspirin direnci açısından bir risk faktörü oldu u çalı mamızdaki sonuçlara benzer olarak gösterilmi tir (73, 84). Aspirinin diabetik hastalarda daha az efektif oldu u bilinmektedir (40). Bu durum, diyabette ortaya çıkan hiperglisemi, insülin aktivitesinde azalma insülin direnci, tabloya eklenen metabolik durumların trombosit fonksiyonlarında bozulmayı artırması, trombositlerde artımı turnoverı, hücre çı

kalsiyum artışı, oksidatif stres, artmış P-selektin ve glikoprotein ekspresyonu ile açıklanmıştır (86). Ayrıca artmış protein glikolizasyonu aspirinin hedef proteinleri asetilleme yeteneğini azaltmakta ve trombosit membranındaki lipid bozuklukları aspirinin etkinliğini azaltmaktadır (87). Diyabetes mellitustaki bozulmuş karbonhidrat ve lipid metabolizması hücre membran geçirgenliğini de artırarak membran yüzeyinde fizyokimyasal değişime neden olmaktadır. Bu durum proliferasyon, migrasyon ve fibrinolitik potansiyelin azalmasına neden olur. Genç trombositler diyabetik hastalarda daha sık görülmekle birlikte trombosit döngüsünde artmış mevcuttur. Artan glukoz seviyesi ile birlikte aspirin COX enzimini asetillemesi ile COX enziminin glikozillenmesi artmaktadır. Glikozillenmiş COX enzimine aspirin etkisi azalmaktadır. Tüm bu mekanizmalar diyabetes mellitusta aspirin direncine katkıda bulunmaktadır (77, 86).

Diyabetik hastalarda kötü glisemik kontrolün aspirin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). Diyabetik hastalarda görülen bu durum yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir (76). Yapılan bir çalışmada diyabetik hastalarda aspirin direnci mevcudiyetinde dört kat fazla mortalite saptanmıştır (89). Bu nedenle diyabetik hastalarda tekrarlayan iskemik olaylar açısından dikkatli olunması, gerekirse ek antikoagulan verilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda elde edilen veriler de bu sonucu desteklemektedir.

Aspirin direnci hiperlipidemik hastalar incelendiğinde ise diyabetik hastalarda olduğu gibi aspirin direnci açısından anlamlı fark vardı. Hiperlipidemi öyküsü olan grupta % 60 direnç saptanırken olmayan grupta bu oran %40 idi ($p=0,04$). Ayrıca LDL düzeyi aspirin direnci olan grupta 121 mg/dl iken aspirin direnci olmayan grupta bu oran 109 mg/dl idi ($p=0,019$). Keza kılavuzlarda risk faktörü olarak kabul edilen non-HDL düzeyi açısından bakıldığında LDL düzeylerine benzer şekilde istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Aspirin direnci olan grupta non-HDL ortalaması 162,3 mg/dl iken direnç olmayan grupta bu oran 143,2 mg/dl idi ($p=0,02$). Total kolesterol düzeyinde ise gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0,09$). Kim ve ark.'nın yaptığı 1045 diyabetik hastanın alındığı çalışmada da benzer sonuçlar saptanmıştır. LDL kolesterol ($p=0,028$) ve non-HDL kolesterol ($p=0,008$) düzeylerini her iki gruptaki düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak total kolesterol seviyeleri de anlamlı bulunmuştur ($p=$

0,013) (67). Birçok çalı mada LDL kolesterol düzeyi ile aspirin direnci arasında ili ki gösterilmi tir (90-92). Çalı mamızda ayrıca LDL ve non HDL de erleri ROC e risi kullanılarak analiz edilerek cut off de erleri olu turulmu tur. LDL de eri için %62 sensitivite %57 spesifite ile 112 mg/dl, nonHDL de eri için % 62 sensitivite %62 spesifite ile 150 mg/dl cut off de erleri bulundu.

Serum ürik asit seviyesi ile koroner arter hastalı ı arasındaki ili ki uzun yıllardır bilinmektedir (93). Serum ürik asit düzeyi ile vasküler hastalıklardaki ilerleme arasında kuvvetli ili ki mevcuttur. Bu durum kardiyovasküler hastalı ın kötüle mesine hem neden olmakta hem de hastalı ın takibinde kullanılmaktadır. Renin anjiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu, nitrik oksit üretiminin azalması, C reaktif protein sentezinde artı , trombosit adezyonu ve parçalanmasında artı , trombüs olu umunun uyarılması, oksidatif stres ve serbest radikal artı na yol açması, LDL kolesterol oksidasyonunun artı ı ve lipit peroksidasyonunda artı ürik asitin kardiyovasküler sistemdeki ba lıca etki mekanizmalarıdır (94). Çalı mamızda yaptı ımız de erlendirmede aspirin direnci olan grupta ürik asit seviyesi ortalama olarak 6,7 mg/dl olmayan grupta ise 5,6 mg/dl olarak bulunmu tur (p=0,001). Literatür taramasında ürik asitin kardiyovasküler sistem ile ilgili bir çok ili kisi dikkati çekmesine ra men ürik asit aspirin direnci üzerine yapılan bir ara trma saptanmamı tır. Serum ürik asit seviyesi ile olan bu ili kinin trombosit ömrünü kısaltması, renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu ile mineralokortikoit sentezindeki artı , trombosit adezyonundaki artı , oksidasyonda artma ile ili kili oldu u akla gelmekte. Ürik asit seviyesi için yapılan ROC analizinde aspirin direnci için cut off de eri %56 sensitivite %66 spesifite ile 6.05 mg/dl bulunmu tur.

Trombosit sayısı açısından bakıldı ında ise aspirin direnci olan grupta trombosit sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu (260 000 vs 227 000; p=0,03) Aksu ve ark.'ı NSTEME hastalarının alındı ı çalı mada aspirin direnci ile trombosit sayısı arasında u ili kiyi saptamı lardır. Hastaların aspirin direnci olup olmaması ve ortalama trombosit hacminin (OTH) 8,4 fL'nin altında ve üstünde olmasına göre dört gruba ayrılmı OTH'nin 8,4fL'nin üzerinde olan iki grup arasında aspirin direnci oldu unu göstermi lerdir (95).

Yine çalı mamızda kalsiyum seviyesi aspirin direnci olan ve olmayan gruplar arasında farklı bulunmu tur (8,8 mg/dl vs 8,4 mg/dl; p= 0,005). Ancak kalsiyum seviyesi ile ili ki olarak literatürde yapılan çalı maya rastlanmamı tır. Hücre içi kalsiyum trombosit aktivasyonunda rol oynadı ı bilinmektedir, plasma membranındaki kalsiyum pompası trombosit içerisine plazmadan kalsiyum pompalamaktadır, kalsiyum miktarı ise intraselüler kalsiyum düzeyine göre ayarlanmaktadır (96). Hücre içi kalsiyum miktarının artı ı ise apoptoza neden olmakta ve hücre fonksiyonlarının azalması ile sonuçlanmaktadır (97). Hücre dı ı kalsiyum seviyelerinin ise trombosit fonksiyonuna etkisi ile ilgili yapılmı çalı ma bulunmamaktadır. Çalı mamızda bu durumun intraselüler kalsiyum miktarındaki artı a ve trombosit ömrünün kısılmasına, agregasyonda azalmaya neden olması olarak dü ünülmü tür.

Aspirin direnci ile di er biyokimyasal parametreler (beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, BUN, Creatinin, sodyum, potasyum, troponin, kreatinin kinaz, kreatinin kinaz myokardiyal bundle, AST ve ALT seviyeleri) arasında bir ili ki saptanmadı.

Ayrıca hastaların geli tanıları ve risk faktörlerinden hipertansiyon, sigara içimi, heredite arasında da anlamlı ili ki saptanmadı. Literatürde bu iki durum ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Yapılan bazı çalı malarda sigara ve hipertansiyon ile aspirin direnci arasında anlamlı ili ki varken (6, 98), Gum ve ark.'nın sigara ile aspirin direnci arasında ili ki saptamamı tır (84); Labuz-Roszak ve ark.'ı ise hipertansiyon ve aspirin direnci arasında ili ki saptamamı lardır (99).

Aspirin halen kardiyovasküler korumada, atriyal fibrilasyonda tromboemboli profilaksisinde önerilmektedir. Özellikle tromboemboli profilaxisinde 2010 ESC kılavuzunda aspirin kullanımı geri plana itilmi tir (100). Bu durum yapılan çalı malarda aspirinin tromboemboliye kar ı koruyuculu undaki kısıtlılı ı nedeni ile ortaya çıkmı tır. Yaptı ımız çalı mada atriyal fibrilasyonu olan hastalarda direnç %30 iken olmayan hastalarda %7,6 idi (p=0,004). Zheng ve ark.'nın yaptı ı çalı mada atriyal fibrilasyon ile aspirin direnci arasında ili ki tespit etmemi lerdir (101). Aspirin direnci ile atriyal fibrilasyon arasındaki ili ki yi inceleyen çalı malara ihtiyaç vardır.

6.2. Klopidoğrel Direnci

Günümüzde klopidoğrel AKS, perkutan koroner girişim sonrasında yeni ilaçların gelişmesine rağmen halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kılavuzlarca önerilen dozlarda tekrarlayan iskemik hadiseler ortaya çıkmaktadır (102). Bu durum akla klopidoğrel direncini getirmektedir. Bu nedenle direnci ön gören klinik durumların varlığı direnci ön görmede klinisyene yardımcı tutacak ve tedavinin eklenmesini sağlayacaktır.

Klopidoğrel direnci çalışmamızda % 12,2 olarak saptandı. Nguyen ve ark. ise direnci, % 4 ila % 30 arasında olduğunu belirtmişlerdir (103). 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 di er grupta % 19 idi. Sharma ve ark.'nın yaptığı çalışmada bayan cinsiyet benzer olarak klopidoğrel direnci saptanan grupta daha yüksek bulundu (% 56,8 vs % 39; $p<0,001$) (104). Bozbeyolu ve ark yaptığı çalışmada benzer şekilde kadın cinsiyette direnç daha fazla görüldü (105). Çalışmamızda klopidoğrel direnci olan grupta ya ortalaması 62,9 iken direnç olmayan grupta 61,5 idi. Ya ile klopidoğrel direnci arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,379$). Sharma ve ark.'nın yaptığı ve Bozbeyolu ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (104, 105).

Diyabetes mellitus, yapılan çalışmalarda artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (106-108). Aynı zamanda diyabetes mellitusta dolaşımda immatür trombosit oranı artmıştır (109). Bu iki durum diyabette klopidoğrel 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 (86) Çalışmamızda klopidoğrel direnci olan ve olmayan gruplarda diabetes mellitus bulunma oranları sırası ile %58,5 ve % 41,5 idi ($p<0,001$). Sharma ve ark yaptığı çalışmada benzer olarak klopidoğrel direnci olan grupta diyabeti olan hasta oranı % 40,5 iken direnç olmayan grupta bu oran %24,4 idi ($p<0,001$) (104).

Vücut kitle indeksi (VKI) kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1, 4, 76). 2010 yılında yayınlanan 1,46 milyon hastanın dahil edildiği makalede beyaz yeti kinlerde yüksek kilo ve obezitenin tüm sebeplere bağlı mortaliteyi artırdığını ortaya koymulardır (110). 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) (111). Yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece enerji deposu olmadığını aynı zamanda metabolik olarak aktif olduğunu ortaya konulmuştur. Yağ dokusundan hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılamakta, dolayısıyla 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 (112, 113). Obezitenin kronik, düşük dereceli olduğu inflamatuvar durum, trombositler ve endotel üzerinde disfonksiyona neden olmaktadır (113). Ayrıca artan VKI ile oksidatif stresin artması, dolayısıyla daha fazla sayıda genç trombositin eklenmesi olaya katkıda bulunan diğer etmenlerdir (114).

Sigara; koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, maligniteler ve daha birçok hastalık için bir risk faktörüdür. Trombosit aggregasyonunu 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 olduğunu gözlemlenmiştir (15, 115, 116). Fakat sigara klopidogrel metabolik olarak aktiflenmesini sağlayan sitokrom p450 (CYP) 1A2 isoenzimini indüklemekte olup bu paradoks sigaranın bu etkisi ile açıklanmaktadır (116). Sigaranın aspirin üzerinde böyle bir etkisinin olmaması bu kanıyı güçlendirmektedir. Gremmel ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada sigara içiminin klopidogrel yanıtı artırdığını ortaya koymulardır ancak aynı etkiyi aspirin üzerinde görememilerdir (117). Yapılan başka bir çalışmada ise klopidogrel direnci olan grupta % 38.1'i sigara içerken klopidogrel direnci olmayan grupta bu oran %65.1 idi

($p=0,025$) (105). Çalı mamızda klopidogrel direnci olan grupta sigara içimini % 40 klopidogrel direnci olmayan grupta ise %53,8 bulduk ($p=0,046$).

Yaptı ımız de erlendirmede hastadan alınan anamnezde hiperlipidemi öyküsü olan hastalarda klopidogrel direnci arasında ili ki 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 bakıldı ında ise gruplar arasında anlamlı ili ki 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 de il de önceden kullanılan ilaçlar ile ili kili olup olmadı ı sorusunu akla getirdi. Daha önceki çalı malarda da bu kanıyı destekleyen veriler mevcuttu (19, 118). Bazı statinler sitokrom p450 tarafından metabolize edilmektedir. Bu CYP3A4 ile metabolize olan statinlerin (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) klopidogrel ile negatif etkile mesine neden oldu u ve klopidogrel etkisini azalttı na dair veriler mevcuttur (119). Ancak CHARISMA çalı masının subgrup analizlerinde; e zamanlı klopidogrel ve CYP3A4 tarafından metabolize olan statin alımı arasında ME, inme ve kardiyovasküler ölüm son noktalarında klinik açıdan ili kili olmadı ı gösterilmi tir (120).

Di er biyokimsyal verilere bakıldı ında ise sadece trombosit sayısı ile klopidogrel direnci arasında anlamlı ili ki 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 yaptı ı 152 hastayı dahil ettikleri çalı mada benzer sonuçlar elde edilmi tir ($p<0,05$) (121).

Geli tanıları açısından bakıldı ında da anlamlı farklılık yoktu ($p=0,061$). Benzer ekilde damar yaygınlı ı ve klopidogrel direnci arasındaki ili ki incelendi inde ise anlamlı ili ki bulunmadı ($p=0,741$).

Çalı mamızda hem aspirin hem de klopidogrel direnci açısından diyabete mellitus bir risk faktörü olarak de erlendirilmi tir. Akut koroner sendrom ile ba vuran hastaların bir ço unda diyabete mellitusun bir risk faktörü olarak yer aldı ı dü ünülürse stent trombozu, tekrarlayan iskemik olaylar açısından diyabetin olu turdu u komplikasyonlarda antikoagülanlara kar ı direnç unutulmamalıdır. Gerekirse doz artırımı veya uzun süreli ikili antiagregan kullanımı veya bir di er

antikoagulan ilaca geçilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Takahashi ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda aspirin dozunun artırılması ile aspirine karşı direncin üstesinden gelinileceğini göstermiştir (122). CURRENT-OASIS çalışmasında ise klopidogrel'in uzun süreli yüksek doz kullanımını stent trombozu açısından anlamlı düzeltme sağlamıştır (15). Ayrıca diyabetin tedavi edilmesi ve uygun glisemik kontrol trombosit fonksiyonlarını düzeltmektedir (86). Bu nedenle aspirin ve klopidogrel direncinin tedavisinde mutlaka hastalara glisemik kontrol önerilmelidir.

Hiperlipidemi hem klopidogrel direnci hem de aspirin direnci açısından bir risk faktörü olarak dikkati çekmektedir. Ancak burada diyabetten farklı olarak kullanılacak statinler klopidogrel ile benzer mekanizma ile metabolizma olduğunda bu ilacın etkinliğini azaltacaktır. Bu nedenle benzer yolu kullanan ve kullanmayan statinler ile yapılacak çalışmalar konuyu aydınlatacaktır. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında ise klopidogrel ile anlamlı ilişki saptanmaz iken LDL kolesterol düzeyi, nonHDL kolesterol düzeyi ile aspirin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Uygun hipolipidemik tedavi istenmeyen iskemik olayları azaltacaktır.

SONUÇ

Koroner arter hastalık sürecinde majör kardiyak olayların önlenmesinde antitrombositler 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 ilaç henüz bulunmamaktadır. Direnç gelişimi önülerek 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 aspirin ve klopidogrel direnci için ön gördürücü faktörleri araştırdık: Klopidogrel direnci için diyabet, hiperlipidemi, yüksek vücut kitle indeksi, kadın cinsiyet, trombosit sayısı risk faktörü iken; aspirin direnci için diyabet, hiperlipidemi, ürik asit düzeyi, LDL kolesterol düzeyi, non-HDL kolesterol düzeyi, kalsiyum düzeyi, trombosit sayısı, risk faktörü olarak tespit edildi.

ISPARTA VE ÇEVRESİNDE ASPIRİN VE KLOPIDOGREL DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş ve amaç: Akut koroner sendrom (AKS) ile başvuran ve/veya stent uygulanan hastalarda klopidogrel ve aspirin tedavisi günümüzde standart tedavidir. Ancak klopidogrel ve aspirin direnci gün geçtikçe artmaktadır. Bu iki ilaca karşı gelişen direnç yapılan çalışmalarda istenmeyen kardiyak olaylar ile ilişkilendirilmiştir. Antitrombotik ilaçların etkinliğini ölçmek için kullanılan trombosit fonksiyon testleri çoğu kez pahalı, zaman alıcı ve ulaşılması zor testlerdir. Aspirin ve klopidogrel direncini saptamak için pratik, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenilir parametrelere ihtiyaç vardır. Klopidogrel ve aspirin direnç sıklığını saptayarak, direnç gelişimine katkısı olan faktörlerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Method: AKS tanısıyla yatırılan klopidogrel ve aspirin kullanan 531 hasta çalışmaya alındı. Kan örneklerinden MEA (multiple electrode aggregometry) ile aspirin ve klopidogrel direnci ölçüldü. Sonuçları ekrani altında kalan alan (AUC) olarak verildi. AUC değerinin 470 ve üzerinde olması klopidogrel direnci, 500 ve üzerinde olması aspirin direnci olarak yorumlandı. İstatistiksel analizde, bağımsız örneklem t testi, ROC analizi ve ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: Toplam 65 (%12,2) hastada klopidogrel direnci, 45 (%8,5) hastada ise aspirin direnci saptandı. Klopidogrel direnci için diyabet, hiperlipidemi, artmış vücut kitle indeksi, kadın cinsiyet, trombosit sayısı risk faktörü iken aspirin direnci için ise diyabet, hiperlipidemi, ürik asit, LDL kolesterol, non-HDL kolesterol, kalsiyum, trombosit sayısı, atiyal fibrilasyon risk faktörü olarak tespit edildi.

Sonuç: Bulgularımız, vücut kitle indeksi, diyabet, hiperlipidemi, kadın cinsiyet'in klopidogrel direnciyle; diyabet, hiperlipidemi, ürik asit, LDL kolesterol, non-HDL kolesterol, kalsiyum, trombosit sayısı, atiyal fibrilasyon aspirin direncini ile ilişkilili olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: Aspirin Direnci, Klopidogrel Direnci, Akut Koroner Sendrom

INVESTIGATION OF ASPIRIN AND CLOPIDOGREL RESISTANCE IN ISPARTA AREA

SUMMARY

Background: Aspirin and clopidogrel therapy is the standard of care in patients with acute coronary syndrome (ACS) and stent implantation. However, Clopidogrel and aspirin resistance are arising increasingly. As this nonresponsiveness is associated with increased adverse outcome, detection of these subjects in daily practice is important in order to withhold a 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 aspirin and clopidogrel resistance

Methods: A total of 541 patients who had been on clopidogrel and aspirin therapy for the diagnosis of ACS were enrolled in this study. Clopidogrel and aspirin resistance 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 and 500 for aspirin resistance, above which the patient is considered as clopidogrel and aspirin resistance, was used. Independent sample t-test, ROC analyses and chi-square test were used in statistical analysis.

Results: Among the 541 patients analyzed 65 were found to be clopidogrel resistance (% 12,2) and 45 were found aspirin resistance (% 8,5). Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, platelet count, body mass index and female gender was risk factor for clopidogrel resistance. Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, uric acid, calcium, platelet levels, atrial fibrillation, was risk factor for aspirin resistance.

Conclusion: This study showed that Hyperlipidemia, platelet count, body mass index and female gender are associated with clopidogrel resistance and diabetes mellitus, hyperlipidemia, uric acid, calcium, platelet levels, atrial fibrillation are associated with aspirin resistance especially in patients with ACS.

Keyword: Aspirin resistance, Clopidogrel Resistance, Acute Coronary Syndrome

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. Antman EM, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial infarction. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E eds: *A textbook of Cardiovascular Medicine*. 2005;7 th Edition:1141-66.
3. 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.
4. Task Force on the management of ST-segment elevation Myocardial Infarction, 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.
5. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(6):947-53.
6. Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, Lange RA, Ardehali H. Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(4):518-26.
7. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(12):1404-11.
8. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
9. Centers for Disease C, Prevention. Prevalence of coronary heart disease--United States, 2006-2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2011;60(40):1377-81.
10. National Institutes of Health NHLBI, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. 2012.
11. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(16):1685-95.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007;357(20):2001-15.

13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1045-57.
14. 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.
15. 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.
16. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):494-502.
17. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
18. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(5):931-8.
19. 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.
20. Lilly SM, Wilensky RL. Emerging therapies for acute coronary syndromes. *Frontiers in pharmacology*. 2011;2:61.
21. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(12):1359-67.
22. Herbert JM, Savi P. P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Seminars in vascular medicine*. 2003;3(2):113-22.
23. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(5):891-6.
24. 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.
25. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101(5):570-80.

26. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(19):2411-20.
27. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ, Investigators C. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(5):939-43.
28. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2005;111(16):2099-106.
29. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhubl SR, Mehilli J, Dotzer F, et al. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2133-6.
30. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005;112(19):2946-50.
31. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine*. 2006;354(16):1706-17.
32. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
33. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2005;352(12):1179-89.
34. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(10):1224-32.
35. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
36. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.
37. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G, American College of Chest P. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):199S-233S.

38. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *The New England journal of medicine*. 1984;311(19):1206-11.
39. Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(19):1829-43.
40. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*. 2002;324(7329):71-86.
41. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990;336(8719):827-30.
42. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992;340(8833):1421-5.
43. Tantry US, Gurbel PA. Antiplatelet drug resistance and variability in response: the role of antiplatelet therapy monitoring. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(21):3795-815.
44. 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.
45. 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.
46. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *The American journal of medicine*. 2005;118(7):723-7.
47. Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Tse HF, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *The American journal of medicine*. 2007;120(7):631-5.
48. Dupont AG, Gabriel DA, Cohen MG. Antiplatelet therapies and the role of antiplatelet resistance in acute coronary syndrome. *Thrombosis research*. 2009;124(1):6-13.
49. Barsky AA, Arora RR. Clopidogrel resistance: myth or reality? *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2006;11(1):47-53.
50. 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.
51. 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.
52. Lepantalo A, Virtanen KS, Heikkila J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal*. 2004;25(6):476-83.

53. Hamann GF, Weimar C, Glahn J, Busse O, Diener HC, German Stroke Data B. Adherence to secondary stroke prevention strategies--results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovascular diseases*. 2003;15(4):282-8.
54. Serebruany V, Cherala G, Williams C, Surigin S, Booze C, Kuliczowski W, et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: role of compliance in the assessment of "resistance". *American heart journal*. 2009;158(6):925-32.
55. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(9):1392-6.
56. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2010;38(1):92-9.
57. Gurbel PA, Shuldiner AR, Bliden KP, Ryan K, Pakyz RE, Tantry US. The relation between CYP2C19 genotype and phenotype in stented patients on maintenance dual antiplatelet therapy. *American heart journal*. 2011;161(3):598-604.
58. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9621):1353-63.
59. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenetics and genomics*. 2010;20(7):463-5.
60. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(24):2051-66.
61. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;301(9):937-44.
62. Chua D, Shalansky SJ, Legal MG, Jung J. Conflicting evidence surrounding the clopidogrel and proton pump inhibitor drug interaction. *Archives of internal medicine*. 2010;170(16):1507-8; author reply 8.
63. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374(9694):989-97.
64. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(1):34-41.
65. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-drug interactions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(11):1251-63.

66. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Akut Koroner Sendromlar için Farmakolojik Tedavi. *The Heart*. 2014;Volume 2 (Bölüm 61):1386-429.
67. Kim JD, Park CY, Ahn KJ, Cho JH, Choi KM, Kang JG, et al. Non-HDL cholesterol is an independent risk factor for aspirin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):146-51.
68. Aksu HU, Oner E, Erturk M, Aksu H, Isiksacan N, Ozalp B, et al. Aspirin resistance in patients with impaired renal functions. *Kardiologia polska*. 2014;72(4):331-8.
69. Dharmasaroja PA, Sae-Lim S. Comparison of Aspirin Response Measured by Urinary 11-Dehydrothromboxane B2 and VerifyNow Aspirin Assay in Patients with Ischemic Stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013.
70. Liu XF, Cao J, Fan L, Liu L, Li J, Hu GL, et al. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2013;10(1):21-7.
71. Li L, Li HY, Qiao R, Yu HY, Zeng H, Gao W, et al. Predictive value of antiplatelet resistance on early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome. *Chinese medical journal*. 2013;126(4):626-33.
72. Li X, Fan L, Cao J, Wang Q, Liu L, Hu G, et al. [Prevalence of laboratory aspirin resistance in 431 old patients]. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University Medical sciences*. 2012;37(4):338-42.
73. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *European heart journal*. 2006;27(6):647-54.
74. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Archives of internal medicine*. 2006;166(17):1842-7.
75. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thrombosis research*. 2002;108(1):37-42.
76. 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.
77. Winocour PD. Platelet turnover in advanced diabetes. *European journal of clinical investigation*. 1994;24 Suppl 1:34-7.
78. Gresner P, Dolnik M, Waczulikova I, Bryszewska M, Sikurova L, Watala C. Increased blood plasma hydrolysis of acetylsalicylic acid in type 2 diabetic patients: a role of plasma esterases. *Biochimica et biophysica acta*. 2006;1760(2):207-15.
79. Grinstein J, Cannon CP. Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy. *Clinical cardiology*. 2012;35(11):673-81.
80. Braunwald E, Angiolillo D, Bates E, Berger PB, Bhatt D, Cannon CP, et al. Antiplatelet therapy and platelet function testing. *Clinical cardiology*. 2008;31(3 Suppl 1):I36.

81. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *The American journal of cardiology*. 2009;103(3 Suppl):20A-6A.
82. 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.
83. 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.
84. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2001;88(3):230-5.
85. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):961-5.
86. Ferreiro 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.
87. Friend M, Vucenic I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *Bmj*. 2003;326(7380):82-3.
88. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2006;97(1):38-43.
89. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2008;336(7637):195-8.
90. Akoglu H, Agbaht K, Piskinpasa S, Falay MY, Dede F, Ozet G, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(4):1460-6.
91. Singla MK, Lahiri P, Mukhopadhyay P, Pandit K, Chaudhuri U, Chowdhury S. A study of aspirin resistance in type 2 diabetes. *Journal of the Indian Medical Association*. 2008;106(11):720, 2-3, 40.
92. Shen H, Herzog W, Drolet M, Pakyz R, Newcomer S, Sack P, et al. Aspirin Resistance in healthy drug-naïve men versus women (from the Heredity and Phenotype Intervention Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2009;104(4):606-12.
93. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Archives of internal medicine*. 2004;164(14):1546-51.
94. Manzato E. Uric acid: an old actor for a new role. *Internal and emergency medicine*. 2007;2(1):1-2.
- 95.

96. Aksu H, Ozer O, Unal H, Hobikoglu G, Norgaz T, Buturak A, et al. Significance of mean platelet volume on prognosis of patients with and without aspirin resistance in settings of non-ST-segment elevated acute coronary syndromes. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2009;20(8):686-93.
97. Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(7):1057-66.
98. Deniaud A, Sharaf el dein O, Maillier E, Poncet D, Kroemer G, Lemaire C, et al. Endoplasmic reticulum stress induces calcium-dependent permeability transition, mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis. *Oncogene*. 2008;27(3):285-99.
99. Johns A, Fisher M, Knappertz V. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *European heart journal*. 2006;27(14):1754; author reply -5.
100. Labuz-Roszak B, Pierzchala K, Tyrpien K. Resistance to acetylsalicylic acid in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with lipid disorders and history of current smoking. *Journal of endocrinological investigation*. 2014.
101. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(10):1360-420.
102. Zheng AS, Churilov L, Colley RE, Goh C, Davis SM, Yan B. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size. *JAMA neurology*. 2013;70(2):208-13.
103. Rollini F, Franchi F, Muniz-Lozano A, Angiolillo DJ. Platelet function profiles in patients with diabetes mellitus. *Journal of cardiovascular translational research*. 2013;6(3):329-45.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Bouman HJ, van Werkum JW, Hackeng CM, Verheugt FW, Ten Berg JM. The importance of anticoagulant agents in measuring platelet aggregation in patients treated with clopidogrel and aspirin. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(6):1040-2.
108. Duzenli MA, Ozdemir K, Aygul N, Soylu A, Tokac M. Comparison of increased aspirin dose versus combined aspirin plus clopidogrel therapy in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease and impaired antiplatelet response to low-dose aspirin. *The American journal of cardiology*. 2008;102(4):396-400.

109. Angiolillo DJ, Bernardo E, Zononi 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.
110. Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(1):151-6.
111. 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.
112. 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.
113. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;3(2):85-101.
114. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415-22.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.