

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

RESEARCH ARTICLE

**KAROTİS RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİDE ANLAMLI DARLIĞI OLAN HASTALARIN
ASETİLSALİSİLİK ASİT VE KLOPIDOGREL DİRENÇ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fatma YILMAZ CAN, Beyza Nur ÇETİN

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE**

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Asetilsalisilik asit-klopidogrel direnci, antiagregan tedavi almasına rağmen trombosit reaktivitesinin referans aralığından daha yüksek olmasıdır. Antitrombotik ilaçların kullanımına rağmen trombotik olayların devam etmesi antitrombotik direnç kavramına yol açmıştır. Yeteri kadar antitrombotik etki sağlayamama daha yüksek iskemik olayla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma, karotis renkli Doppler ultrasonografide anlamlı stenoz yada oklüzyonu olan hastalarda asetilsalisilik asit-klopidogrel direnç sıklığını ve dirençle ilişkili risk faktörlerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastanemiz nöroloji kliniğinde 2019-2021 tarihleri arasında iskemik inme, transiskemik atak tanılılarıyla hospitalize edilen hastaların dosyaları tarandı. Karotis renkli Doppler ultrasonografide anlamlı (\geq %50) darlığı olan ve asetilsalisilik asit-klopidogrel direnç testi yapılan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörü olabilecek hastalıkları, laboratuvar sonuçları, kullandıkları ilaçlar, asetilsalisilik asit-klopidogrel direnç test sonuçları değerlendirildi, direnç sıklığı belirlendi. Yaş, cinsiyet, obezite, diyabet, hipertansiyon, stenoz derecesi, ilaç kullanım süresi, HbA1c, kreatinin, düşük dansiteli lipoprotein, hemoglobin değeri, platelet sayısı, sigara ve alkol kullanımı ile direnç arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın %28,3'ü kadın, %71,7'si erkekti. Yaş ortalamaları 68'di. Hastaların %65'inde diyabet, %71,7'sinde hipertansiyon, %63,3'ünde düşük dansiteli lipoprotein, %75'inde HbA1c yüksekliği bulundu. 11 hastada (%18,3) asetilsalisilik asit, 12 hastada (%20) klopidogrel direnci saptandı. Asetilsalisilik asit direnci; yüksek yaş grubu (\geq 67) ve düşük hemoglobin değeri olan (\leq 12,4) hastalarda anlamlı olarak fazlaydı (sırayla $p=0,042$ ve $p=0,014$). Klopidogrel direnci ise kadın cinsiyette anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,027$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastalarının büyük çoğunluğunda iskemik inme için ikili yada üçlü risk faktörü varlığı görüldü. Öncelikle risk faktörlerine yönelik uygun koruyucu tedaviyle, inme geçirme riskinin düşürülmesi esas hedef olmalıdır. İkinci olarak dirençle ilişkili olduğu saptanan; 67 yaş üzeri hastalar ve kadın hastalarda direnç konusunda daha titiz davranılması gerektiğini; hemoglobin düşüklüğü gibi tedavi edilebilir risk faktörlerinin tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

Anahtar Sözcükler: Karotis arter hastalığı, asetilsalisilik asit direnci, klopidogrel direnci.

Sorumlu Yazar ve Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Fatma Yılmaz Can, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye.

Telefon: 0312 596 28 14

E-posta: fatmayilmazcan33@hotmail.com

Geliş Tarihi: 22.03.2022

Kabul Tarihi: 06.04.2022

Tüm yazarlar ORCID ID: Fatma Yılmaz Can 0000-0003-0995-4911, Beyza Nur Çetin 0000-0002-8230-0597.

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Yılmaz Can F, Çetin BZ. Karotis renkli Doppler ultrasonografide anlamlı darlığı olan hastaların asetilsalisilik asit ve klopidogrel direnç sonuçlarının değerlendirilmesi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2022; 28(1): 46-53. doi: [10.5505/tbdhd.2022.57805](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2022.57805)

ASSESSMENT OF ACETYLSALICYLIC ACID AND CLOPIDOGREL RESISTANCE RESULTS OF THE PATIENTS WITH SIGNIFICANT STENOSIS ON CAROTID COLOR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acetylsalicylic acid resistance and clopidogrel resistance occur when platelet reactivity is higher than the reference range despite receiving antiaggregant therapy. The continuation of thrombotic events despite the use of antithrombotic drugs has led to the concept of antithrombotic resistance. This study aimed to determine the frequency of acetylsalicylic acid-clopidogrel resistance and risk factors associated with resistance in the patients with significant stenosis or occlusion on carotid color Doppler ultrasonography.

METHODS: The files of the patients who were hospitalized in our hospital's neurology clinic between 2019-2021 due to the diagnosis of ischemic stroke and transischemic attack were scanned. A total of 60 patients with significant ($\geq 50\%$) stenosis on carotid color Doppler ultrasonography. and who had acetylsalicylic acid-clopidogrel resistance test were included in the study. Age, gender, obesity, diabete, hypertension, stenosis level, drug use period, HbA1c, creatinine, low-density lipoprotein, haemoglobin value, platelet count, smoking and alcohol, and their relationships with resistance were examined.

RESULTS: 28,3% of 60 patients were included in the study were female and 71,7% of them were male. The mean age was found to be 68 Diabetes was determined in 65% of the patients, hypertension was determined in 71,7% of them, elevated low-density lipoprotein was determined in 63,3% and elevated HbA1c was determined in 75%. Acetylsalicylic acid resistance was found in 11 patients (18,3%), and clopidogrel resistance was identified in 12 patients (20%). Acetylsalicylic acid resistance was significantly higher in the patients with older age (≥ 67) and with low haemoglobin value ($\leq 12,4$) ($p=0,042$ and $p=0,014$, respectively). Clopidogrel resistance was significantly higher in females ($p=0,027$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Firstly, the main goal should be reducing the risk of stroke with appropriate preventive treatment for risk factors. Patients over the age of 67 and female patients need to be more careful about resistance. We would like to emphasize that low haemoglobin levels should be treated.

Keywords: Carotid artery disease, acetylsalicylic acid resistance, clopidogrel resistance.

GİRİŞ

Trombotik olayların önlenmesinde yaygın olarak kullanılan Asetilsalisilik asitin (ASA) antiagregan olarak temel etki mekanizması, siklooksijenaz 1 (COX-1) enzim aktivitesini geri dönüşümsüz inhibe ederek tromboksan A₂ (TxA₂) aktivasyonunu azaltmasıyla sağlanır (1). Klopidoğrel dahil olduğu tiyepiridin grubu ilaçlar, adenosin difosfat (ADP) üzerinden trombosit agregasyonunu engeller. ADP'nin bağlandığı trombosit reseptörleri, pürinerjik P2Y₁ ve P2Y₁₂ reseptörleridir. P2Y₁ reseptörü trombositin şekil değişikliğinde ve geçici agregasyonunda rol alırken, P2Y₁₂ reseptörü kalıcı agregasyonda rol alır. Dolayısıyla, P2Y₁₂ reseptörü, aynı zamanda tiyepiridin grubu ilaçların hedef molekülüdür (2). Günlük klinik uygulamada klopidoğrel için yalnızca P2Y₁₂ reseptörü hedef haline gelmiştir (3). Sağlıklı kişilerde 100 mg tek doz ASA, TxA₂ oluşumunu %80 oranında azaltır. Tek doz ASA kullanımından 5-6 gün sonra ise trombositlerin %50'sinden fazlasında inhibisyon ortadan kalkmaktadır. Çünkü her gün trombositlerin %10'u yenilenmektedir (4). Trombositler çekirdeksiz

olduğundan, inhibe edilen enzimatik aktivite geri yüklenemez, bu nedenle yaşam döngülerinin geri kalanında inaktiftirler (5).

Her ne kadar antitrombosit tedavinin trombosit agregasyonunu önleyeceği beklense de bazı hastalarda istenilen etki elde edilemez. Bu durumun açıklaması ilk kez 1980'lerde literatüre girmiş ve antiplatelet tedavisine direnç ya da aspirin direnci olarak isimlendirilmiştir (6). ASA ve klopidoğrel direnci kavramı, antitrombosit tedavi almasına rağmen, trombosit reaktivitesi referans aralığından daha yüksek olan ve bu nedenle iskemik olay riski daha yüksek olan hastaları tanımlamak için kullanılır (7,8). Semptomatik karotis darlığı olan hastalarda yapılan çalışmada, mikroembolik sinyalleri olanların ASA direnci sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu da ASA direnci ile artmış iskemik inme riski arasında bir ilişki olabileceğini öngörmüştür (9). Antiplatelet tedavi, karotis arter hastalığı olan tüm hastalar için yıllık inme riskini %9 azaltan ve yakın zamanda serebral iskemik geçirmiş hastalarda ikincil inmelerin %20'sini önleyen temel tedavi olarak benimsenmiştir

(10,11). Dirençle ilgili yapılan çalışmalarda, ASA alırken tekrarlayan serebral iskemik geçiren hastalar, iskemik geçirmeyenlerle karşılaştırıldığında ASA direnci prevalansı, istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (12). Benzer çalışmalardan sonra elde edilen veriler, inme riskini azaltmak amacıyla her hasta için kişiye özel tedavi planı ve direnç incelemesine yönelik daha fazla araştırmayı teşvik eder (9).

"Test et ve tedavi et" stratejisine dayalı yapılandırılmış bir tedavi planı, yetersiz antiplatelet tedavi riskini önemli ölçüde azaltabilir. Aynı zamanda gereksiz ikili antiplatelet kullanımını ve yan etkilerini de en aza indirilebilir (13).

Araştırmamızda iskemik inme ya da transient iskemik atak (TİA) geçiren, karotis renkli Doppler ultrasonografide (USG) anlamlı karotis darlığı tespit edilen, ikili antiplatelet kullanan hastalarda ASA ve klopidogrel direnç sıklığını ve direnç gelişimine etki edebilecek faktörleri belirlemeyi hedefledik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma 2019-2021 tarihleri arasında serebral inme ve TİA tanılı hastanemiz nöroloji kliniğinde hospitalize edilen hastaların dosyaları retrospektif taranarak yapıldı. İskemik inme ya da TİA geçiren ve etiyolojik amaçlı çekilen karotis renkli Doppler USG'de anlamlı (≥ 50) karotis darlığı ya da oklüzyonu tespit edilen hasta dosyaları incelendi. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Radyolojik ve laboratuvar sonuçları incelendi. Karotis renkli Doppler USG'de anlamlı (≥ 50) darlığı olan, ASA ve klopidogrel kullanan, direnç testi yapılan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Karotis renkli Doppler USG'de anlamlı darlığı ya da oklüzyonu olmayanlar, düzensiz ilaç kullananlar, ASA-klopidogrel harici antitrombotik ilaç kullananlar, bilinen hematolojik, myeloproliferatif veya onkolojik hastalığı olanlar, diyalize girenler çalışmaya dahil edilmedi. Doppler USG'de sağ, sol karotis komunis ve sağ, sol internal karotis arterler akım hızları ve darlık dereceleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiği Doppler USG sonuç raporunda görüldü. Çalışmaya alınan tüm hastalar eşit dozda ve ikili antitrombotik ajan kullanmaktaydı (ASA 100 mg ve klopidogrel 75 mg). Direnç testinden önce tüm hastaların en az yedi gün düzenli antiagregan kullanmaları

konusunda bilgilendirildiği dosya notunda görüldü. Kan numunelerinin %3.2 sitratlı tüpe alındığı ve üçüncü saatte test uygulandığı, direnç testinin Optik agregometri metoduyla, Chrono-Log Corporation Model 700 cihazı kullanılarak yapıldığı tıbbi laboratuvar tetkik sonuçları raporu ve laboratuvar sorumlu hekiminden edinilen bilgi raporundan görüldü. Hastaların direnç testi sonuçları yaş, cinsiyet, obesite (vücut kitle indeksi=VKİ), tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM), hipertansiyon (HT), kreatinin (Kr), HbA1c, hemoglobin (Hb), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değeri, platelet (Plt) sayısı, ilaç kullanım süresi, sigara, alkol kullanımı ile karşılaştırıldı.

Çalışma Helsinki Bildirgesi yönergelerine uygun olarak yapıldı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar tarihi:13.12.2021. No:126/10). Bu çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapıldığı için olgulardan imzalı onam alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz: Veriler IBM SPSS 26.0 programına aktarılarak analize hazır hale getirilmiştir. Yapılan analiz sonrasında tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, minimum ve maksimum değerler, ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler açıklığı ile sunuldu. Karşılaştırma yapılacak grupların bazılarında kişi sayısının 30'un altında olması nedeniyle bağımsız iki grup arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için Ki Kare testi uygulandı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 17'si (%28,3) kadın, 43'ü (%71,7) erkekti. Yaş ortalamaları 68 (45-87), VKİ ortalamaları 27,1'di (20,8-38,5). 39 hastada (% 65) Tip 2 DM, 43 hastada (%71,7) HT, 38 hastada (%63,3) LDL yüksekliği, 45 hastada (%75) HbA1c yüksekliği tespit edildi. 29 hasta (%48,3) sigara, 12 hasta (%20) alkol kullanıyordu. Ortalama ASA kullanım süresi 33 ay (0,5-120), ortalama klopidogrel kullanım süresi 12 aydı (0,25-60) (Tablo 1). ASA direnci olan hasta sayısı 11 (%18,3) olarak saptandı (Tablo 2). ASA direnci olanların yaş ortalaması 72, direnci olmayanların yaş ortalaması 67 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel

Tablo 1. Tanımlayıcı bulgular.

		Sayı	Yüzde	Medyan	Çeyrekler Açıklığı
Cinsiyet	Erkek	43	71,7		
	Kadın	17	28,3		
Yaş				69	12,75
Kilo				75	10,75
Boy (metre)				1,65	0,09
VKİ				26,82	3,25
LDL				112,95	54,00
LDL	Normal	22	36,7		
(0-100 mg/dL) †	Yüksek	38	63,3		
HbA1C				6,50	2,65
HbA1C	Normal	15	25,0		
(3.5-6 mmol /mol Hb) †	Yüksek	45	75,0		
Platelet				227500,00	93750
Plt	Düşük	2	3,3		
(150.000-372.026) †	Normal	55	91,7		
	Yüksek	3	5,0		
Hemogloblin				13,75	2,47
Hb	Düşük	22	36,7		
(13.2-17.3 g/dL) †	Normal	36	60,0		
	Yüksek	2	3,3		
Diyabet	Var	39	65,0		
HT	Var	43	71,7		
Sigara	Var	29	48,3		
Alkol	Var	12	20,0		
ASA Direnci	Negatif	49	81,7		
	Dirençli	11	18,3		
Stenoz Derece	%70 üzeri ve oklüde olanlar	35	58,3		
	%50-%69 arasında olanlar	25	41,7		
Klopidogrel Direnci	Negatif	48	80,0		
	Dirençli	12	20,0		
ASA Kullanım Süresi (Ay)				19,00	56,00
ASA Kullanım Süresi	12 ay ve daha az	28	46,7		
	12 aydan fazla	32	53,3		
Klopidogrel Kullanım Süresi (Ay)				5,00	11,50
Klopidogrel Kullanım Süresi	12 ay ve daha az	45	75,0		
	12 aydan fazla	15	25,0		
Kreatinin				0,85	0,35
Kr	Normal	52	86,7		
(0.7-1.2 mg/dL) †	Yüksek	8	13,3		

†: Referans aralığı

Tablo 2. ASA direnci (farklılık analizleri).

	ASA Direnci	n	Ortalama	Standart Sapma	p*
Yaş	Negatif	49	67	9,00	0,042
	Dirençli	11	72	4,10	
VKİ	Negatif	49	27,28	2,97	0,573
	Dirençli	11	26,56	2,22	
LDL	Negatif	49	117,05	44,68	0,811
	Dirençli	11	115,60	28,08	
HBa1C	Negatif	49	7,48	2,17	0,566
	Dirençli	11	7,31	2,21	
PLT	Negatif	49	238836,73	65249,95	0,139
	Dirençli	11	261545,45	59500,19	
Hb	Negatif	49	14,09	1,80	0,014
	Dirençli	11	12,40	2,08	
ASA Kullanım Süresi (Ay)	Negatif	49	34,90	33,11	0,130
	Dirençli	11	23,81	40,03	

*Mann Whitney U Testi

olarak anlamlıydı ($p=0,042$). ASA direnci olanların Hb değeri 12,4, direnci olmayanların Hb değeri 14,09'du, Hb değeri düşüklüğü ile anti-platelet direnci arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,014$).

Ki kare testinde aralarında anlamlı fark olmamakla beraber ASA direnci olanlarda Tip 2 DM oranı sayısal olarak daha yüksekti. ASA kullanım sürelerinin karşılaştırılması için gerçekleştirilen Mann Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da

dirençli hastaların ASA kullanım süreleri daha kısaydı. ASA direnciyle LDL düzeyi, platelet sayısı, obezite, HT, sigara, alkol kullanımı, cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Klopidogrel direnci olan hasta sayısı 12 (%20) olarak saptandı (Tablo 3). Ki Kare testinde klopidogrel direnci ile kadın cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,027$). Klopidogrel ile Tip 2 DM, HT, LDL, HbA1c, Hb düzeyi, plt sayısı, klopidogrel kullanım süresi, alkol, sigara, obezite arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 3. Klopidogrel direnci (farklılık analizleri).

	Klopidogrel Direnci	n	Ortalama	Standart Sapma	p*
Yaş	Negatif	48	68	8,32	0,598
	Dirençli	12	66	9,66	
VKİ	Negatif	48	26,78	2,43	0,144
	Dirençli	12	28,62	3,92	
LDL	Negatif	48	120,72	43,52	0,186
	Dirençli	12	101,04	31,58	
HBa1C	Negatif	48	7,30	1,99	0,443
	Dirençli	12	8,08	2,75	
PLT	Negatif	48	242604,17	69098,98	0,579
	Dirençli	12	244583,33	42587,78	
Hb	Negatif	48	13,98	1,94	0,129
	Dirençli	12	12,97	1,83	
Klopidogrel Kullanım Süresi (Ay)	Negatif	48	10,66	14,42	0,294
	Dirençli	12	15,83	20,26	

*Mann Whitney U Testi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ekstrakraniyal karotis arter aterosklerotik hastalığı hafif karotis intima-media kalınlığından yüksek riskli hassas karotis plak varlığı ve karotis darlığına kadar değişen bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen, bu bulguların bir kısmı aynı zamanda gelecekteki inme, bilişsel bozulma ve hatta ölüm riskinin artmasıyla da güçlü bir şekilde ilişkilidir (14). Yüksek dereceli karotis arter stenozu (≥ 70) olan hastalarda, sistematik bir inceleme ve meta-analiz sonuçlarında, pozitron emisyon tomografi (PET) ile ortaya konulan anormal oksijen ekstraksiyonu ile gelecekteki ipsilateral inme arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur (15). Diğer etiyolojik nedenlerin dışlandığı ve internal karotis sisteminde > 50 darlık saptandığında, semptomatik karotis stenozundan söz edilmektedir (16). Stenoz yapan bir plak, serebral kan akışını sınırlayabilir, bu da hemodinamik değişiklikler, hipoperfüzyon ve potansiyel olarak hipoksi ve enfarktüse neden olabilir (14).

Günümüzde antitrombosit tedavi planının en sık kullanılan ajanları ASA ve klopidogreldir. Antitrombosit tedavinin ana faydası, hassas aterosklerotik plaklar üzerinde trombus oluşumunun ve ardından gelen tromboembolizmin önlenmesidir (17). İskemik olaylarda antitrombosit tedavinin bazı hastalarda beklenen etkiyi sağlayamaması, direnç kavramıyla ilişkilendirilir (8). Arteriyel tromboembolizmi önlemek için trombosit inhibitör tedavisi alan bu hastaların yaklaşık %30'u tedaviye dirençlidir (18). İkincil korunma için ASA alan inme hastalarından, ASA tedavisine dirençli olanların %40'ının, ASA'ya yanıt verenlerin ise yalnızca %4,4'ünün 2 yıl içinde ciddi bir vasküler olay yaşadığı bildirilmiştir (19). ASA ve klopidogrel direncinin, önemli ölçüde daha yüksek kardiyovasküler komplikasyon ve özellikle stent trombozu riski taşıdığı kabul edilir (20). Bütün bu veriler inmeyi önlemek amacıyla kullanılan trombosit inhibitörü ajanlara karşı direnç gelişiminin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Bu konuda yapılan çalışmalarda inme veya TİA hastalarında antiplatelet direnç oranı oldukça değişken olup, ASA için %3 ila %85 ve klopidogrel için %28 ila %44 arasında değişik oranlarda bulunmuştur (21). Karotis endarektomisinden önce yapılan bir direnç çalışmasında ASA alan hastaların %21'inde ve klopidogrel alanların %42'sinde trombosit inhibitör tedavisine direnç bulunmuş olup; toplam direnç sıklığı %26,3 olarak hesaplanmıştır (18). Karotis endarterektomi veya semptomatik karotis hastalığı öyküsü olan hastalarda ASA direnci ve artmış inme riskini araştırmak için platelet fonksiyon analizörü (PFA) kullanılarak yapılan çalışmalarda ASA direnç prevalansının %16 ile %21 arasında olduğu tespit edilmiştir (22,9). TİA ve iskemik inme hastalarında ASA direnci, Verify Now-Aspirin Assay cihazı kullanılarak yapılan testlerin %17'sinde, PFA-100 testinde %22, optik agregometri kullanılarak yapılan testlerde ise %5'inde bulunmuştur (23,24). Başka bir çalışmada VerifyNow analizörü kullanılarak yapılan direnç testinde ASA direnci %14 ve klopidogrel direnci %38,8 bulunmuştur (25). Antiplatelet direnç prevalansının geniş bir aralığa dağılmış olmasının nedeni kullanılan farklı yöntemler ya da (23,24) hastaların kullanmakta olduğu ASA dozunun birbirinden farklı olması olabilir (26).

Çalışmamızda iskemik inme ve TİA sonrası karotis renkli Doppler USG'de anlamlı darlığı olan ve eşit dozda ASA, klopidogrel kullanan hastalarda optik agregometri yöntemiyle yapılan testlerde, hastaların %18,3'ünde ASA, %20'sinde klopidogrel direnci saptadık. ASA direnci literatür değerleriyle örtüşmekte olup, klopidogrel direnci literatürden farklılık göstermektedir.

Literatürde diabetes mellitus, akut koroner sendrom, pozitif troponin değeri (27), böbrek yetmezliği, azalmış sol ventrikül fonksiyonu (13), kadın cinsiyet ve sigara, ASA direnciyle ilişkili bulunmuştur (28). Klopidogrel direnci ile ilişkili risk faktörleri ise; kan şekeri seviyesi, diyabet, yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı (29,30), yüksek HbA1c değeri, yüksek trombosit sayısı, yüksek C-reaktif protein değerleri, >65 hasta yaşı (28) olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızda da ASA direnci ile düşük Hb değeri ve ileri yaş (>67) arasında literatüre benzer şekilde anlamlı bir ilişki saptadık. Aralarında anlamlı fark olmamakla beraber ASA direnci olanlarda; Tip2 DM oranı daha fazlaydı. LDL, Kr, HbA1c düzeyi, Plt sayısı, HT, obesite, ASA kullanım

süresi, sigara, alkol kullanımı, cinsiyet ile ASA direnci arasında ilişki saptamadık.

Klopidogrel direnci ile kadın cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Klopidogrel direnci ile HT, obesite, Tip2 DM, LDL düzeyi, Kr, HbA1c düzeyi, Plt sayısı, klopidogrel kullanım süresi, alkol, sigara kullanımı arasında ilişki saptamadık.

Nonsteroidal antienflamatuarların, özellikle ibuprofenin birlikte kullanımı, COX-1'deki kenetlenme bölgesini bloke ederek ASA'nın klinik yararını engeller (31). Proton pompa inhibitörleri ASA'nın aktif formunun emilimini azaltabilir (32). Nifedipin, verapamil ve diltiazemin de trombosit inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir (33). Çalışma grubumuzda bu ilaçlardan yeterli sayıda kullanan hasta olmadığı için değerlendirme dışı bıraktık.

Hem ASA hem de klopidogrel düşük yanıt veren hastalarda, daha yüksek bir edeme dozunun trombosit inhibisyonunu artırdığını ve direnç tedavisinde bir seçeneğin doz artırmak olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (34-36). Bu çalışmaları destekler şekilde ASA direnci, düşük doz ASA (günlük 81 mg) ve enterik kaplı preparat alan hastalarda daha sık görülmüştür (37). Öte yandan ASA'nın trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisini prospektif olarak inceleyen başka bir çalışmada ise ASA direnç sıklığının ASA dozuna bağlı olmadığı beyan edilmiştir (38). Çalışmamızda tüm hastalar eşit dozda ASA ve eşit dozda klopidogrel kullanmaktaydı, bu durum araştırmanın sonuçlarının değişkenliğini azaltmıştır. Diğer yandan tüm hastalarımız enterik kaplı ASA tableti kullanmaktaydı.

Büyük randomize çalışmalarla klopidogrel, ASA ile kombine edildiğinde ek klinik yararı gösterildiğinden, giderek artan bir şekilde birlikte kullanılmaktadır (39). ASA ve klopidogrel, kendi farklı mekanizmaları aracılığıyla trombosit aktivasyonu ve agregasyonu üzerinde etkilidir, ancak trombosit ile ilişkili trombüs oluşumunu azaltma son ortak noktasını paylaşırlar (40). Bu nedenle, kombine tedavinin ekstra yararlı etkisi vardır (39). Çalışmamızda tüm hastalarımız ikili anti agregan tedavi kullanılmaktaydı.

Tüm bu tedavi prensiplerinin uygulanması önemlidir, ancak tedavi başarısızlığının göstergesi mutlaka laboratuvar antiplatelet direnci değildir. Vasküler olayların önlenmesinde yaygın olarak kullanılan antiplatelet ajanlar, trombosit aktivasyon ve agregasyonunun tüm yollarını inhibe etmez (41). ASA ve klopidogrel direncine klinik faktörlerin yanı sıra genetik faktörler de etki

eder. Klopidogrel metabolizmasında görev alan Sitokrom P450 sistemi üzerinde etkili genetik değişkenliğe sahip CYP 2C19 polimorfizmi klopidogrel düşük yanıtına katkıda bulunan en önemli genetik varyanttır (42,43). ASA direncinin en belirgin nedeni ise COX-1 geninin polimorfizmleridir (44).

Serebral inmenin farklı etiyolojik faktörlerden kaynaklanıyor olması antiagregasyona ne denli özen gösterilse de sınırlı bir hasta grubunda etkili olduğu unutulmamalıdır. İnme etiyolojisinde kardiyak emboli, vaskülopatiler, trombotik olmayan tıkaçıcı ateroskleroz plakları, iyatrojenik nedenler, hemodinamik bozulma ve arteriyel vazokonstriksiyon veya vazospazm gibi mekanizmaların da yer aldığı düşünüldüğünde, trombotiklerin vasküler olaylardaki rolü sınırlı bir hasta grubu için geçerlidir (45).

Sonuç olarak, ikincil inme önlemede kişiye özel tedavinin amacı, hastanın klinik durumuna ve ilişkili risk faktörlerine göre en uygun ilacı, doğru dozda kullanmaktır. Özellikle 67 yaş üstü hastalar, kadın hastalar ve Hb değeri düşük hastalarda direnç testi değerlendirmesini tavsiye ederiz. İnmede risk faktörlerine yönelik koruyucu tedaviyle, inme geçirme olasılığının düşürülmesi, önlemlerin başında gelmelidir.

Çalışmanın kısıtlılığı: Çalışma nispeten küçük bir hasta grubundan oluşmakta olup, bu durum çalışmanın gücünü sınırlandırmıştır. ASA-klopidogrel direnci yalnızca bir kez ölçülmüştür, direncin teyidi açısından ikinci bir ölçüm yapılabildi. Hastaların ilaç uyumu sadece sözlü olarak sorgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- Muzaffer Demir. Antitrombositler Tedavi. Türk Hematoloji Derneği Kursu. 04_0763_hemostaz.indb.
- Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113(3): 340-345.
- Winter MP, Schneeweiss T, Cremer R, et al. Platelet reactivity patterns in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest*. 2019; 49(6): e13102.
- Ağırbaşı M, Güvenç H, Çiçin A. Novel agents in antiplatelet therapy. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010; 38(5): 369-378.
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000; 101(10): 1206-1218.
- Di Minno G. Aspirin resistance and platelet turnover: a 25-year old issue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21(8): 542-545.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006; 367(9510): 606-617.
- Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2017; 66(5): 1576-1586.
- Dawson J, Quinn T, Lees KR. At al. Microembolic signals and aspirin resistance in patients with carotid stenosis. *Cardiovasc Ther* 2012; 30(4): 234-239
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308(6921): 81-106.
- Baigent C, Blackwell L, 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): 1849-1860.
- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7637): 195-198
- Neubauer H, Kaiser AFC, Endres HG, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance - The BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Med* 2011; 9: 3.
- Baradaran H, Gupta A. Brain imaging biomarkers of carotid artery disease. *Ann Transl Med* 2020; 8(19): 1277.
- Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, et al. Oxygen extraction fraction and stroke risk in pozitron emisyon tomografisi patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35(2): 250-255.
- Palm F, Dos Santos M, Urbanek C, et al. Stroke seasonality associations with subtype, etiology and laboratory results in the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Eur J Epidemiol* 2013; 28(5): 373-378.
- van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture—pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999; 41(2): 334-344.
- Ball STE, Taylor R, McCollum CN. Resistance to Antiplatelet Therapy Is Associated With Symptoms of Cerebral Ischemia in Carotid Artery Disease. *Vasc Endovascular Surg* 2020; 54(8): 712-717.
- Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71(5): 397-403.
- Sofi F, Marcucci R, Gori AM, et al. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated. meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010; 103(4): 841-848.
- Collet JP, Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009; 14(3): 157-169.
- Assadian A, Lax J, Meixner-Loicht U, et al. Aspirin resistance among long-term aspirin users after carotid endarterectomy and controls: flow cytometric measurement of aspirin-induced platelet inhibition. *J Vasc Surg* 2007; 45 (6): 1142-1147.
- Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 110(19): e489-493.
- Harrison P, Segal H, Blasbery K, et al. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke* 2005; 36(5): 1001-1005.
- Kim H, Lee HK, Han K, et al. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39(3): 289-294.

26. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30(4): 426-435.
27. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54(8): 2430-2435.
28. Mijajlovic O, Shulga S, Bloch N, et al. Clinical consequences of aspirin and clopidogrel resistance: an overview. *Acta Neurol Scand* 2013; 128(4): 213-219.
29. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2411-2420.
30. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(14): 1505-1516.
31. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001; 345(25): 1809-1817.
32. Mansour K, Taher AT, Musallam KM, et al. Aspirin resistance. *Adv Hematol* 2009; 2009: 937352.
33. Johnson GJ, Leis LA, Francis GS. Disparate effects of the calcium-channel blockers, nifedipine and verapamil, on alpha 2-adrenergic receptors and thromboxane A2-induced aggregation of human platelets. *Circulation*. 1986; 73(4): 847-854.
34. Neubauer H, Lask S, Engelhardt A, et al. How to optimise clopidogrel therapy? Reducing the low-response incidence by aggregometry-guided therapy modification. *Thromb Haemost* 2008; 99(2): 357-362.
35. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *CURRENT-OASIS 7 Investigators*. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 930-942.
36. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*. 2007; 115(25): 3156-3164.
37. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004; 35(1): 175-178.
38. Kojuri J, Mahmood Y, Sabegh BZ, et al. Dose-related effect of aspirin on laboratory-defined platelet aggregation and clinical outcome after coronary stenting. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(3): 147-152.
39. Gurbel P, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res* 2007; 120(3): 311-321.
40. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004; 109(12): 1476-1481.
41. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010; 303(8): 754-762.
42. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 354-362.
43. Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(4): 321-341.
44. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, et al. Polypharmacy, compliance and non-rescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(4): 139-144.
45. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(2): 251-263.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarihi:13.12.2021, No:126/10).

Onam: Yazarlar çalışmanın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle olgulardan imzalı onam alınmadığını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: FYC, BNÇ. Konsept: FYC, BNÇ. Tasarım: FYC, BNÇ. Veri Toplama veya İşleme: FYC, BNÇ. Analiz veya Yorum: FYC, BNÇ. Literatür Taraması: FYC, BNÇ. Yazma: FYC, BNÇ.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

*Bu makale 18-20 Aralık 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilen 4. Türkiye İnme Akademisi'nde 'Karotis stentleme amacıyla dijital subtraksiyon anjiyografi yapılan hastaların komorbid durumları ve asetil salisilik asitklopidogrel direnç sonuçlarının değerlendirilmesi' başlığıyla poster bildirimi olarak sunulmuştur.