



## Akut Koroner Sendrom ile Başvuran Hastalarda Asetil Salisilik Asit Direncinin Araştırılması

### Investigation of Acetylsalicylic Acid Resistance in Patients with Acute Coronary Syndrome

Fatih Aksoy<sup>1</sup>, Hasan Aydın Baş<sup>1</sup>, Ali Bağcı<sup>2</sup>, Ercan Varol<sup>1</sup>, Ahmet Altınbaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

<sup>2</sup>Isparta Şehir Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Isparta, Türkiye.

#### Özet

**Amaç:** Akut koroner sendrom (AKS) ile başvuran ve/veya stent uygulanan hastalarda klopidogrel ve aspirin tedavisi günümüzde standart tedavidir. Bununla beraber klopidogrel tedavisine yanıtızsızlık olumsuz sonuçlarla ilişkili olması nedeni ile günümüzde önemli bir sorundur. Antitrombositler 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.

**Materyal-Metot:** Akut Koroner Sendrom tanısı ile klopidogrel ve aspirin kullanan 531 hasta çalışmaya alındı. Alınan kan örneklerinde MEA (multiple elektrod aggregometri) ile çalışıldı. Sonuçlar eğri altında kalan alan (AUC) cinsinden verildi. AUC>500 olması aspirin direnci olarak yorumlandı.

**Bulgular:** Toplamda 45 (%8,5) hastada ise aspirin direnci saptandı. Aspirin direnci için ise diyabet, hiperlipidemi, ürik asit düzeyi, LDL kolesterol düzeyi, non-HDL kolesterol düzeyi, kalsiyum düzeyi, trombosit sayısı, risk faktörü olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Bu çalışma; Diyabet, hiperlipidemi, LDL kolesterol düzeyi, non-HDL kolesterol düzeyi, kalsiyum düzeyi, trombosit sayısı, aspirin direncini ön görmeye kullanılabilecek bir parametre olduğunu gösterdi.

**Anahtar kelimeler:** Aspirin Direnci, Akut Koroner Sendrom, Risk Faktörleri.

#### Abstract

**Objective:** 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.

**Material-Method:** A total of 541 patients who had been on clopidogrel and aspirin therapy for the diagnosis of acute coronary syndrome were enrolled in this study. 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 500 for aspirin resistance, above which the patient is considered as aspirin resistant, was used.

**Results:** Among the 541 patients analyzed, 45 were found aspirin nonresponder (8.5%). Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, calcium levels, platelet levels, were predictive factor for aspirin resistance.

**Conclusions:** This study showed that diabetes mellitus, hyperlipidemia, calcium levels, platelet levels are associated with aspirin resistance especially in patients with ACS.

**Keywords:** Aspirin Resistance, Acute Coronary Syndrome, Risk Factors.

#### Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde en çok ölüme yol açan hastalık grubudur. Önümüzdeki yıllarda da durumun değişmesi beklenmemektedir. Koroner Arter Hastalığı (KAH) bu hastalıklar arasında en yaygın görüleni olup yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. KAH'ı klinikte sessiz iske mi, kararlı anjina pektoris, akut koroner sendrom, kalp yetersizliği ve ani ölüm olarak ortaya çıkmaktadır (1). Akut koroner sendrom (AKS), akut miyokart iskemisine bağlı gelişen klinik semptomların tümünü kapsamakta ve

ST segment elevasyonlu (STEMI) miyokart enfarktüsü, ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ve kararsız angina pektoris olmak üzere üç farklı klinik tabloda sınıflandırılmaktadır (1). Mevcut aterosklerotik plakların rüptürü veya erezyonu sonucu oluşan akut tromboz, trombosit agregasyonu ve distal embolizasyon ile koroner kan akımında ani ve kritik bir azalma olması en önemli patofizyolojik mekanizmadır (2).

Asetil salisilik asit yaklaşık 100 yıldır primer ve sekonder profilaksi amacı ile kardiyovasküler ve serebrovasküler

hastalıklarda kullanılmaktadır. Aspirin mide ve üst ince bağırsakta hızlı şekilde absorbe edilir. Non-enterik kaplı aspirinin oral biyoyararlanımı %40 ila %50 arasında değişirken, enterik kaplı tabletlerin, uzamış salınımlı ve mikrokapsüllü preparatların biyoyararlanımı ise belirgin şekilde düşüktür. Aspirinin plazma yarı ömrü 15-20 dakika arasındadır, ancak aspirinin siklooksijenaz (COX) enzimini irreversible inaktive etmesi nedeniyle etki trombosit ömrü olan yaklaşık 8 ila 10 gün arasında sürmektedir (3, 4). COX inhibisyon sonucu güçlü bir trombosit agregasyon mediyatörü ve vazokonstriktör madde olan tromboksan A2 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 gösterir iken yüksek dozlarda antienflamatuvar etki de gösterir (3). Yapılan randomize kontrollü çalışmalar göstermiştir ki; Aspirinin antitrombotik etki 50 ila 100 mg/gündür. 75 mg/gün dozunda akut miyokart enfarktüsü riskinde azalma sağlamış, kararsız ve kararlı angina pektoris hastalarında kardiyak mortaliteyi azaltmıştır (5-7). Aspirinin 75mg/gün dozunun altında ve 150mg/gün dozunun üstünde kullanımı göreceli olarak yararını azaltmaktadır. Bu nedenle optimal antitrombositler dozun 75-150 mg/gün olduğu düşünülmektedir (5). 2013 ESC kılavuzuna göre kararlı angina pektoris aspirin; özgül bir kontrendikasyon (aktif gastrointestinal kanama, aspirin alerjisi veya daha önceden aspirin intoleransı) bulunmayan hastalarda 75 mg/gün aspirin verilmesi önerilmektedir (8). 2011 Avrupa kardiyoloji derneği NSTEMI / Kararsız angina pektoris kılavuzunda ise başlangıç yüklem dozu 150-300 mg ve takiben 75-100 mg/gün idame doz önerilmektedir (1). CURRENT-OASIS çalışmasında düşük doz aspirin(75-100 mg/gün) ile yüksek doz aspirin (300-325 mg/gün) karşılaştırılmış klinik olarak iki doz arasında fark bulunmamış ancak düşük doz kullanımında daha az gastrointestinal kanama saptanmıştır (9). 2012 Avrupa kardiyoloji derneği STEMI kılavuzunda; düşük doz aspirinin yaşam boyu devam edilmesi, perkutan koroner girişim yapılan hastalara prasugrel, tikagrelor ve/veya klopidogrelin yanında ikinci antitrombositler tedavi olarak verilmesi önerilmektedir (10). Antitrombosit olarak önerilen dozlarda kullanılmasına rağmen tekrarlayan trombotik olayların görülmesi veya tekrarlaması, aspirin duyarsızlığı, yetersizliği, cevapsızlığı gibi terimleri akla getirmiştir. Bu terimlerin genel olarak ifade etmek için aspirin direnci terimi kullanılmıştır. 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. Yeterli süre ve dozda aspirin kullanıldığına emin olunan hasta grubunda arteriyel embolik olayların görülmesi "klinik aspirin direnci" olarak adlandırılmıştır. Ancak bu tanı hastanın olay geçirmesi sonrasında görülmekte ve olayın önlenmesi açısından tedbir alınmamaktadır. Uygun dozda aspirin tedavisi ile tromboksan üretimini baskılanamaması, aspirin tedavisi devam ederken trombosit fonksiyonlarına yönelik yapılan testlerde, yeterli antitrombosit etkinliğinin

gösterilememesi durumu ise "laboratuvar aspirin direnci" olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda esas olarak Isparta ve çevresindeki akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda aspirin direncini ortaya koymak amaçlanmıştır. Ayrıca direnç testlerinin her an kullanılması mümkün olmaması ve maliyeti artırması nedeni ile direnç gelişiminin öngörücüleri de araştırılarak klinik pratiğe kazandırılması amaçlanmıştır.

## Materyal-Metot

Çalışma 2012-2014 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji servisinde yürütülen "Isparta ve çevresinde aspirin ve klopidogrel direncinin araştırılması" adlı çalışmanın verileri kullanılmıştır. Koroner yoğun bakım ünitesine 2012 kasım ayı ve 2014 Nisan ayı arasında akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI, kararsız angina pektoris) ile yatırılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Klopidogrel ile ASA kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların arşiv dosyaları incelenerek ayrıntılı anamnezleri, fizik muayene bulguları, kan basınç değerleri, yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlıkları, hipertansiyon, serebrovasküler olay (SVO), Koroner kalp hastalığı (KKH), hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, enfeksiyon, malignite varlığı ve kullandıkları ilaçlar açısından incelendi ve kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı. Hastalara verilen klopidogrel ve ASA rejimi tespit edildi. Çalışma için hastalardan 10-12 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinden çalışılan glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, tam kan, değerleri tespit edildi. Ayrıca hastalara yapılmış olan ASA ve klopidogrel direnç ölçümleri kaydedildi.

Empedans yöntemi ile klopidogrel direncinin değerlendirilmesi : Kan örnekleri 30 dk'lık süreç içinde oda ısısında bekletildi. Hirudinli 300 mikrolitre tam kan oda ısısında 300 mikrolitre %0,9 salin ile sulandırılmıştır ve 180 sn inkübasyon süresi sonrası 20 microlitre ADP test reaktifi eklenerek test başlatıldı. Sonuçlar, 6 dk'lık süreç ölçüm süreci sonunda AUC cinsinden belirtildi. Platelet agregasyon için referans değerler laboratuvar tarafından belirlendi. Referans aralığı Aspirin direnci için ise 0 AUC ile 500 AUC arası tedavi bölgesi 500 AUC ile 1148 AUC arası ise Aspirin direnci olarak değerlendirildi (11, 12).

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

## Bulgular

Hastaların klinik özellikleri aspirin direnci olan ve olmayan hasta gruplarında değerlendirildi. Çalışmaya alınan hasta sayısı toplam 531 alındı. Aspirin direnci olan hastaların sayısı ise 74 (%13,5) olarak saptandı. Aspirin direnci olan

hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri açısından diyabet, hiperlipidemi ile anlamlı ilişki saptandı (Tablo 1). Biyokimyasal parametrelerden ürik asit düzeyi, LDL düzeyi, non HDL düzeyi ve serum kalsiyum değeri ile anlamlı ilişki bulundu (Tablo 1). Aspirin direnci olan grupta yaş ortalaması 59,8 iken aspirin direnci olmayan grupta yaş ortalaması 61,8 idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,254$ ). Kadın cinsiyette aspirin direnci daha fazlaydı. 113 bayan hastanın %13,3'ünde aspirin direnci saptanırken erkek cinsiyette bu oran %7,2 olarak saptandı ( $p=0,019$ ). Biyokimyasal parametrelere bakıldığında ise aspirin direnci olan hastalarda trombosit sayısı, LDL düzeyi, non HDL düzeyi, kalsiyum düzeyi anlamlı olarak yüksekti (Tablo1) (sırasıyla,  $p=0,03$ ;  $p=0,019$ ;  $p=0,02$ ;  $p=0,005$ ). Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (Tablo 1). Her iki grupta hastaneye başvuru ritmi açısından değerlendirildiğinde aspirin direnci olan grupta %11 oranında atriyal fibrilasyon saptanırken direnç olmayan grupta bu oran %2,9 olarak saptandı. İstatistiksel anlamlılık mevcuttu ( $p=0,020$ ). Koroner arter hastalığı yaygınlığı ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Aspirin direnci ile diğer biyokimyasal parametreler (beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, BUN, Creatinin, sodyum, potasyum, troponin, kreatinin kinaz, kreatinin kinaz myokardiyal bundle, AST ve ALT seviyeleri) arasında bir ilişki saptanmadı.

Aspirine direnci olan hastalarda ROC eğrisi oluşturularak cut off değerleri hesaplandı. Aspirine direnci olan hastalarda ürik asit için %60 sensitivite %62 spesifite ile 5,85 mg/dl, LDL değeri için %62 sensitivite %57 spesifite ile 112 mg/dl, nonHDL değeri için %62 sensitivite %62 spesivite ile 150 mg/dl cut off değerleri bulundu.

## Tartışma

Aspirin ve klopidogrel kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde halen hayati öneme sahip tedavi ajanlarıdır (1, 10, 13). Ancak bu iki ilacın kılavuzlarca önerilen dozlarda kullanımına rağmen tekrarlayan iskemik hadiseler görülebilmektedir. Bu durum bu iki ilaca karşı gelişebilecek direnci akla getirmektedir. Yapılan çalışmalarda aspirin ve klopidogrel karşı direnci olan hastaların tekrarlayan kardiyovasküler olay açısından yüksek riskli olduğunu ortaya konmuştur (14-17).

Çalışmamızda aspirin direnci %8,5 olarak saptandı. Kim ve ark. tarafından 2014 yılında 1045 hastanın değerlendirildiği çalışmada aspirin direnci %9,8; Liu ve ark 2013 yılında 246 hastayı değerlendirdiği çalışmada ise %9,3 bulunmuştur (18, 19). Çalışmamızda da bu sonuçlara benzer sonuçlar bulundu. Çalışmamızda kadın cinsiyette direncinin daha fazla olduğu 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 diğer grupta %20,2 idi. Benzer olarak Chen ve ark.nın yaptığı çalışmada kadın cinsiyette aspirin direnci daha yüksek bulunmuşlardır (%44,8 ve %19,7;  $p=0,007$ ) (15). Yaptığımız değerlendirmede yaş ile aspirin direnci arasında anlamlı farklılık saptamadık ( $p=0,254$ ). Aspirin Direnci olan grupta yaş ortalaması 59,8 iken direnç olmayan grupta 61,8 idi. Kim ve ark yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (18).

**Tablo 1.** Aspirin direnci olan ve olmayan hastaların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	Aspirin Direnci(+)	Aspirin Direnci (-)	P Değeri
Yaş (yıl)	59±11	61±11	0,254
Kadın Cinsiyet n,(%)	15 (%33,3)	98 (%20,2)	0,035
Diyabetes Mellitus n,(%)	25 (%55,6)	162 (%33,3)	0,005
Hipertansiyon n,(%)	27 (%60)	204 (%42)	0,27
Hiperlipidemi n,(%)	23 (%51,1)	144(%29,6)	0,04
Sigara n,(%)	17 (%37,8)	259 (%53,3)	0,060
Obezite n,(%)	17 (%37,8)	145 (%29,8)	0,310
Heredite n,(%)	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/m <sup>2</sup> )	26,9±3,5	26,4±3,2	0,334
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 (10 <sup>3</sup> /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
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
Başvuru Troponin T	0,350±0,491	0,478±1,1	0,577
Başvuru 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
Damar yaygınlığı	1,54±0,83	1,57±0,90	0,879
Tanı			P=0,874
STEME	23 (%8,2)	257 (%91,8)	
NSTEME	10 (%9,0)	101 (%91,0)	
KAP	12 (%8,6)	128 (%91,4)	

Çalışmamızda Diyabetik hastalarda aspirin direnci daha sık olduğu saptandı. Aspirin direnci olan hastaların %55,6'sı diyabetik iken bu oran aspirin direnci olmayanlarda %33,3'tü ( $p=0,005$ ). Yapılan çalışmalarda diyabetin aspirin direnci açısından bir risk faktörü olduğu çalışmamızdaki sonuçlarla benzer olarak gösterilmiştir (20, 21). Aspirinin diabetik hastalarda daha az etkili olduğu bilinmektedir (5). Bu durum, diyabette ortaya çıkan hiperglisemi, insülin aktivitesinde azalma insülin direnci, tabloya eklenen metabolik durumların trombosit fonksiyonlarında bozulmayı artırması, plateletlerde

artmış turnoverı, hücre içi kalsiyum artışı, oksidatif stres, artmış P-selektin ve glikoprotein ekspresyonu ile açıklanmıştır (20). Ayrıca artmış protein glikolizasyonu aspirinin hedef proteinleri asetilleme yeteneğini azaltmakta ve trombosit membranındaki lipit bozuklukları aspirinin etkinliğini azaltmaktadır (21). Diyabetes mellitustaki bozulmuş karbonhidrat ve lipit metabolizması hücre membran geçirgenliğini değiştirmekte membran yüzeyinde fiziko-kimyasal değişime neden olmaktadır. Bu durum proliferasyon, migrasyon ve fibrinolitik potansiyelin azalmasına neden olur. Genç trombositler diyabetik hastalarda daha sık görülmekle birlikte trombosit döngüsünde artış mevcuttur. Artan glukoz seviyesi ile birlikte aspirin COX enzimini asetillemesi ile COX enziminin glikozillenmesi yarışmaktadır. Glikozillenmiş COX enzime aspirin etkisi azalmaktadır. Tüm bu mekanizmalar diyabetes mellitusta aspirin direncine katkıda bulunmaktadır (20). Diyabetik hastalarda görülen bu durum yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir (13). 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 oranında 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 ( $p=0,013$ ) (18). Birçok çalışmada LDL kolesterol düzeyi ile aspirin direnci arasında ilişki gösterilmiştir (22, 23). Çalışmamızda ayrıca LDL ve non HDL değerleri ROC eğrisi kullanılarak analiz edilerek cut off değerleri oluşturulmuştur. LDL değeri için %62 sensitivite %57 spesifite ile 112 mg/dl, nonHDL değeri için % 62 sensitivite %62 spesifite ile 150 mg/dl cut off değerleri bulundu.

Trombosit sayısı açısından bakıldığında ise aspirin direnci olan grupta trombosit sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu (260 000 ve 227 000;  $p=0,03$ ). Aksu ve ark.ı NSTEMI hastalarının alındığı çalışmada aspirin direnci ile trombosit sayısı arasında şu ilişkiyi saptamışlardır. Hastaların aspirin direnci olup olmaması ve ortalama trombosit hacminin (OTH) 8,4 fL'nin altında ve üstünde olmasına göre dört gruba ayrılmış OTH'nin 8,4fL'nin üzerinde olan iki grup arasında aspirin direnci olduğunu göstermişlerdir (24).

Yine çalışmamızda kalsiyum seviyesi aspirin direnci olan

ve olmayan gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (8,8 mg/dl ve 8,4 mg/dl;  $p=0,005$ ). Ancak kalsiyum seviyesi ile ilişki olarak literatürde yapılan çalışmaya rastlanmadı. Hücre içi kalsiyum trombosit aktivasyonunda rol oynadığı bilinmektedir, plazma membranındaki kalsiyum pompası trombosit içerisine plazmadan kalsiyum pompalamaktadır, kalsiyum miktarı ise intraselüler kalsiyum düzeyine göre ayarlanmaktadır. Hücre içi kalsiyum miktarının artışı ise apoptoza neden olmakta ve hücre fonksiyonlarının azalması ile sonuçlanmaktadır (25). Hücre dışı kalsiyum seviyelerinin ise trombosit fonksiyonuna etkisi ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu durumun intraselüler kalsiyum miktarındaki artışa ve trombosit ömrünün kısalmasına, agregasyonda azalmaya neden olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür.

## 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 şema henüz bulunmamaktadır. Direnç gelişimi düşünülerek ilaçların dozlarının artırılması tavsiye edilmiştir. Fakat bu durumda kanamaya bağlı komplikasyonların da artabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle direnç gelişebilecek hastaların önceden ön görülmesi ve bu hastalarda doz artımı, farklı ilaç eklenmesi veya ilacın değiştirilmesi daha faydalı olacaktır. Yaptığımız çalışmada aspirin direnci için ön gördürücü faktörleri araştırdık. Aspirin direnci için diyabet, hiperlipidemi, ürik asit düzeyi, LDL kolesterol düzeyi, non-HDL kolesterol düzeyi, kalsiyum düzeyi, trombosit sayısı, risk faktörü olarak tespit edildi.

## Kaynaklar

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011; 32(23): 2999-3054.
2. 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. 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-233.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Task Force on the management of ST-segment elevation, 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.
11. Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010; 8(2): 250-6.
12. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schomig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(10): 849-56.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Barsky AA, Arora RR. Clopidogrel resistance: myth or reality? *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2006; 11(1): 47-53.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Ferreira JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2010; 7(4): 251-9.
21. Friend M, Vucenic I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *Bmj*. 2003; 326(7380): 82-3.
22. Akoglu H, Agbaht K, Piskinpaşa 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.