

T.C
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANTİTROMBOSİTİK TEDAVİ ALAN KORONER ARTER
HASTALARINDA DİRENÇ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr.Gizem TÜRKEİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan TIKIZ

MANİSA 2017

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Kardiyoloji eğitimim sırasında bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ali Rıza Bilge başta olmak üzere, Prof. Dr. Hakan Tıkız, Prof. Dr. Uğur Kemal Tezcan, Doç. Dr. Özgür Bayturan'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma süresince bana her konuda yardımcı olan değerli hocalarım Prof.Dr. Hakan Tıkız ve Prof.Dr. Fatma Taneli 'ye bu süreçte ki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmış olduğum tüm doktor arkadaşlarıma, kardiyoloji a.b.d sorumlu hemşiresi sayın Ferya Karadağ Yalçın başta olmak üzere tüm kardiyoloji servis, yoğun bakım, poliklinik ve anjiyografi çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayat boyu vermiş oldukları destekleriyle günlere gelmem de çok büyük emekleri olan anne ve babama, her süreçte yanımda olan canım kardeşlerim Yağmur ve Damla'ya, küçük teyzem ve aynı zamanda meslektaşım olan Elvan Seher Taşöz'e, bu süreçte desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, yanında kendimi her daim mutlu hissettiğim özel insan Osman Tan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem Türkel

Manisa-2017

İÇİNDEKİLER:

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER:.....	II
ŞEKİLLER LİSTESİ:	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR:.....	VI
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
1. Koroner Arter Hastalığı ve Önemi.....	4
2. Ateroskleroz	5
2.1. Patogenez	5
2.2. Trombositler	7
2.2.1 Adezyon.....	8
2.2.2 Aktivasyon / sekresyon	8
2.2.3 Agregasyon.....	9
2.2.4 Koagülasyon sistemi aktivasyonu.....	9
3. Antitrombotik ilaçlar	11
3.1 Aspirin.....	11
3.2 ADP Reseptör Antagonistleri	13
Thienopiridinler:	15
3.2.1 Tiklopidin.....	15
3.2.2 Klopidoğrel	17
3.2.3 Prasugrel	19
Nonthienopiridinler	22
3.2.4 Tikagrelor	22
3.2.5 Kangrelor:.....	25
4. Koroner Arter Hastalarında Antitrombotik ilaç kullanımı:	28
4.1 Perkutan Koroner Girişimlerde Antitrombotik İlaç Kullanımı	29
4.2 Aterotrombotik Hastalıklarda Antitrombotik İlaç Kullanımı	32
5. Antitrombotik ilaçların Cevap Değişkenliği ve Direnci	37
5.1 Klopidoğrel direnci mekanizmaları	39
5.1.1 İlaç tedavisine uyumsuzluk:	39
5.1.2 İlaç etkileşimi:.....	40
5.1.3 Genetik	42
5.1.4 Sigara.....	43
5.1.5 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	43

5.1.6 Diyabetes Mellitus.....	44
5.2 Klopidoğrel direncinin klinik sonuçları.....	45
5.3 Aspirin Direncini Etkileyen Faktörler:	47
6. Antitrombotik ilaç izleminde laboratuvar	48
6.1 Trombosit Fonksiyon Testleri	49
6.1.1 Trombositten zengin plazmada ışık transmisyon agregometri (LTA):.....	49
6.1.2 Multiplate Sistemi	51
6.1.3 Platelet Function Analyser (PFA-100).....	54
6.1.4 Verify Now sistemi	55
6.1.5 VASP testi	57
III. GEREÇ VE YÖNTEM	58
IV. BULGULAR.....	62
V.TARTIŞMA	75
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER:.....	81
VII. ÖZET:.....	83
VIII. SUMMARY.....	85
IX. EKLER	88
X. KAYNAKÇA:.....	96

ŞEKİLLER LİSTESİ:

Şekil 1: Koagülasyon kaskadının şematik gösterimi	10
Şekil 2: Üç farklı ADP reseptörü:P2X1,P2Y1 ve P2Y12 etki mekanizmaları (kaynak: New England Journal Medicine).....	14
ŞEKİL 3: Tiklopidinin moleküler yapısı	17
ŞEKİL 4. Klopidoğrel in aktif metabolitine dönüşüm şeması	19
Şekil 5: Işık transmisyon agregometrisi (LTA).....	51
ŞEKİL 6: “Multiplate” analizörü ve çalışma prensibi.	53
ŞEKİL 7: PFA-100 analizörü	55
Şekil 8: “VerifyNow” analizörü ve çalışma prensibi.	56
Şekil 9: Çalışmamızda ki antriombositik ilaçların yanıt oranları	68
Şekil 10: Antitrombotik tedavi olarak tek başına ASA kullanımı ile ASA+P2Y12 inhibitörlerinin (klopidoğrel, prasugrel, tikagrelor) beraber kullanımının ASA tedavisine yanıt oranları	70

TABLÖLER LİSTESİ

<i>Tablo 1: P2Y12 ÇALIŞMALARI.....</i>	<i>27</i>
<i>Tablo 2: Olası Klopidoğrel Direnç Mekanizmaları</i>	<i>45</i>
<i>Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların demografik, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandığı ilaçlar ile birlikteliği açısından dağılımları</i>	<i>63</i>
<i>Tablo 4 : Antitrombotik ajanların duyarlılık testi sonuçları.....</i>	<i>67</i>
<i>Tablo 5: Antitrombotik ilaçların duyarlılık ve yanıt azlığı oranları.....</i>	<i>68</i>
<i>Tablo 6: Antitrombotik tedavi olarak tek başına ASA kullanımı ile ASA+P2Y12 inhibitörlerinin (klopidoğrel, prasugrel, prasugrel) beraber kullanımının ASA tedavisine yanıt oranları</i>	<i>70</i>
<i>Tablo7: ASA yanıtının diğer değişkenlerle ilişkisi.....</i>	<i>71</i>
<i>Tablo 8: Klopidoğrele yanıtın diğer değişkenlerle ilişkisi</i>	<i>72</i>
<i>Tablo 9: Prasugrele yanıtın diğer değişkenlerle ilişkisi.....</i>	<i>73</i>
<i>Tablo 10: Tikagrelora yanıtın diğer değişkenlerle ilişkisi</i>	<i>74</i>

KISALTMALAR:

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association

ACE-I: Anjiotensin Converting Enzim Inhibitörü

ADP: adenozin di fosfat

AKS: Akut koroner sendrom

ALBION: Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis

AMI: Akut Miyokard Infarktüsü

ARU: Aspirin Reaction Units

ARYMDA-2: Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty

ASA: Asetilsalisilikasit

ATP: Adenozin Tri Fosfat

AUC: Area Under the Curve

BASKET: Basket Stent Kosten Effektivitats Trial

CABG: Koroner Anjiyoplasti Bypass greftleme

CAPRA: CAPRIE Actual Practice Rates Analysis

CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events

CHAMPION-PLATFORM: Clopidogrel vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PLATFORM

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

CLASSICS: Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study

COX: Siklooksigenaz

CRCL: Kreatinin klirensi

CREDO: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

CURE: Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Reikurren Events

CURRENT OASIS 7: Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS)

CURRENT-PCI: Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events- Percutaneous Coronary Intervention

CT: Closure time

EMA: European Medicines Agency

ESC: European Society of Cardiology

FANTASTIC: Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine

FDA: Food and Drug Administration

GIS: Gastrointestinal sistem

Glp: Glikoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

ISAR CHOICE: Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect

KAH: Koroner arter hastalığı

KAG: Koroner angiografi

KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LTA: Light Transmission Aggregometry

MEA: Multiple Electrode Aggregometry

MI: Miyokard infarktüsü

NSTEMI: ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü

OCLA: Omeprazole CLOpidogrel Aspirin

PAF: Plazminojen aktive edici faktör

PCI: Percutaneous Coronary Intervention

PCI-CLARITY: PCI- Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy

PCI-CURE: Percutaneous Coronary Intervention - Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events

PDGF: Platelet derived growth factor

PFA-100: Platelet Function Analyser

PG: Prostaglandin

PKG: Perkütan koroner girişim

PLATO: Platelet Inhibition and Clinical Outcomes

PPI: Proton pompa inhibitörü

PRONTO: Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence
PRU: P2y12 Reaction Units
SAP: Kararlı angina pectoris
STEMI: ST yükselmeli Miyokard infarktüsü
TARGET: Do Tirofiban And ReoPro Give similar Efficacy outcomes Trial
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri
TG: Trigliserid
TGF: Transforming growth factor
TIA: Transiyent iskemik atak
TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction
TRAP: Thrombin reseptör active edici peptid
TRITON TIMI 38: Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by
optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial
Infarction 38
TXA2: Tomboksan A2
UAP: Unstable angina pectoris
VASP: Vasodilator stimulated fosfoprotein
VKI: Vücut kitle indeksi
VWF: Von willebrand faktör

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), sanayileşmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Halen tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır. Hastalığın etyolojisinde sıklıkla ateroskleroz rol oynamaktadır. Ateroskleroz; progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalardaki artmış olan ani kardiyak ölüm ve ciddi aritmiler kardiyovasküler riskin en önemli belirleyicileridir (1).

Ciddi vasküler olayların (non-fatal miyokard infarktüsü, non-fatal inme ve vasküler ölüm) patofizyolojisinde, aterosklerotik zeminde gelişen arteriyel trombüslerin olduğu ve arteriyel trombüs oluşumunda da trombositlerin önemli bir role sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir (2). Kardiyovasküler hastalıklarda primer ve sekonder koruma amacıyla uygulanan antitrombotik tedavinin, vasküler olayları anlamlı bir şekilde azalttığı birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir (3).

Trombositler hemostazda ve trombozda merkezi role sahip kan hücreleridir. Vasküler endotelin hasarı ile ortaya çıkan subendotelyal doku ve von Willebrand Faktör, trombositlerin hasar bölgesine toplanmasını sağlar. Kollajen, ADP, epinefrin, trombin, tromboksan A2 (TxA2), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve serotonin gibi uyarıcı ajanların etkisiyle şekil değiştiren ve granül içerikleri ile sentezledikleri TxA2 ve PAF gibi maddeleri salgılayan trombositler agregatlar oluştururlar (2). Uyarıcı ajanların trombositler üzerindeki reseptörleri, çoğunlukla G protein bağlantılı reseptör ailesindendir. Reseptörlerin özgüllüğüne bağlı olarak G proteinlerin farklı alt tipleri uyarılır ve farklı hücre içi yolaklar üzerinden trombosit aktive olur (4). Trombosit aktivasyonu farklı uyarıcı ajanlar, farklı reseptörler ve farklı hücre içi yolaklar üzerinden çok yönlü olmasına rağmen, klinikte en çok kullanılan antitrombotik ilaç olan aspirin, yalnızca TxA2 sentezini bloke eder. Diğer bir antitrombotik ilaç grubu olan tienopiridinler (tiklopidin ve klopidoğrel) ADP reseptörlerinden (P2Y1 ve P2Y12) yalnızca birinin (P2Y12) antagonistidirler (5). Antitrombotik ilaçların hücre düzeyinde oldukça spesifik etkilerine rağmen klinik yararları tartışılmaz. Antithrombotic Trialists' Collaboration,

son çalışmasında, tıkayıcı vasküler olay sıklığının arttığı hastalıklarda antitrombotik tedavi ile ciddi vasküler olay sıklığının % 25 azaldığını ortaya koymuştur (3). İki farklı antitrombotik ilacın birlikte kullanılmasının da, farklı aktivasyon mekanizmalarını bloke ederek sinerjistik etkileşim gösterdiği bilinmektedir (6).

İkili antitrombotik tedaviye rağmen bazı hastalarda kardiyovasküler iskemik olaylar tekrarlamaktadır (7). Bu durum pek çok hastanın genel olarak yeterli çoklu tedavi almasına rağmen tedavi yetersizliği olarak tanımlanmıştır. Aspirin ve klopidoğrele karşı antitrombotik yanıt yaygın hasta gruplarında farklı trombosit fonksiyon testleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde değişkenlik göstermektedir (7).

Akut koroner sendromlarda (AKS) ve perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda tedavinin temelini ikili antitrombotik tedavi oluşturmaktadır. CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) ve CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) alışmalarından sonra ikinci kuşak bir tienopiridin olan klopidoğrel ile aspirinin kombinasyonu ESC ve ACC/AHA kılavuzlarında standart tedavi olarak yer almıştır. Ancak ikili antitrombotik tedaviye rağmen bu hasta gruplarında tekrarlayan iskemik olaylar sıktır. Bu olayların en ciddi sonuçlar doğurana da kuşkusuz stent trombozudur.

Kardiyovasküler hastalarda antitrombotik ilaçların vasküler olayları azalttığı, bazı hastalarda ise antitrombotik tedaviye rağmen vasküler olay yaşayan hastaların olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada antitrombotik tedaviye yanıtın tüm hastalarda benzer olmadığı, uygun tedavi dozlarında kullanılmalarına rağmen trombotik veya embolik vasküler olay yaşayan hastaların olduğu bildirilmektedir. Gerek klinik olarak, gerekse trombositlerin değerlendirildiği laboratuvar yöntemleriyle ortaya konan bu durum aspirin direnci veya klopidoğrel direnci olarak tanımlanmaktadır (8).

Antitrombotik ilaçlara yanıtta değişkenlik antitrombotik ilaç rezistansı ya da antitrombotik ilaçların trombosit agregasyonunu önlemedeki yetersizliği, kardiyovasküler tedavide önemli sorunlardan birini

oluşturmaktadır. Yanıt değişkenliği trombosit fonksiyon testleri kullanılarak aspirin ya da klopidoğrelin bireyler arasında farklı etkinliğini tanımlar. Aspirin ya da klopidoğrel tedavi yanıtı azlığı bir klinik gözlemdir ve klinik aterotrombotik iskemik olayları engellemede yetersizlik olarak tanımlanır (7).

Laboratuvar yöntemleriyle aspirin veya klopidoğrel direnci saptanan hastaların uzun dönem takipleri sonucunda da, ilaç direncinin artmış vasküler olay sıklığı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (9). Alternatif antitrombotik ilaçların varlığı ve kombine ilaç kullanımının sinerjistik etkileşimi nedeniyle teoride önlenebilir bir durum gibi düşünülebilecek antitrombotik ilaç direncinin laboratuvar yöntemleriyle net olarak tanımlanabilmesi önemli konulardan biridir.

Pek çok çalışma farklı trombosit fonksiyon testleri kullanarak aspirin yanıt azlığı için % 5,5-42,5 (10), klopidoğrel yanıt azlığı için %16,8 -%21 oranında tahmini prevalans belirtmiştir (11-12). Yapılan bir araştırmada klopidoğrel ile tedavi edilen hastaların %4-30'unda yeterli antitrombositik yanıt oluşmamıştır (13). Yeni bir metaanalizde ise klopidoğrel az yanıtı %21 oranında saptanmış (12), %6 hastada aspirin ve klopidoğrel yanıtı azlığı beraber saptanmıştır (14). Ancak aspirin ve klopidoğrel direnci ile ilgili yapılan birçok çalışma olmasına rağmen klopidoğrel ile aynı reseptörü kullanan ve günümüzde akut koroner sendrom tedavisinde kılavuzlarda class I endikasyon ile yerini almış olan prasugrel ve tikagrelor direnci ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız da koroner arter hastalığı tanısı almış, kullandığı ilaçlar arasında asetilsalisilikasit, klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor bulunan hastalarda Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü ile ilaç direnci bakılması ve direnç gelişim sıklığının belirlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca direnç gelişim sıklığının kardiyovasküler risk faktörleri, cinsiyet ve kullandığı ilaçlarla ilişkisinin araştırılması hedeflenmektedir. Ancak aspirin ve klopidoğrel direnci ile ilgili yapılan birçok çalışma olmasına rağmen klopidoğrel ile aynı reseptörü kullanan ve günümüzde AKS tedavisinde kılavuzlarda class I endikasyon ile yerini almış olan tikagrelor ve prasugrel direnci ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

1.Koroner Arter Hastalığı ve Önemi

Ateroskleroz, arterlerde “aterom” veya “plak” olarak ifade edilen yapısal bozukluklara (lezyonlara) neden olan kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Son yıllarda dünyada olduğu gibi ülkemizde de mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir. Yaygın olarak “damar sertleşmesi” olarak adlandırılan arteriyosklerozun bir türüdür. Periferik damar, serebrovasküler, kardiyovasküler hastalıkların ve özellikle koroner arter hastalığı (KAH)’nın altında yatan patoloji aterosklerozdur.

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arter kan akımının genellikle ateromatöz bir plakla daralması veya tıkanması gibi miyokardın beslenmesini bozan çeşitli faktörlerin oluşturduğu hastalık olarak adlandırılabilir. Koroner arter hastalığı mortalite ve morbidite oranları düşünüldüğünde Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere tüm endüstrileşmiş ülkelerde tek başına en önemli hastalıktır. Bu hastalık tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri) araştırması verilerine göre 2009 yılı itibariyle yaklaşık üç milyon KAH hastası bulunmaktadır (1).

2.Ateroskleroz

2.1. Patogenez

Ateroskleroz kanda dolaşan başta LDL kolesterol olmak üzere, lipoprotein parçacıklarının sağlam ve/veya disfonksiyone vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside LDL kolesterolün tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin salgılanmasıyla başlayan monosit-makrofaj, T lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast vb. hücrelerin rol aldığı kronik inflamatuvar, fibroproliferatif bir damar hastalığıdır. Koroner arter hastalığı iki farklı süreci içerir. Birinci süreç sabit ve çok az tersine çevirilebilir olan, yıllar içinde damar lümeninin aşamalı olarak daralmasına neden olan aterosklerozdur. İkinci süreç ise; dinamik ve potansiyel olarak geri çevrilebilir olan ve yavaş ilerlemeye ani ve beklenmedik şekilde nokta koyarak hızlı tam ve ya kısmi koroner tıkanmaya yol açan trombozdur. Koroner arter hastalığında esas olay koroner plaklar ve takibinde gelişen aterotrombozdur. Böylece, belirti veren koroner lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun karışımını değişik oranlarda içerir. Bu karışımın kesin yapısı hastada bilinmediği için, aterotromboz terimi sık kullanılır. Genellikle kronik kararlı anjinden sorumlu lezyonlarda ateroskleroz baskınken, akut koroner sendromdan sorumlu lezyonların kritik bileşenini tromboz oluşturur. Aterosklerozun yol açtığı klinik sonuçlar iyi bilinmektedir, bunları koroner arter hastalığı, inme ve periferik vasküler hastalıklar oluşturur (15). Aterosklerozda ki başlangıç lezyon intima tabakasıdır ve çocukluk döneminde yağlı çizgilenmeler olarak başlamaktadır. Artan yaş ile birlikte aterosklerozun ilerlemiş lezyonlarına daha sık rastlanmaktadır (16).

Yağlı Çizgiler:

Aterosklerozun ilk fazında histoloji olarak intimada ki fokal kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste artış mevcuttur. Hematopoetik kök hücrelerinde türediği düşünülen düz kas hücreleri intima tabakasına göç eder ve orada çoğalırlar (17). Bunu intraselüler ya da

ekstrasellüler lipid depozitlerinin birikerek yağlı çizgilenmeler oluşturması izler. Küçük bir dermatan sülfat proteoglikanolan biglikan, aterosklerotik koroner arter segmentlerinin intima tabakalarında saptanmaktadır ve apolipoprotein E, VLDL kalıntıları, LDL ve HDL gibi lipoproteinlere bağlanarak onları bu bölgede hapsetmektedir (18).

Fibröz Plak:

İlk oluşum okside LDL'yi fagosit ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun eklenmesiyle fibröz plak oluşur. Fibröz plak yağlı çizgilerdeki artan sayıda lipid yüklü düz kas hücrelerinin oluşturduğu konnektif doku birikimiyle oluşmaktadır. Plağın fibröz başlığının hacminin tüm plak oranı ve kalınlığı klinik durumu belirleyen en önemli etmendir. Lümene doğru büyüme kritik düzeyi aşarsa klinik belirti ve ya bulgu verir.

İlerlemiş Lezyonlar:

Daha ileri lezyonlar lümeden ve media tabakasından revaskülerize olurlar ve çoğu zaman kalsifiye olabilen nekrotik lipidden zengin çekirdek içerirler. Endotelde hasar plak üzerine pıhtı oturursa lümeni kısmi ve ya tam tıkar. Trombüs ve ya hemoraji ile birlikte komplike lezyondan bahsedilir. Hasar onarımı ve duvara oturan trombüsün organize olması plağın boyutu büyür ve lümeni tıkar.

Endotel Disfonksiyonu

Dislipidemi ile tetiklenen endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlangıç basamağıdır. Aterojenik uyarılar endotel yapı ve fonksiyonunda adaptasyonla ilgisi olmayan, plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, kan lökositlerine adhezyon kapasitesinin artması, protrombotik ve antitrombotik faktörler, büyüme uyarıları ve inhibitörleri, vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında lokal dengesizlikler gibi değişikliklere yol açabilirler. Topluca endotel disfonksiyonu olarak adlandırılan bu olaylar aterosklerozun başlama,

ilerleme ve klinik olarak komplike olmasında oldukça önemlidir. Vasküler endotel bir takım vazodilatatör maddelerin sentez yeridir. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda vazodilatatör sentezinde bozulmanın yanında prokoagülan ve vazokonstriktör madde salınımında da artış olur (19).

Plak rüptürü ya da yüzeyel erozyon kan akımını trombojenik uyarıya maruz bırakır. Yüzeyel erozyon ya da fibröz plak yırtılması trombosit adezyonuna neden olur. Trombositler kollajene ve VWF (Von Willebrand faktör) ile endotel duvarına bağlanarak tek katmalı trombosit pıhtı formasyonunu oluşturur. Hasarlı arteriyel yüzeyde ki trombositler fosfolipidlerin ve dokudaki koagulasyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon ve amplifikasyon ek trombositlerin hızla bağlanmasını ve pıhtının oluşmasını uyarır. Bu süreçte GlpIb/IIla reseptörleri ve fibrinojende rol alırlar. Eritrosit ve trombinin dahil olması sonucu tam trombosit tıkaçı oluşur. Bu oklüzyon süreci dinamik olabilir, total ya da totale yakın tıkanma siklusları trombosit tıkaçların distale embolizasyonu ve plak rüptür bölgesindeki trombositlerin yeniden şekillenmesi ile olmaktadır. Bu dinamik süreç klinik olarak ventriküler aritmi ya da akut dolaşım yetmezliğine bağlı ani ölüm, göğüs ağrısı ve klasik ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), ST yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ya da kararsız angina pectoris (UAP) şeklinde yansıyabilir (20).

Sonuç olarak koroner arter hastalığında plak rüptürü sonucu gelişen aterotrombozda endotelial faktörler, koagulasyon faktörleri ve trombositler köşe taşını oluşturmaktadır.

2.2.Trombositler

Trombositler kan dolaşımındaki çekirdeksiz ve şekilsiz elemanlardır. Kemik iliğinde ki trombopoetin ile regüle edilen megakaryositlerden köken alırlar. Ortalama ömürleri 7-10 gündür (21). Hasarlanan endotelin tamiri için hemostatik mekanizmaları başlatmaktan sorumludur. Trombositlerin bağlanma, aktivasyon - sekresyon, agregasyon ve koagulasyon faktörleri ile etkileşme olmak üzere başlıca dört görevi vardır.

2.2.1 Adezyon

Vasküler hasar endotelin antitrombositer özelliklerini bozar ve gizli trombojenik subendotelyal yapıların (kollajen vb.) kan akımına maruz kalmasına neden olur.

Dolaşımdaki trombositler vasküler hasar bölgesinde toplanırlar ve hasarlı alana bağlanırlar. Adezyon, hasarlı vasküler alanda tek tabakalı trombosit formasyonu sonucu oluşur. Adezyon başlıca multimerik moleküler yapıda 500-10.000 kDa arasında değişen kitleye sahip bir protein olan von Willebrand faktör (vWF) ile sağlanır. Trombosit yüzeyindeki vWF reseptörü glikoprotein Ib (Gp Ib)'dir, bu trombosit membranındaki Gp Ib-X-V kompleksinin bir parçasıdır (22). Ayrıca trombosit yüzeyindeki alfa2-beta2, integrin (glp Ia/IIa) ve immunglobulin ailesinden olan Gp VI gibi kollajen reseptörlerinin subendotelyal kollajene direkt bağlanması ile de oluşur (23). Gp Ib ve Gp VI'dan gelen sinyallerin hücre içine yayılımı trombosit aktivasyonuna da neden olur.

2.2.2 Aktivasyon / sekresyon

Adhere olan trombositler aktive hale gelir. Aktivasyon, trombosit membranındaki reseptörlere çeşitli agonistlerin bağlanmasıyla intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu ve trombosit aktive edici intrasellüler sinyallerin geçmesi sonucu oluşur. Bu trombosit uyaranları; dolaşımdaki humoral mediyatörler (epinefrin, trombin, vb), aktive hücreden salınan adenosin di fosfat (ADP), serotonin gibi mediyatörler ve damar duvarındaki ekstrasellüler matrix elemanlarıdır (24).

Aktive trombositler sekresyon fonksiyonuna geçerler ve sitoplasmik granüllerindeki paketlenmiş içeriklerini salgırlar. ADP, ATP (Adenosin trifosfat) ve serotonin dense granüllerden soluble adeziv protein (fibrinojen, vWF, trombospondin, fibronektin), büyüme faktörleri (PDGF-platelet derived growth factor, TGF-alfa- transforming growth factor, TGF-beta) ve alfa granüllerden prokoagulanlar sentezlenir. Aktive trombositler güçlü trombosit

aktivatörü ve vazokonstriktör olan tromboxane A₂ (TxA₂) sentezler. TxA₂ trombositlerdeki araşidonik asit metabolizmasında major siklooksijenaz ürünüdür. Aspirin bu siklooksijenazı inhibe ederek TxA₂ sentezini bloke eder (25).

2.2.3 Agregasyon

Trombositlerde aktivasyon ve sekresyon sonrası agregasyon oluşur. Agregasyon sırasında dolaşımdaki diğer trombositler hasarlı endotel bölgesine gelirler ve trombosit tıkaç formasyonunu oluştururlar. Koagulasyon kaskadı sonucu oluşan fibrin trombosit pıhtısının bağlanmasına ve stabilize olmasına neden olur. Arter gibi 'shear stres'in yüksek olduğu yerlerde vWF fibrinojen yerine agregasyonda ligand rolünü üstlenir. Fibrinojen ya da vWF trombosit membranındaki spesifik Gp IIb/IIIa reseptörüne bağlanır (24). Aktive trombositlerdeki fonksiyone Gp IIb/IIIa reseptörü aynı fibrinojen molekülüne bağlanır ve iki trombosit arasında köprü oluşturur.

2.2.4 Koagulasyon sistemi aktivasyonu

Trombosit pıhtı formasyonu oluşuktan sonra plazma koagulasyon kaskadı da aktive olur. Koagulasyonda ekstrensek ve intrinsek yollar aktive olur ve bu iki yol trombin aktivasyonu ile birleşir (şekil 1).

Ekstrensek ya da doku faktör yolu faktör VII'in aktiflenmesi ile başlar. İnaktif olan faktör VII aktif olan faktör VIIa'a (serin proteaz) dönüşür. Doku faktör-faktör VIIa kompleksi faktör X'u aktive ederek faktör Xa oluşmasına neden olur. Aynı zamanda bu kompleks intrinsek yoldaki faktör IX'un aktivasyonuna katkıda bulunur (26).

İntrinsek yol, yüzey teması ile (kollajen, trombosit, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen) faktör XII'in otoaktivasyonuna neden olur ve faktör XIIa oluşur (27). Aktif olan faktör XIIa, faktör XI'i faktör XIa'ya, aktif form olan faktör XIa da faktör IX'u aktif olan faktör IXa'a dönüştürür. Faktör IXa inaktif olan faktör X'u aktif olan faktör Xa'ya dönüştürür. Bu esnada

kofaktör olarak faktör VIII'a gerekmektedir. Faktör VIIIa trombin indüklediği sınırlı proteoliz ile faktör VIII'den oluşur.

Faktör X aktivasyonu ekstrinsek ve intrinsek yolların birleşmesine neden olur ve ortak yol aktivasyonu başlar. Aktive olan faktör Xa, faktör Va kofaktörlüğünde protrombinin (faktör II) trombine (faktör IIa) dönüşmesine neden olur. Kofaktör olan Faktör Va, Faktör V'in trombin ile indüklenmesi sonucu oluşur (26). Trombin multifonksiyonel bir enzimdir. Ancak esas rolü soluble olan plazma fibrinojenini insoluble olan fibrine dönüştürmektir (28). Trombin ayrıca fibrin stabilize edici faktör olan faktör XIII'ü aktive ederek faktör XIIIa oluşumuna neden olur. Faktör XIIIa da pıhtının stabilize olmasını sağlar.

Pıhtılaşma sistemi aktive olduktan sonra tüm damar sistemindeki kanın pıhtılaşmasını engellemek için bu olayın damarın hasarlı olduğu bölgede sınırlı kalması gerekir. Pıhtılaşma antitrombin III (trombin ve diğer serin proteazları inaktive eder), protein C ve protein S (kofaktör Va ve VIIIa inaktive eder), plazminojen-plazmin sistemi (fibrini parçalar, fibrin polimerizasyonunu durdurur) ile kontrol altında tutulur (29).



Şekil 1: Koagulasyon kaskadının şematik gösterimi

3. Antitrombotik ilaçlar

Kanın pıhtılaşmasını engelleyen ya da oluşan pıhtıyı eriten ilaçlar antitrombotik ilaçlar olarak adlandırılır. Etki profilleri yönünden, i. pıhtılaşma mekanizmalarını inhibe eden (antikoagülanlar), ii. trombosit adezyon ve/veya agregasyonunu engelleyen (antitrombotikler), iii. trombusu eriten (fibrinolitikler, trombolitikler) ilaçlar olmak üzere üç grupta toplanırlar. Pıhtılaşma; hemostaz sırasında damar dışında, tromboz olayında ise damar içinde oluşur. Yaşamsal, fizyolojik bir olay olan hemostaz, zedelenmiş ya da kesilmiş damardan kanamanın durmasıdır. Tromboz ise hemostaza benzer mekanizmalarla oluşan damar içi pıhtı (trombus) oluşumudur; istenmeyen ve patolojik bir durumdur. Antitrombotik ilaçlar esas olarak tromboz ve onun neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Ancak benzer mekanizmalarla oluşan fizyolojik hemostazı da engelleyerek istenmeyen etkilere yol açabilirler.

3.1 Aspirin

Aspirin (asetilsalisilik asit) tromboksan A₂ oluşumunu engelleyip trombositlerin fonksiyonlarını kalıcı biçimde inhibe eden siklooksijenazları (COX-1) hedeflemektedir.

Aspirin, trombositlerde klinik açıdan kanama zamanının uzaması ile saptanabilen uzun süreli bir işlevsel kusur oluşturur. Bu durum tümüyle değilse de esasen trombositlerin arachidonat metabolizmasındaki kilit bir enzimin aspirin tarafından kalıcı olarak inaktive edilmesine bağlı gibi görünmektedir (şekil 3). Prostaglandin (PG) H-sentaz adındaki bu enzim, TXA₂'nin öncüsü olan PHG₂'nin yapımından sorumludur. İnsanlardaki trombositlerde, TXA₂ çeşitli trombosit agonistlerine (örn; kollajen, adenosin difosfat [ADP], trombosit aktive edici faktör, trombin) yanıt olarak, kendisinin sentezlenmesi ve salınmasına yol açarak, aktivasyon sinyalini

kuvvetlendirecek bir mekanizma sağlar ve bunun sonucunda, geri dönüşlü olmayan agregasyon işlemini indükler.(30)

Aspirin, trombosit PHG-sentaz enziminin polipeptit zincirinde, 529 pozisyonunda bulunan tek serin parçasının (Ser 529) hidroksil grubunu seçici olarak asetiller. Bu enzim, birbirinden farklı iki katalitik aktivite gösterir: PGG₂'nin yapımında görev alan bir bis-oksijenaz (siklooksijenaz [COX]) ve PGG₂'nin 15-hidroksiperoksil grubunda iki elektronluk bir indirgenmeye yol açarak PHG₂'nin oluşumunu sağlayan bir hidroksiperoksidaz. Ser259 parçasının aspirin tarafından O-asetilasyonu sonucunda, siklooksijenaz aktivitesi kalıcı olarak ortadan kalkarken, hidroksiperoksidaz aktivitesi etkilenmez. PGH sentazın indüklenebilir bir formu tanımlanmış ve PGH-sentaz veya COX-2 olarak adlandırılmıştır (31). Aspirin, PGHsentaz 2'nin siklooksijenaz aktivitesini, PGH-sentaz 1 veya COX-1'i (yapısal enzim) inhibe etmek için gerekenden çok daha yüksek konsantrasyonlarda inhibe eder (32). Bu durum, en azından kısmen ilacın analjezik ve antienflamatuvar etkilerine karşılık, antitrombosit etki gösterebilmesi için farklı dozlara gereksinim duyulmasını açıklayabilir.

Randomize klinik çalışmalardan elde edilen geniş bir veritabanı, miyokard infarktüsü ve iskemik inmenin aspirin ile önlenmesinin, büyük oranda trombositlerdeki COX-1'in kalıcı olarak inhibe edilmesinin bir sonucu olduğunu gösteren en güçlü kanıtları ortaya koymaktadır. İlacın, 30 mg kadar düşükten 1500 mg kadar yüksek miktarlara kadar değişen bir yelpazede ki çeşitli günlük dozlarının etkinlik ve güvenilirliğini inceleyen bu çalışmalar, iki önemli gerçeği ortaya koymuşlardır. Bunlardan birincisi, insanlarda yapılan trombosit COX-1 inaktivasyonu çalışmalarından da anlaşılabileceği gibi, aspirinin antitrombotik etkisinin, 75-100 mg arasındaki dozlarda görülebileceğidir (30). İkincisi ise, aspirinin insanların dolaşım sisteminde yarı ömrü yaklaşık 20 dakika olmakla birlikte, antitrombotik etkisinin, 24-48 saatlik doz aralıklarında da görülebileceğidir. Bu durum, insanda ilaç ağızdan alındıktan sonra trombositlerdeki COX-1 inaktivasyonunun kalıcı özelliğini ve TXA₂'deki inhibisyonun süresini yansıtmaktadır (30). Aspirinin antitrombotik

etkisine katkıda bulunduğu öne sürülen, antienflamatuar etki gibi diğer etki mekanizmaları, bu benzersiz özellikle karşılaştırılmaz.

Otuz yıl önce yapılmış çalışmalara göre o zamanlar kararsız anjinalı denilen hastalarda aspirin ölüm veya yinelenen miyokart enfarktüsünün görülme sıklığını azaltmaktadır. [göreceli oran (OR) 0.47; % 95 GA 0,37–0,61; P,< 0.001] (33). Akut koroner sendromda basit aspirinin çiğneme tabletinin yükleme dozu olarak 150-300 mg önerilmektedir (34). İntravenöz yolla verilen aspirin alternatif bir uygulama olmasına rağmen çalışmalarda araştırılmamış olup her yerde uygulanmamaktadır. Günlük 75-100 mg'lık idame dozu daha yüksek dozlar kadar etkin olup, hastaların % 1'e varan bölümünde ilacın bırakılmasını gerektirebilen daha düşük bir gastrointestinal intolerans riskine sahiptir (35). Nadiren (< % 0.05) asprine karşı alerjik yanıtlar (anafilaktik şok, deri döküntüsü ve astmatik reaksiyonlar) gözlenmektedir. Seçili hastalarda duyarsızlaştırma seçeneği söz konusudur.

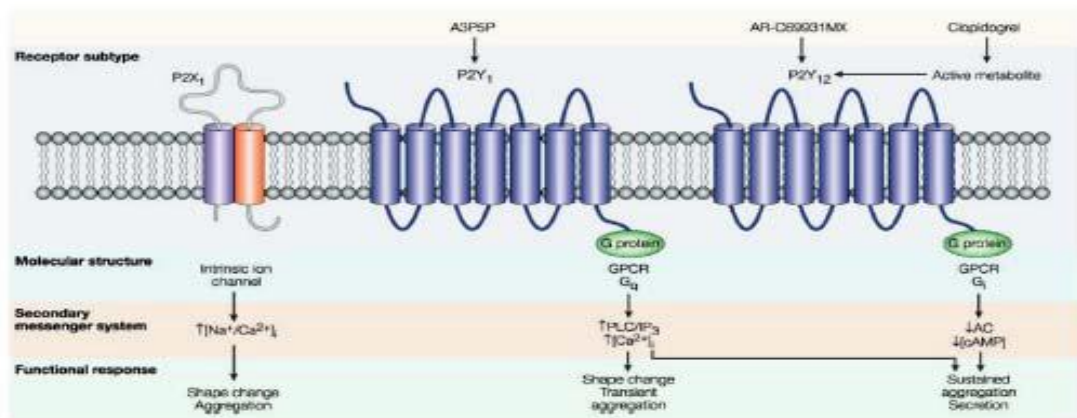
Antithrombotic Trialists'Collaboration, antitrombositer ilaçların özellikle de aspirinin etkisini toplamda 5000'in üzerindeki NSTEMI hastası içeren 12 çalışmada değerlendirmiştir. Antitrombositer tedavi kombine sonlanım noktaları olan ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme ya da vasküler ölümlerde %46 oranında anlamlı azalma sağlamıştır (36).

ACC/AHA klavuzları STEMI ile başvuran hastalarda 162-325 mg aspirin verilmesini sınıf I endikasyonla önermektedir. Benzer şekilde kararsız angina pectoris (UAP) ya da NSTEMI ile başvuran hastalarda da aspirin verilmesi ve sonrasında 75-162 mg/gün şeklinde idame edilmesi sınıf I endikasyonla önerilmektedir (37).

3.2 ADP Reseptör Antagonistleri

Plateletlerin nükleik asit ve metabolitlerini ligand olarak algılayan birçok membran reseptörleri vardır. Sınıflandırmada alfabetik P harfi purinlere atıftan alınmış olup reseptörler P harfi ile adlandırılırlar. P1 purin reseptörü adenosin ile aktive olur. P2 reseptörlerine ise ATP ve ADP bağlanırlar ve reseptörler üç gruba ayrılırlar: P2X1, P2Y1, P2Y12 (şekil 2). P2X1 reseptörü platelet membranında iyon kanalı olup ATP aktivasyonunu takiben hızlı

kalsiyum girişini sağlar. Artmış olan hücre içi kalsiyumda platelet şekil değişikliği ve agregasyonunda rol oynar. Günümüzde kardiyovasküler farmakoloji alanında P2X1 reseptörünü hedef alacak tedavi modalitesi henüz geliştirilmemiştir. P2Y (P2Y1 ve P2Y12) reseptörleri ise membranı yedi kez saran hidrofik bağlantıları olan reseptörlerdir. Reseptörlerin dış yüzeyine ADP bağlanmasıyla aktive olurlar. Platelet dış yüzeyine bağlanma sayısı nisbeten az sayıda olup, tahmini hücre başına 1000'dir. P2Y1 reseptörü G proteinine bağlı olup, intraselüler kalsiyum mobilizasyonunu sağlayan kaskadı başlatır. Artmış olan bu kalsiyum da plateletlerde şekil değişikliğine yol açar bunu takiben platelet agregasyonu ve pıhtı oluşumu olur. P2Y1 reseptörü ilaç gelişimi için ilgi uyandırıcı reseptör olmuştur. Hayvan çalışmalarında farelerde bu reseptörün eksikliğinde daha az tromboz (ADP, kollajen ve epinefrine agonistlerine azalmış yanıt), artmış kanama zamanı gözlenmiş fakat spontan kanama riskinde artma olmamıştır. P2Y12 reseptörü kardiyovasküler farmokoterapide en çok çalışılan ve araştırılan reseptörlerinden olmuştur. Bu reseptör ADP ile aktive olup G proteinine bağlanır. Bu reseptörün aktive olmasıyla adenilat siklaz enzimi inhibe olur. Bu biyokimyasal kaskadın sonu platelet aktivasyonunda ve agregasyonunda artış onun sonunda daha kuvvetli pıhtı oluşumuyla seyreder. Holopeter ve arkadaşları tarafından bu reseptörün klonlanması platelet fizyolojisinde yeni bir çığır açmış bunu takiben tieonopiridin olan tiklopidin, klopidoğrel ve prasugrel bu reseptörlere hedef olarak geliştirilmiştir (38).



Şekil 2: Üç farklı ADP reseptörü:P2X1,P2Y1 ve P2Y12 etki mekanizmaları (kaynak: New England Journal Medicine)

Thienopiridinler:

Thienopiridinler ADP oluşumunu geri dönüşümsüz olarak inhibe eden trombosit P2Y₁₂ reseptör inhibitörüdür. ADP trombosit agregasyonunu indüklemektedir. Aspirin ve thienopiridin kombinasyon tedavisi akut koroner sendrom ile başvuran ve/veya perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda iskemik olayları engellemede sinerjistik antitrombositik etkiye sahiptir ve bu kapsamda standart tedavi halini almıştır (39).

3.2.1 Tiklopidin

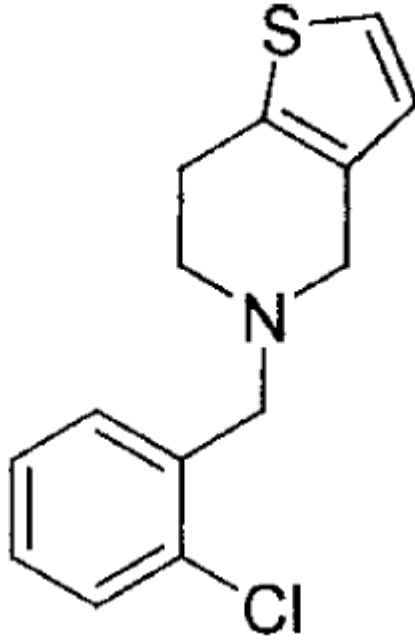
İlk ADP reseptör antagonisti olarak onay almış ilaç olup, P2Y₁₂ reseptörünün sistin bölgesine kovalent bağla bağlanırlar (şekil 3). Trombositler adenosin difosfat (ADP), kollojen, plazminojen aktivatör faktör (PAF), prostaglandinler (PG-G₂ ve PG-H₂), trombin, serotonin, adrenalin ve vazopressin gibi maddelerle membran üzerindeki reseptörler aracılığı ile aktif olup agregasyon ve sekresyon fonksiyonlarını gerçekleştirirler. ADP bağlanmasının ardından trombosit membranındaki glikoprotein (Gp-IIb ve Gp-IIIa) tipi fibrinojen reseptörlerini aktive ederek fibrinojenin bağlanmasına ve yakındaki trombositlerle birleşerek agregasyona yol açarlar. Tienopiridin türevidir olan tiklopidin esas olarak ADP'ye yanıt ile oluşan trombosit agregasyonunu inhibe eder (40). Araşidonik asit, kollojen, PAF, adrenalin, trombin, serotonin ile indüklenmiş olan trombosit agregasyonunu azaltır (41). Bu etkilerinin indirek olduğu söylenebilir. Plazma fibrinojen düzeyini düşürür, inmede artmış olan eritrosit agregabilitesini azaltabilir (42). Bir gramlık oral tek doz ağızdan verilirse ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu 4-36 saat boyunca kanama zamanını değiştirmeksizin inhibe eder. 500 mg/gün tiklopidin 5 mmol/L ADP' nin yaptığı agregasyonu % 50 oranında azaltır ve kanama zamanında 1-3 kat uzamaya neden olur (43). Tiklopidinin ADP ile başlayan trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisi 8-11 gün içerisinde maksimum düzeyine ulaşır. Kanama zamanını uzatıcı etkisinin doruk düzeye çıkışı ise 5-6 gün alır. İki etkide ilacın kesimini izleyen 7-10 gün içinde

kaybolur. Tiklopidin, trombosit membranındaki aktif durumda GpIIa ve Gp-IIb tipi reseptörlerine fibrinojenin bağlanmasını güçlü şekilde inhibe eder (44).

Tiklopidin gastrointestinal sistemde (GİS) hızla ve % 80- 90 oranında emilir. Plazma maksimum düzeyine çıkışı 2 saatte olur ve yemeklerle birlikte veya yemekten sonra alınması plazma düzeyinin yanısıra oral biyoyararlanımı ve gastrik toleransı arttırır. Plazmada proteinlere reversibl ve % 98 oranında bağlanır. Karaciğerde yüksek oranda metabolize olur. % 60 oranında idrar ve % 23 oranında dışkı ile atılır. Tiklopidin antipirin ve teofilinin yarı ömrünü uzatır, digoksin düzeyini ise azaltır. Antiasitler tiklopidinin düzeyini azaltır (43). Tiklopidin 250 mg/gün dozunda sabit plazma düzeyine ulaşması takriben 7- 14 gün sürer. Yarı ömrü tedavinin ilk haftalarında giderek azalır ve bu durum metabolizmanın otoindüksiyon oluşturduğunu gösterir. Eliminasyon yarı ömrü 24-90 saat olduğu halde gastrik toleransın arttırılması amacıyla 2x 250 mg/gün olarak tavsiye edilir. İleri yaşta tiklopidin klirensi azalır, ancak yarı ömrü gençlerinkinden pek farklı değildir. Yan etkilerin çoğu hafif, geçici olmakla birlikte yaklaşık % 50 oranında izlenir. %21 oranında ise tedaviyi bıraktıracıdır (45). Seyrek fakat önemli yan etkisi nötropeni olup tedavinin 3. haftası ve 3. ayı arasında görülür. Nadiren reversibl trombositopeniye yol açar. Ağır nötropeni ve agranülositoz tablosu gelişme oranı % 0.08 olup ilaç kesimi ile ortalama 1- 3 hafta içerisinde normale döner. Şiddetli trombositopeni sıklığı % 0.1dir. Purpura ve peteşi gibi trombositopenik kanamalar tiklopidin de aspirine oranla daha sık iken hematüri, GİS (gastrointestinal sistem) kanamaları aspirin de bariz olarak fazladır. Tiklopidinde GİS yakınmaları % 20, dermatolojik yan etkiler % 10 oranında tedavinin ilk 4 ayında görülür. Tiklopidin karaciğerde metabolize olduğundan bazı ilaçlar ile etkileşir (46). Bundan dolayı tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı yapılmalı, tedavi başlanmasından sonraki 2 haftalık periyotlarla 3.aya kadar kan sayımı tekrarlanmalıdır.

Klopidogrel (75 mg/gün) ve aspirin tedavisinin stent uygulamasından sonra birlikte kullanımının major kardiyak olayları engellemede tiklopidin ve aspirin kombinasyonu ile benzer etki gösterdiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (47). Tiklopidin ile karşılaştırıldığında klopidogrel daha az yan

etkiye sahiptir. CLASSICS (CLopidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study) çalışmasında yan etki oranları (major periferel kanama komplikasyonu, trombositopeni, nötropeni ya da kardiyak olmayan yan etki nedeni ile ilacı bırakma) klopidoğrel alan grupta anlamlı oranda daha az bulunmuştur (tiklopidinile %9,1 iken klopidoğrel ile %4,6) (47). Klinik kullanımda ADP reseptör antagonisti olarak klopidoğrel tiklopidinin yerini almıştır (48).



ŞEKİL 3: Tiklopidinin moleküler yapısı

3.2.2 Klopidoğrel

Klopidoğrel thienopiridin derivativesi olup trombosit ADP reseptör antagonistidir. GpIIb /IIIa kompleksinin ADP aracılığı ile gerçekleşecek olan aktivasyonunu engelleyerek etki göstermektedir (49). Klopidoğrel in vitro olarak inaktiftir. İn vivo ve ex vivo verilerde hepatik biyotransformasyon üzerinde aktivitesi mevcuttur. Klopidoğrel indirek olarak fibrinojen bağlanmasına da etki ettiği rapor edilmiştir. Bu etki trombositlerin yaşam süreleri boyunca (yaklaşık 7 gün) devam etmektedir (50).

Tiklopidinin klinik kullanımında etkisi kanıtlanmışken, yan etki profili daha selim ve hızlı başlangıç etkili klopidoğrel tienopiridin sınıfı ilaç grubunda yerini almıştır. Klopidoğrel, tiklopidinden yapısal olarak farkı ek karboksimetil grubuna sahip olmasıdır. Bu kimyasal yapı benzerliği klopidoğrel bir çok fonksiyonel özelliğinin tiklopidinle benzer olduğunu gösterir. İn vitro olarak inaktif olan klopidoğrel karaciğer sitokrom P4503A4 enzimi ile metabolik olarak aktif hale geçer (şekil 4). Bu aktif metabolit platelet mebranında bulunan P2Y₁₂ ADP reseptörüne geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve reseptörü sürekli olarak inaktif kılar. Biyokimyasal olarak bu işlem klopidoğrel reseptördeki disülfid bağını tekrar etmesiyle olur. Bu reseptörün inaktivasyonu doz bağımlı platelet agregasyonun inhibisyonu ile sonuçlanır.

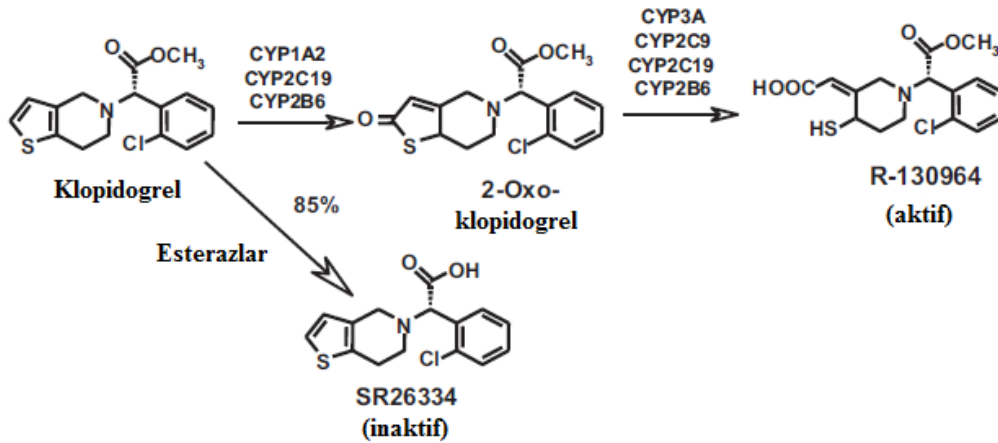
Klopidoğrel aterosklerotik hastalıklardaki trombotik komplikasyonların önlenmesine dair klinik kullanım olayı Kasım 1997 tarihinde Food and Drug Administration (FDA) günlük dozu 75 mg'dır. İlk araştırmalarda tiklopidin 250 mg 2x1 günlük dozuyla sağlanan etkinin platelet agregasyon inhibisyonu 75 mg klopidoğrelle sağlandığı göstermiştir. Günlük 75 mg klopidoğrel ile maksimal antiplatelet etkiye 3 ile 7 günde ulaşılır ve günlük bu dozla platelet agregasyonu en fazla %40-60 inhibe edildiği optik agregometreyle gösterilmiştir (10 uM ADP agonist olarak kullanılmış). Bununla birlikte klopidoğrelle sağlanan antiplatelet etkide kişiler arası önemli farklılıklar saptanmıştır. Tedavi kesimini takiben (kararlı duruma ulaştıktan sonra) platelet fonksiyonları yaklaşık beş gün içinde normale dönerler.

Diğer antiplatelet ajanlarda olduğu gibi en sık yan etkisi kanamadır. Bu özellikle iskemik sonlanım açısından faydası gösterilmiş aspirin ve/veya warfarine ek dual veya triple antiplatelet tedavide önem kazanmaktadır (51). Diğer yan etkileri gastrointestinal rahatsızlık, döküntü (%4), karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik (ilaç bırakma nedeninin %0,11'i). Diğer bir nadir komplikasyonu trombotik trombositopenik purpura (TTP) olup diğer tienopiridin grubuna nazaran daha nadir görülür. Yaklaşık olarak milyonda dört oranında görülür ve daha çok tedavinin ilk iki haftasında görülür.

Klopidoğrel karaciğerde sitokrom P4503A4 enzimi tarafından aktif metabolitine çevrilirken ilaç etkileşimi olabilir. Makrolid grubu antibiyotikler,

klaritromisin, eritromisin CYP 3A4 enzimini inhibe ederler ve teorik olarak klopidoğrelin etkisini azaltabilirler. Diğer bir taraftan rifampin ise CYP3A4 enzimini indükleyerek klopidoğrel etkisini artırabilir. Atorvastatin ile ilgili ise CYP3A4 enzimi ile kompetitif inhibisyon yapması daha az klopidoğrel aktif metabolitine neden olur diye çalışmalarda belirtilmesine rağmen klinik yansımaları olmamıştır (52).

Platelet agregasyonunun inhibisyonuna ek olarak klopidoğrelin diğer bir ek katkısı platelet aracılıklı olan proenflamatuar süreci baskılamasıdır. Klopidoğrel P2Y12 reseptörüne bağlandıktan sonra CD40 ligand ve P-selektin ekspresyonunu, platelet-nötrofil ve platelet-monosit agregatlarının oluşmasını da baskılar. Quin ve arkadaşları perkutan koroner girişim öncesi klopidoğrel tedavisinin daha az CD40 ligand ve P-selektin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (53).



ŞEKİL 4. Klopidoğrelin aktif metabolitine dönüşüm şeması

3.2.3 Prasugrel

Üçüncü kuşak tiyenopiridin grubu ilaç olup, trombosit agregasyonunu klopidoğrelden çok daha hızlı ve tutarlı olarak inhibe eder. Prasugrel alındıktan sonra aktif metaboliti kanda klopidoğrele kıyasla daha erken görülür. Maksimum plazma konsantrasyonuna da daha hızlı ulaşır. Bunun

yanında prasugrel'in sitokrom CYP450 izoenzimleri ile aktif metabolitine çevriş'i klopidoğrelden daha az etkilenir. İlacın farmakokinetiği ve farmakodinamiğine CYP genotipinin etkisi çok azdır. Bu nedenle P2Y₁₂'ye bağımlı trombosit inhibisyonunun bireyler arası değişkenliği çok az olup prasugrel direnci gösteren hasta prevalansı oldukça düşüktür.

TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) prasugrel'in AKS tedavisinde ki yerini ve kullanım özelliklerini belirleyen temel çalışmasıdır. Koroner anatomisi belirlenmiş AKS'li hastalarda perkütan koroner girişim (PKG) yapılanlarda 300 mg yükleme, 75 mg/gün idame dozu kullanılan klopidoğrele kıyasla 60 mg yükleme, 10 mg/gün idame dozda prasugrel'in kardiovasküler ölüm, nonfatal myokard infarktüsü ve nonfatal inme gibi iskemik olayları azalttığı (mutlak riskte %2.2 ve rölatif riskte %19 azalma) gösterilmiştir. Bununla birlikte prasugrel, hayatı tehdit edici ve ölümcül kanamayı kapsayan TIMI majör kanama riskinde (%1.8 karşı %2.4) de anlamlı artışa neden olmuştur (54-55). Prasugrel transiyent iskemik atak (TIA) ve inme geçirme öyküsü olanlarda kontrendikedir. 75 yaş üstü hastalarda intrakraniyal kanama riski nedeniyle tavsiye edilmemektedir. 60 kg altında da kanama riski artmıştır. Koroner anatomisi bilinmeyen AKS'li hastalarda ve AKS dışı elektif PKG'de çalışması olmadığından prasugrel kullanımı önerilmemektedir (56).

TRITON-TIMI 38 çalışmasında daha önce klopidoğrel kullanmamış koroner anjiyografiden sonra birincil PKG uygulanacak STEMI veya yakın zamanda geçirilmiş STEMI veya orta-yüksek derecede riskli NSTEMI hastalarında önce 60 mg'lık yükleme dozunda, daha sonra günde 10 mg dozda verilen prasugrel ile 300 mg yükleme ve 75 mg günlük dozlarda verilen klopidoğrel karşılaştırılmıştır (57). Bu çalışmaya konservatif tedavi gören NSTEMI hastaları dahil edilmemiştir. Yetmiş iki saat içinde iskemi semptomları geçirmiş, TIMI risk skoru ≥ 3 , ST segment deviasyonu ≥ 1 mm veya kardiyak biyobelirteçleri yükselmiş hastalar bu çalışmaya alınmıştır. NSTEMI kohortunda (10 074 hasta) PKG için uygun anatomiyi tespitle kateterizasyon laboratuvarından çıktıktan 1 saat sonrasına kadar çalışma

ilacı verilebilmiştir. Klopidoğrel ile tedavi edilen hastaların % 11,2'si ve prasugrel hastalarının %9,3'ünde birincil bileşik son nokta (kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü veya inme) gerçekleşmiş (HR 0.82; %95 GA 0,73-0,93; P = 0,002) ve esasen bunu miyokart enfarktüsü riskinde anlamlı düşüş sağlamıştır (% 9,2'den % 7,1'e; RRR % 23,9; % 95 GA 12,7-33,7; P < 0.001) (57). Ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler nedenli ölüm oranları arasında hiçbir farklılık saptanmamıştır. Hasta kohortunun tümünde kesin veya olası stent trombozu klopidoğrel grubuna kıyasla prasugrel grubunda anlamlı derecede az bulunmuştur (% 2,4'e karşın % 1,1; HR 0.48; %95 GA 0,36-0,64; P < 0.001). NSTEMI hastalarına ilişkin karşıt değerler mevcut değildir.

Kohortun tümünde KABG (Koroner Anjiyoplasti Bypass greftleme) ile ilişkili olmayan TIMI kriterlerine göre önemli kanamaların oranında anlamlı bir artış olmuştur (%1,8'e karşın % 2,4; HR 1.32; % 95 GA 1,03-1,68; P = 0.03), bunu spontan kanama oranlarındaki anlamlı artış belirlemiştir (% 1,1'e karşın % 1,6; HR 1,51; % 95 GA 1,09-2,08; P = 0,01). Atardamara giriş yerinde ki kanama oranlarının daha düşük olması (% 0,7'e karşın % 0,6; HR 1,18; % 95 GA 0,77-1,82; P = 0.45) güçlü bir pıhtı önleyici ilacı uzun zaman kullanmanın kanamayı belirleyici faktör olduğu anlamını taşımaktadır. Klopidoğrelle göre prasugrelle yaşamı tehdit edici kanama (sırasıyla %0,9 ve % 1,4; HR 1,52; % 95 GA 1,08-2,13; P = 0.01) veya ölümcül kanama (sırasıyla % 0,1 ve 0,4; HR 4,19; %95 GA 1,58-11,11; P = 0,002) anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır. Serebrovasküler olaylar geçirmiş hastalarda prasugrel'in zararlı olduğuna ilişkin net kanıtlar vardır. Ayrıca, 75 yaş üstü ve düşük kilolu (60 kg altı) hastalarda net olarak klinik yarar sağlanamamıştır. Diyabet hastalarında kanama riskinde artış olmaksızın daha büyük bir yarar sağlanmıştır. Böbrek bozukluğu olan (CrCl <60 mL/dk) veya olmayan (CrCl >60 mL/dk) hastalar arasında ilacın etkinliği açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.

TRITON çalışmasında saptanan diğer olumsuz etkiler prasugrel ve klopidoğrel de benzerdi. Her bir grupta trombositopeni eşit sıklıkla oluşurken (% 0,3) prasugrelle nötropeni daha az görülmüştür (% 0,2'ye karşın <%0,1; P=0,02).

Nonthieonopiridinler

Tikagrelor ve kangrelor bu grupta araştırılan iki ilaçtır.

3.2.4 Tikagrelor

Tikagrelor yeni bir kimyasal yapıya sahip ilaç sınıfına ait, oral yolla alınan, geri dönüşlü olarak P2Y₁₂ inhibitörüne bağlanan plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir siklopentiltriyazolopirimidin bileşiğidir. P2Y₁₂ inhibisyonunun düzeyi plazma tikagrelor düzeyi ve daha düşük oranda aktif metabolitiyle belirlenmektedir. Etki başlama süresi prasugrelle aynıdır ve kısa sürede (2 saat) maksimal etkiye ulaşarak %80 trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu maksimal etkiye ulaşım süresi klopidoğrel de 4 saat olup trombosit agregasyonu inhibisyonu da %40 civarındadır. Ayrıca, etkisini daha hızlı gösterdiğinden trombosit fonksiyonunun normale dönmesi de daha hızlı olmaktadır (58). Tikagrelor, CYP3A inhibitörleri yoluyla metabolize edilen simvastatin gibi ilaçların düzeylerini yükseltmektedir. Buna karşın diltiazem gibi ılımlı etkili CYP3A inhibitörleri tikagrelor düzeylerinin yükselmesine ve etkisinin ortadan kalkma hızının yavaşlamasına neden olmaktadır.

Faz III çalışma olan PLATO (Platelet Inhibition and Clinical Outcomes) çalışmasında orta-yüksek risk altında olan konservatif veya invaziv tedavi planlanmış NSTEMI hastaları veya birincil PKG planlanmış STEMI hastaları yükleme dozu 300 mg, günlük dozu 75 mg olan klopidoğrel veya yükleme dozu 180 mg, günlük dozu günde iki kez 90 mg olan tikagrelorle randomize edilmiştir. PKG uygulananların ayrıca çift-kör yöntemiyle 300 mg yükleme dozunda klopidoğrel (total yükleme dozu 600 mg) veya plasebo tikagrelor grubunda ise başlangıçta ki yükleme dozundan sonra 24 saatten uzun zaman geçmişse ilaveten 90 mg tikagrelor veya plasebosunu almaları önerilmiştir. Tedavi 12 ay kadar sürmüştür. Tedavi süresinin en az 6 ay olması ve çalışma ilacının kullanım süresinin ise ortalama 9 ay olması amaçlanmıştır. Toplamda 11.067 hastaya kesin olarak NSTEMI veya kararsız anjina tanısı konmuştur. NSTEMI hastalarının son 24 saat içinde atak geçirmeleri ve aşağıda belirtilen çalışmaya alınma kriterlerinden en

azından ikisine sahip olmaları gerekmekteydi: miyokart nekrozuna ilişkin biyolojik belirteçlerin düzeyinde yükselme; iskemik ST-segment değişiklikleri; artmış riskle ilişkili klinik özellikler (örn: yaş $\geq$ 60 yıl, miyokart enfarktüsü veya KABG öyküsü; en azından 2 damarın $\geq$ 50'sini etkilemiş lezyonlarla karakterize koroner arter hastalığı, önceden geçirildiği kanıtlanmış serebrovasküler hastalık, diabetes mellitus, periferik damar hastalığı veya kronik böbrek işlev bozukluğu. Hasta kohortunun tümünde birincil birleşik etkinlik son noktasının (damar hastalıklarından ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme) görülme sıklığı klopidoğrel grubunda % 11,7 iken, tikagrelor grubunda % 9,8'e inmiştir (HR 0.84; % 95 GA 0,77– 0,92; P < 0.01). Önceden tanımlanmış istatistiksel analiz planına göre damar hastalıklarıyla ilişkili ölüm oranı anlamlı derecede % 5,1'den % 4'e (HR 0.79; % 95 GA 0,69-0,91; P =0.001) ve miyokart enfarktüsü oranı % 6,9'dan % 5,8'e (HR 0.84; % 95 GA 0,75–0,95; P = 0.005) düşmüştür. İnme oranlarında hiçbir anlamlı farklılık saptanmamıştır (%1,3'e karşın %1,5; P = 0.22). Kesinleşmiş stent trombozu oranı %1,9'dan % 1,3'e (P < 0.01) ve total mortalite %5,9'dan %4.5'a düşmüştür. Kesinleşmiş stent trombozu oranı %1,9'dan % 1,3'e (P < 0.01) ve total mortalite % 5,9'dan %4.5'a düşmüştür (P <0.001). Genellikle, PLATO çalışmasında tanımlanmış önemli kanama oranları açısından klopidoğrelle tikagrelor grupları arasında hiçbir anlamlı farklılık mevcut değildi. (sırasıyla % 11,2 ve % 11,6; P = 0,43). KABG cerrahisine bağlı olmayan önemli kanama oranları klopidoğrel grubunda %3,8'den tikagrelor grubunda % 4,5'e yükselmisti (HR 1.19; % 95 GA1,02-1,38; P = 0,03). KABG cerrahisiyle ilişkili önemli kanama oranları tikagrelor ve klopidoğrel gruplarında benzerdi (sırasıyla % 7,4 ve % 7,9; P = 0.32). Klopidoğrelle göre tikagrelorla ufak tefek kanamaların oranı artmıştı. Tikagrelor grubunda total ölümcül intrakraniyal kanama oranları daha yüksek olmasına rağmen genellikle ölümcül kanamaların oranı açısından gruplar arasında farklılık yoktu (her iki grupta % 0,3). Başlangıçta troponin testi pozitif olanlarda klopidoğrel yerine tikagrelor kullanımı ile birincil son nokta oranlarında anlamlı bir azalma gözlenirken (% 12.3'e karşın % 10.3; HR: 0.85, GA: 0.77-0.94), başlangıçta troponin testi negatif olanlarda bu yarar gözlenmemiştir

(% 7'ye karşın % 7). Yine kesin tanısı kararsız anjina olanlara (% 9,1'e karşın % 8,6; HR 0.96, GA 0,75-1,22) göre kesin NSTEMI (% 13,9'a karşın % 11,4; HR 0.83, CI 0.73-0.94) tanısı konanlarda birincil son nokta sıklığının azaldığı görülmüştür. Tikagrelor kullananlarda stent tromboz oranlarında azalma hastalığının daha erken döneminde görülmüştür (59). Miyokart enfarktüsü ve ölüm olaylarının azalması açısından en büyük yarar giderek artan oranda 12. aylarda görülmüş, olay oranı eğrileri 12. aylarda birbirlerinden uzaklaşmayı sürdürmüştür (60).

Tikagrelor KABG sonrası erken ve geç dönemde ölüm oranlarını azaltmıştır. KABG uygulanmış ve 7 günden kısa süre çalışma ilacı almış 1261 hastadan tikagrelor alanların % 10,6 ve klopidoğrel alanların ise %13,1'inde birincil bileşik son nokta olayları meydana gelmiştir (HR 0.84; % 95 GA 0,60-1,16; P = 0,29). Tikagrelorla total mortalite % 9,7'den % 4.7'e (HR 0.49; GA 0,32-0,77; P <0,01), kardiyovasküler nedenli ölüm % 7,9'dan % 4.1'e (HR 0.52; % 95 GA 0,32-0,85; P <0.01), kardiyovasküler nedenlere bağlı olmayan ölüm oranı ise % 2,0'den % 0,7'e düşmüştür (P = 0.07). İki grup arasında KABG ile ilişkili önemli kanama oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışma protokolüne göre kanama açısından güvenli bir ortam olduğu düşünüldüğünde tikagrelorle yeniden başlanmalıdır (61).

Küçük çaplı veya KABG ile ilişkili olmayan önemli kanama oranlarında artış dışında tikagrelor ile oluşan olumsuz etkiler nefes darlığı, ventriküler duraksamaların sıklığında artış ve ürik asit düzeylerinde asemptomatik artışları içerir (62). Tikagrelorla tetiklenen nefes darlığı en büyük sıklıkla (%15'e kadar) tedavinin ilk haftası içinde meydana gelmektedir. Nefes darlığı geçici olabildiği gibi nadiren tedavinin kesilmesine neden olacak derecede şiddetlenebilmektedir (63). Nefes darlığının kalp veya akciğer işlevlerinde bozuklukla ilişkili olmadığı görünmektedir (63). Tikagrelorla ilişkili ventriküler duraksamalar çoğu kez gece gelen asemptomatik noktörsal sinoatriyal duraksamalar şeklindedir. Yakın zamanda kalıcı ritim düzenleyici cihazlarla (pacemaker) tedavi edilmemiş, ilerlemiş sinoatriyal hastalığı ya da ikinci veya üçüncü derecede atriyoventriküler bloğu olan hastalarda dikkatli olunması önerilir. Nefes darlığı ve ventriküler duraksamaların mekanizması belli

değildir (63). PLATO çalışmasında klopidoğrele kıyasla tikagrelor hastalarının serum kreatinin düzeylerinde hafif bir artış görülmüş, bu farklılık tedavinin kesilmesinden bir ay sonra düzelmiştir (60). Gastrointestinal rahatsızlıklar ve deri döküntüleri açısından tikagrelor ve klopidoğrel benzerlik göstermiştir (64).

3.2.5 Kangrelor:

P2Y₁₂ reseptör antagonisti olan kangrelor, intravenöz kullanılan ve yarıömrü (3 ila 5 dakika) çok kısa olan bir preparattır. Yapılan faz I çalışmalarında, dakikada 10- 4000 ngr/kg dozda bir saat boyunca infüze edilen cangrelor, doza bağlı olarak ADP aracılıklı trombosit agregasyonunu baskılamış, 20 dakika ilacı vermeyince etkisi tamamen geri dönmüş ve trombosit aktivitesinde rebound bir etki olmamıştır. Kangrelor, sabit düzeye hızlı ulaşmaktadır, ilacın yarıömrü 2.6 dakikadır. Antitrombosit etkisi ve kanama zamanı arasında belirgin bir fark vardır. Cangrelor genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, peteşi oranında artış görülmüştür (65).

Kangrelorla ilgili olarak ileriye dönük, randomize, çift-kör ve kontrollü iki faz III çalışması sürmektedir (66). CHAMPION-PLATFORM (Clopidogrel vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PLATFORM) çalışmasında, hiç klopidoğrel kullanmamış PKG (Perkütan Koroner Girişim) yapılan 4000'den fazla hastada kangrelorun etkinliği araştırılmaktadır. Bu çalışma da PKG gerektiren NSTEMI ya da kararlı angina pectoris hastası işlemden 30 dk önce kangrelor infüzyonu ya da plasebo koluna randomize edilmiş, her iki gruba da işlemden sonra 600 mg klopidoğrel uygulanmıştır (67). Primer sonlanım noktaları olan ölüm, miyokard infarktüsü ve iskemi nedeniyle revaskülarizasyonda 48 saat sonunda anlamlı fark saptanmamıştır (%7,0 vs. %7,1; p=0,17).

CHAMPION-PCI (Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PCI) çalışmasında ise klopidoğrel kullanan ve PKG yapılan 9000 hastada kangrelor ile klopidoğrel karşılaştırılmaktadır. CHAMPION-PCI çalışmasında hastayı işlemden 30 dk önce intravenöz kangrelor ya da 600 mg klopidoğrel koluna randomize etmiştir (68). Primer

sonlanım noktalarında (herhangi bir nedenle ölüm, miyokard infarktüsü, iskemi nedeni revaskülarizasyon) 48 saat sonrasında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (kangrelor %7,5 vs klopidoğrel %7,1; OR: 1,05; %95 CI 0,88-1,24; p=0,59). Kangrelor 30 gün sonunda klopidoğrele karşı üstünlük sağlamamıştır.

İki büyük çalışma akut koroner sendrom ile başvuran ve PKG uygulanan hastalarda kangrelorun klopidoğrele olan üstünlünü göstermede başarısız olmuştur. CHAMPION çalışmaları sonucu, kangrelorun primer sonlanım noktaları ve güvenlik noktalarında negatif etkisine rağmen etkisinin hızlı başlaması ve sonlanması nedeni ile perioperatif dönemde köprü tedavisi için uygulanacak bir ilaç olarak düşünülebiliceği gündeme gelmiştir. Bu amaçla BRIDGE çalışması yürütölmektedir (69).

Tablo 1: P2Y12 ÇALIŞMALARI

Çalışma	Popülasyon	Karşılaştırma	Birincil son nokta	Ölüm oranları	ME	SVO	Stent trombozu	Kanama
Cure (2001)	12 562 NSTE-AKS	Klopidogrel 75 mg (yükleme dozu 300 mg) ve plasebo	KV mortalite, ME, SVO Klopidogrel % 9,3 Plasebo % 11,4 (P < 0.001) MRA % 2,1; GRA % 20; NNT 48	KV nedenler Klopidogrel % 5,1 Plasebo % 5,5 (P = AD)	Klopidogrel % 5,2 Plasebo % 6,7 (P Veri yok)	Klopidogrel % 1,2 Plasebo % 1,4 (P Veri yok)	Veri yok	Önemli kanama Klopidogrel % 3,7 Plasebo % 2,7 (P = 0.001) NNH: 100
PCI Cure (2001)	PKG uygulanan 2658 NSTE-AKS hastası	CURE gibi (PKG'den sonra her iki gruba 1 ay klopidogrel)	KV mortalite, ME, veya 30 gün içinde acil HDR Klopidogrel % 4,5 Plasebo % 6,4 MRA % 1,9; GRA % 30; NNT 53	Klopidogrel' % 2,4 Plasebo % 2,3 (P=AD)	Klopidogrel' % 4,5 Plasebo % 6,4 (P Veri yok)	Veri yok	Veri yok	Önemli kanama Klopidogrel % 2,7 Plasebo % 2,5 (P = 0.69)
TRITON (2007)	PKG uygulanan 13 608 hasta NSTE-AKS % 74; STEMI % 26	Prasugrel 10 mg (yükleme dozu 60 mg) ve Klopidogrel 75 mg (yükleme dozu 300-600 mg)	KV mortalite, ME, SVO Prasugrel % 9,9 Klopidogrel % 12,1 (P < 0.001) MRA % 2,2; GRA % 27; NNT 45	KV nedenler Prasugrel % 2,1 Klopidogrel % 2,4 (P = 0.31) Herhangi bir nedene bağlı ölüm: Prasugrel % 3,0 Klopidogrel % 3,2 (P = 0.64)	Prasugrel % 7,3 Klopidogrel % 9,5 (P < 0.001)	Prasugrel % 1,0 Klopidogrel % 1,0 (P = 0.93)	Prasugrel % 1,1 Klopidogrel % 2,4 (P < 0.001)	KABG-ile ilişkili olmayan kanama : Prasugrel % 2,4 Klopidogrel % 1,8 (P = 0.03) NNH: 167 KABG-ilişkili önemli kanama Prasugrel % 13,4 Klopidogrel % 3,2 (P < 0.001) NNH: 10 (KABG)
PLATO (2009)	İnvaziv olan ve olmayan tedavi uygulanan 18 624 hasta NSTE-AKS: % 59 STEMI: % 38	Tikagrelor 90 mg b.i.d. (yükleme dozu 180 mg) ve Klopidogrel 75 mg (yükleme dozu 300-600 mg)	Damarsal nedenler, ME ve SVO nedenli ölüm Tikagrelor % 9,8 Klopidogrel % 11,7 (P < 0.001) MRA % 1,9; GRA % 16; NNT 53	Damarsal nedenler Tikagrelor % 4,0 Klopidogrel % 5,1 (P = 0.001) Herhangi bir nedene bağlı ölüm: Tikagrelor % 4,5 Klopidogrel % 5,9 (P < 0.001)	Tikagrelor % 5,8 Klopidogrel % 6,9 (P = 0.005)	Tikagrelor % 1,5 Klopidogrel % 1,3 (P = 0.22)		Önemli kanama Tikagrelor % 11,6 Klopidogrel % 11,2 (P = 0.43) NNH: Anlamlı değil KABG ile ilişkili kanama Tikagrelor % 4,5 Klopidogrel % 3,8 (P = 0.03) NNH: 143 (KABG uygulanmamış)
PLATO Planlanmış invaziv tedaviler	İnvaziv strateji uygulanan 13 408 hasta NSTE-AKS % 50,9 STEMI % 49,1	Tikagrelor 90 mg b.i.d. (yükleme dozu 180 mg) ve Klopidogrel 75 mg (yükleme dozu 300-600 mg)	Damarsal nedenler, ME ve SVO nedenli ölüm Tikagrelor % 9,0 Klopidogrel % 10,7 (P = 0.0025) MRA % 1,7 GRA % 16 NNT 59	KV mortalite Tikagrelor % 3,4 Klopidogrel % 4,3 (P = 0.025) Herhangi bir nedene bağlı ölüm: Tikagrelor % 3,9 Klopidogrel % 5,0 (P = 0.010)	Tikagrelor % 5,3 Klopidogrel % 6,6 (P = 0.0023)	Tikagrelor % 1,2 Klopidogrel % 1,1 (P = 0.65)	Tikagrelor % 2,2 Klopidogrel % 3,0 (P = 0.014)	Önemli kanama Tikagrelor % 11,6 Klopidogrel % 11,5 NNH: Anlamlı değil
CURRENT OASIS (2010)	İnvaziv strateji uygulanan 25 086 hasta NSTE-AKS % 63 STEMI % 37	Klopidogrel çift doz (yükleme dozu 600 mg, 2.-7. günler 150 mg/gün daha sonra 75 mg) ve Standart doz 75 mg (yükleme dozu 150 mg)	KV mortalite, ME, SVO (30. günlerde) Çift doz % 4,2 Standart doz % 4,4 (P = 0.30)	KV mortalite çift doz % 2,1 Standart doz % 2,2 Herhangi bir nedene bağlı ölüm çift doz % 2,3 Standart doz % 2,4)	Çift doz % 1,9 Standart doz % 2,2 (P = 0.09)	Çift doz % 0,5 Standart doz % 0,5 (P = 0.95)	Veri yok	Önemli kanama 1 Çift doz % 2,5 Standart doz % 2,0 (P = 0.01) NNH: 200
CURRENT PCI (2010)	% 95'ine stent takılmış 17 263 PKG Hastası NSTE-AKS % 63 STEMI % 37	Klopidogrel çift doz (yükleme dozu 600 mg, 2.-7. günler 150 mg/gün daha sonra 75 mg) ve Standart doz 75 mg (yükleme dozu 150 mg)	KV mortalite, ME, SVO (30. günlerde) Çift doz % 3,9 Standart doz % 4,5 (P = 0.039) MRA % 0,6; GRA % 14; NNT 167	KV mortalite çift doz % 1,9 Standart % 1,9 Herhangi bir nedene bağlı ölüm Çift doz % 9 Standart doz % 2,1	Çift doz % 2,0 Standart doz % 2,6 (P = 0.018)	Çift doz % 0,4 Standart doz % 0,4 (P = 0.56)	Mutlak sayılar verilmemiştir (% 31 GRA standart doza karşın çift dozla)	Önemli kanama 1>Çift doz % 1,6 Standart doz % 1,1 (P = 0.009) NNH: 200

ARC= Academic Research Consortium (Akademik Araştırma Konsorsiyumu); MRA = mutlak risk azaltımı; b.i.d. = günde iki kez; KABG = koroner atardamar baypas greftleme; KV = kardiyovasküler; SVO = Serebrovasküler olay; ME = miyokart enfarktüsü; NA = geçerli değil; NNH = zarar vermesi gereken sayı; NNT = tedavi edilmesi gereken sayı; AD = anlamlı değil; NSTE-AKS = ST-segment yükselmesiz akut koroner sendrom; PKG = perkütan koroner girişim; GRA = göreceli risk azaltımı; STEMI = ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü; HDR = hedef damar revaskülarizasyonu.

4. Koroner Arter Hastalarında Antitombositik ilaç kullanımı:

Akut koroner sendrom da antiagreganlarla yolculuk aspirinle başlamıştır (70). Kararsız anjinada aspirin kullanımı ölüm ve reinfaktüsleri anlamlı derecede azaltmıştır. Yükleme dozu 150 mg'dan aşağı olmamak şartıyla 150-325 mg enterik olmayan aspirin kısa sürede TxA₂'ye bağlı trombosit agregasyonunu tama yakın önlemektedir (71). P2Y₁₂ inhibitörü olan tiyenopridinler ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunu önlemesi yanı sıra özellikle hasarlanmış endoteldeki kollajen ve trombinin indüklediği trombosit aktivasyonunu önlemede de etkin bulunmuştur (72). Akut vasküler olayları aspirine karşı klopidoğrel %10 (%4), tiklopidin %12 (%7) oranında önlemiş; aspirinle birlikte kullanılmaları ise additif etki göstermiştir (73).

Akut koroner sendromların tedavisinde klopidoğrel tedavi etkinliğin araştıran ilk geniş ölçekli çalışma Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurren Events (CURE) çalışmasıdır. NSTEMI tanısı olan 12.562 hasta semptomların başlamasından itibaren 24 saat içinde aspirin ve aspirin ile kombine klopidoğrel tedavi kollarına ayrılmıştır. Klopidoğrel tedavisi 300 mg yükleme, idame tedavisi de 75 mg/gün olacak şekilde verilmiştir (74).

CURE çalışmasında AKS'de klopidoğrel 300 mg yükleme ve 75 mg idame dozunun aspirine eklenmesi tek başına aspirin kullanımına karşı 30 gün-11 ay boyunca fatal ve non-fatal ME veya inme olaylarının görülme sıklığını azaltmış (%9.3 karşı %11.4) ve rölatif riskte %20 azalma sağlamıştır (75). Fakat klopidoğrelle önemli kanamaların oranında da artış gözlenmiştir (%2.7 karşı %3.7 RR; 1.38). Net yararı yüksek bulunduğundan bu antitrombotik/kanama oranı kabul görmüş ve klopidoğrel günlük pratiğimize girmiştir.

Klopidoğrel tedavisi medikal ya da revaskülarizasyon uygulanan, TIMI risk skoruna göre düşük-orta-yüksek riskli hastalarda benzer rölatif risk azalmasına neden olmuştur (76). Takip eden analizlerde klopidoğrel tedavide yarar zamanı değerlendirilmiş ve ilk 24 saat içinde uygulandığında klopidoğrel tedavisinin yararının başladığı ve ilk 30 günde giderek artarak faydanın büyük oranda arttığı kanıtlanmıştır (77). Yararda ki artışın 31.

günden 1 yıla kadar devam ettiği gözlenmiştir (yeni olay insidansı %5,2'ye karşı %6.3, RR 0,82).

Bütün kılavuzlarda AKS 'de ilk tedavi; bir kontrendikasyon yoksa en kısa sürede enterik olmayan aspirinin çiğnetilmesidir (sınıf I, A) (78). Oral yükleme dozu 150-300 mg, oral alamayanlarda parenteral aspirin (Türkiye'de rutinde yok) uygulanabilir. İdame doz 75-100 mg/gün (81-325) olup ömür boyudur (79). Tikagrelor kullananlarda 100 mg/gün ve altı aspirin idamesi önerilir. 81 mg/gün idame aspirin önerisi AHA kılavuzuna sınıf IIa, B olarak girmiştir (78). Aspirin alerjisinde veya gastrointestinal sistem intoleransında klopidoğrel veya diğer P2Y12 reseptör inhibitörleri kullanımı veya desensitizasyon tedavisi önerilmektedir.

Akut koroner sendromlu hastayla ilk karşılaşıldığında aspirine ilave klopidoğrel veya tikagrelor yükleme dozu başlanılmalıdır (sınıf I, B). Prasugrel 75 yaş üstü, 60 kg altı ve TIA/inme öyküsü olmayan ve klopidoğrel kullanmayan hastalarda; koroner anjiyografisi yapıp koroner anatomisi görüldükten sonra PKG yapılacaksa ve KABG düşünülüyorsa başlanılabilir (sınıf I B).

AKS ile gelen hastada kanama riski yüksek değilse; ister medikal ister PKG isterse de KABG tedavisi yapılmış olsun ikili antiagregan tedaviye idame dozda en az 12 ay devam edilmelidir (sınıf I, A). İlaç kaplı stent (drug-eluting stent - DES) takılmışlarda 12 aydan daha uzun süre ikili antiagregan tedavinin devamı sınıf IIb öneridir (80). Kanama riski artmış hastalarda ikili tedavinin 12 aydan daha kısa verilmesi düşünülebilir (sınıf IIa, C) (80). Aspirin alerjisinde dual antiagregan tedavi olacak diye iki P2Y12 reseptör inhibitörü kullanılmaz (78).

4.1 Perkutan Koroner Girişimlerde Antitrombotik İlaç Kullanımı

Stent implantasyonu takiben en korkulan komplikasyon stent trombozu olayıdır. Klopidoğrel tedavisi stent endotelizasyonuna kadar geçen süre zarfındaki stent trombozu insidansını belirgin şekilde azaltmıştır. Çıplak metal stentlerde endotelizasyon ortalama bir aydır. Ancak ilaç kaplı stentlerde endotelizasyon süresi uzamıştır ve klopidoğrel tedavisinin devamlılığı ve ne zaman kesileceği konusunda net bir bilgi henüz yoktur. İlaç salınımlı stent

implantasyonundan yıllar sonra klopidoğrel kesimine bağılı birçok stent trombozu vaka bildirimi yapılmıştır (81). Bavry ve arkadaşları ilaç salınımlı ve çıplak metal stent çalışmalarının dahil edildiğı metaanalizlerinde geç stent trombozu insidansının ilaç salınımlı stent takılan hasta grubunda oldukça yüksek olduğunu saptamışlardır (82). Basket Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET) çalışmasında klopidoğrel kesimini takiben ilaç salınımlı stent takılan hastalarda çıplak metal stent takılan 40 hasta grubuna göre daha fazla kardiyak ölüm ve myokard enfarktüsü oranı saptanmıştır (83). Einstein ve arkadaşları ise ilaç salınımlı stent takılan hastalarda uzatılmış klopidoğrel tedavisinin daha az ölüm oranıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır (84). Girişimsel kardiyologların birçoğı bu bilgiler eşğinde klopidoğrel tedavisinin hasta tolere edebildiğı sürece uzatılmasından yanadırlar (85-86). Perkütan koroner girişim öncesi sağlanan etkin platelet inhibisyonunun postprosedürel daha az olay oranı ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (87).

PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention - Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Rekurren Events) çalışması perkutan koroner girişim uygulanacak hastalarda klopidoğrel uygulamasının yararını gösteren ilk çalışmadır (88). CURE çalışmasındaki 2658 hastaya perkutan koroner girişim uygulanmıştır ve %82 hastaya stentleme yapılmıştır (88). Bu PCI-CURE çalışmasında 1313 hasta klopidoğrel, 1345 hasta da plasebo koluna ayrılmıştır. 300 mg klopidoğrel yükleme dozu ya da plasebo PKG'den ortalama 6 gün önce verilmiş ve PKG sonrası 4 hafta devam edilmiştir. Primer sonlanım noktaları PKG'den 30 gün sonraki kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve acil hedef damar revaskülarizasyonudur. Plasebo ile karşılaştırıldığında klopidoğrel alan kolda primer sonlanım noktalarında anlamlı oranda azalma saptanmıştır (%4,5'e karşı %6,4). Klopidoğrel ile primer sonlanım noktalarında 1/3 oranında azalma gözlenmiştir (RR: 0,70; p:0,03). Klopidoğrel'in bu yararlı etkisinin PKG öncesi, PKG sonrası ve uzun dönem takiplerde (ortalama 8 ay) devam ettiğı gözlenmiştir. İki grup arasında kanama açısından anlamlı fark saptanmamıştır (88).

CREDO çalışması (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) hem PKG sonrası klopidoğrel kullanımının 12 ay gibi uzun bir

sürede etkilerini gözlemlemek, hem de 300 mgr'lık yükleme dozunun etkinliğini ve güvenilirliğini göstermek üzere tasarlanmıştır. Çalışma sonuçları 300 mgr klopidoğrel yükleme dozunun veriliş saatlerine göre altgruplara ayrıldığında, klopidoğrel en az 6 saat önce yüklendiği grupta istatistiksel olarak anlamlı olabilecek yarar sağlandığı görülmüştür (Göreceli risk azalması %38.6; $p=0.05$) (89). Konuyla ilgili birçok *in vitro* çalışmanın sonuçları da, 300 mgr'lık yükleme dozuyla en yüksek antitrombosit etkinin ortaya çıkabilmesi için en az 6 saatin gerekli olduğu yönündedir. Dolayısıyla, klopidoğrel en yüksek etkinliği için en az 6 saate ihtiyaç bulunmaktadır; diğer taraftan, acil durumlarda PKG henüz bu süre tamamlanmadan yapılmak zorundadır. Gerek klopidoğrel direnci ile ilgili veriler, gerekse *in vitro* çalışmalarda kaydedilmiş olan yetersiz antitrombosit etki-zaman eğrileri, araştırmacıları daha yüksek dozlarda klopidoğrel kullanımına yönlendirmiştir.

Yüksek yükleme dozları ile ilgili iki önemli çalışma ALBION ve ARMYDA II'dir (90-91).

ARMYDA-II çalışmasında (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) PKG planlanan 255 hasta işlemden 4 ila 8 saat önce 300 mgr ve 600 mgr klopidoğrel yüklenecek şekilde gruplandırılmıştır. Hastaların başlangıçta ve işlem sonrası 4. ve 8. saatlerde ölçülen CK-MB, troponin T ve miyogloblin değerleri karşılaştırıldığında, işlem sonrası tüm belirteçlerin 600 mgr yüklenen grupta daha düşük olduğu görülmüştür. İki grup arasında yan etki profili açısından anlamlı fark bulunmamıştır (90).

ALBION çalışması (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) ise, ARMYDA-II'den farklı olarak, sadece ST yükselmesiz ME ile başvuran hastaları içermektedir. Bu çalışmada da, ARMYDA-II ile benzer şekilde, 600 mgr'lık yükleme dozu verilen PKG hastalarında 300 mgr yüklenen hastalara göre trombosit agregasyonunun ve p-selektin düzeylerinin daha düşük olduğu ve bir aylık kardiyovasküler olay sayısının azalmış olduğu görülmüştür (92).

Daha da yüksek dozların denendiği bir başka çalışmada ise 900 mgr klopidoğrel kullanıldığında 300 mgr'ya göre daha yüksek trombosit inhibisyonu sağlanmasına karşın, 600 mgr ile 900 mgr klopidoğrel yükleme dozlarının dördüncü saatinde anlamlı fark görülmemiştir (91).

CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS) çalışmasında (93) yüksek yükleme dozları (600 mg) ve idame tedavinin ilk haftasında 150 mg klopidoğrel verilmesi ile kanama riski abartılmadan klopidoğrel antitrombotik etkinliği artırılmış; böylece klopidoğrel antiagregan etkisinin geç başlaması kısmen bertaraf edilmiştir. Oluşma oranı nispeten düşük olsa da akut ME ve ölüm riski yüksek (%20-45) olduğundan subakut ve geç dönem stent trombüsü klopidoğrel için halâ sorun olarak kalmıştır (94). Bu nedenle antitrombotik etkinliği daha yüksek yeni ADP reseptör antagonistlerine ihtiyaç doğmuştur.

AKS'deki morbidite ve mortalitede tromboz oluşumu ile gelişen iskemik komplikasyonlar en büyük paya sahipse de antitrombosit ve antikoagülan tedavi nedenli kanamalar da önemli rol oynamaktadır. Majör kanama 30 gün içindeki ölümü 4 kat, miyokard enfarktüsünü 5 ve inmeyi 3 kat artırmaktadır (95). Kanamaya ait hemodinamik olumsuzluklar dışında hem kan transfüzyonunun immünolojik ve inflamatuvar etkisi hem de antitrombotik ilaçların erken kesilmesi veya etkin dozda verilememesi trombo/iskemik olaylarda artışa neden olmaktadır (96). Bu yüzden antitrombotik tedavide tromboz ve kanama dengesi çok önemli görülmektedir.

4.2 Aterotrombotik Hastalıklarda Antitrombositik İlaç Kullanımı

Klopidoğrel vasküler hastalıklarda çok önemli bir ilaç olduğu çok geniş bir hasta grubunun (19185 hasta) dahil edildiği randomize Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) çalışmasında belirtilmiştir. Hasta popülasyonu vasküler hastalığa sahip heterojen bir popülasyondan oluşmuştur. Dahil edilme kriterleri 3 farklı klinik konuma sahip hasta grubundan oluşmuştur; son altı ay içinde iskemik atak geçirmek, son otuz beş gün içinde miyokard enfarktüsü geçirmek ve intermitan klaudikasyodur. Hastalar günlük 75 mg klopidoğrel ve 325 mg aspirine

ortalama 1.9 yıl boyunca randomize edildiler. Çalışma çift kör olup çalışma sırasında hastalara periyodik olarak olası lökopeni veya trombositopeni ihtimaline karşı lökosit ve platelet sayımı yapıldı. CAPRIE çalışmasının primer sonlanım noktası vasküler ölüm, myokard enfarktüsü ve iskemik inme olup, primer sonlanım noktası bakımından yıllık olay oranı klopidoğrel alan hastalarda (%5,3) aspirin alan gruba göre (%5,8) daha azdır ($p=0,043$). Bu klopidoğrel yaklaşık olarak %8,7 risk azalması olarak ifade edilebilir (%95 CI:%0,3-16,5). Bu farklılığın en büyük nedeni klopidoğrel alan grupta daha az myokard enfarktüsü görülmesidir (klopidoğrel alan grupta 275 hasta, aspirin alan grupta 333 hasta). Tüm nedenlere bağlı ölüm ise iki grupta benzerdir (klopidoğrel alan grupta %3,05, aspirin alangrupta %3,11, $p=0,71$). CAPRIE çalışmasının retrospektif çalışmasında devam eden fatal ve fatal olmayan myokard enfarktüsünde relatif olarak %19,2 risk azalması sağladığı gösterilmiştir ($p=0,008$) (97). Bu fayda hastaların bütün risk profilinde gösterilmiş olup, burdan myokard enfarktüsü için düşük riske sahip olanlar yüksek riske sahip olanlara benzer oranda klopidoğrel tedavisinden fayda görürler. CAPRIE çalışmasının daha kapsamlı analizinde koroner arter bypass ameliyatı olan (%15,9 vs %22,3; relatif risk azalması %28,9), birden çok iskemik atak geçiren (%18,4 vs %20,4 ; relatif risk azalması %10), birden çok vasküler yatağı tutulan (%17,4 vs %19,8;relatif risk azalması %12,4), diabetes mellitus olan (%15,6 vs %17,7; relatif risk azalması %12,5), insülin bağımlı olan (%17,7 vs %21,5; relatif risk azalması %16,7) hastalarda daha fazla risk azalması görülmüştür. İskemi veya kanama için hastaneye tekrar yatış oranları aspirine nazaran klopidoğrelde daha azdır (98). İlginç olarak CAPRIE Actual Practice Rates Analysis (CAPRA) klinik çalışmaların aksine advers olaylar gerçek hayatta fazla saptanmıştır (99). CAPRIE çalışmasının sonuçlarından klopidoğrelin iyi tolere edilebildiği saptanmış olup, döküntü %6, diare %4 oranında, klopidoğrelle tedavi edilen grupta aspirine göre biraz daha fazla saptanmıştır (%5 vs %3). Buna ek olarak klopidoğrel alan grupta daha az kanama komplikasyonu görülmüştür (gastrointestinal kanama insidansı %2 vs %2,7). İntrakraniyal kanama insidansı ise her iki grupta benzer bulunmuştur (%0,35 vs %0,49). Nötropeni insidansı klopidoğrel alan

grupta %0,10, aspirin alan grubunda ise %0,17 oranında görülmüş, ağır nötropeni ise karşılıklı olarak %0,05 ve %0,04 oranlarında seyretmiştir. Klopidoğrel alan grupta kolesterol seviyesinde artış saptanmamıştır. CAPRIE çalışması günlük 75 mg klopidoğrel tedavisinin vasküler hastalığı olan hastaları sekonder korumada efektif ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Çalışmada en çok fayda klopidoğrel alan grubun düşük myokard enfarktüs oranına sahip olmasıdır.

Bununla beraber çoklu risk faktörü olan ya da klinik olarak tanımlanmış kardiyovasküler olayları olan hastalarda aspirin tedavisine ek olarak klopidoğrel eklenmesinin etkisi CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) çalışmasında değerlendirilmiştir. Ortalama 28 aylık takipte primer sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ya da inme açısından yararlı olmadığı gösterilmiştir (%6.8'e karşı %7.3; p=0.2). 12.153 hastanın alındığı bu çalışmanın subgrup analizlerinde tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olanlarda aspirine klopidoğrel eklenmesi primer sonlanım noktalarında %1 daha düşük risk oluşturmuştur (%6.9'a karşı %7.9; p=0.04). Bu sonuç tanımlanmış koroner arter hastalığı nedeni ile aspirin alanlarda klopidoğrelin oldukça yarar sağladığı hipotezini desteklemektedir (100). Klopidoğrel ile plasebo karşılaştırıldığında sekonder sonlanım noktaları olan miyokard infarktüsü, inme, kardiyovasküler nedenli ölüm ya da kararsız angina pectoris, geçici iskemik atak ya da revaskülarizasyonda %8 rölatif risk azalması saptanmıştır (%16.7'e karşı %17.9; RR 0.92; 95CI 0.86-0.9; p=0.04) (101) .

Fakat elektif veya AKS'de özellikle stent takılanlarda teknik nedenler dışlandığında bile subakut trombüs ve reinfarktüslerin görülmesi klopidoğrelde ki tedavi açığını göstermiştir. Klopidoğrelin bu eksiklikleri *black box* uyarı olarak FDA tarafından 2010 yılında dikkatlere sunulmuştur (102). Prodrug olduğundan klopidoğrel karaciğerde 2 basamaklı enzimatik yoldan geçerek aktif metabolitine dönüşmektedir. Bu zorunluluk antitrombotik etkinin başlamasını geciktirmektedir. Ayrıca obez ve diyabetik olma gibi fenotipten; bağırsaktan emilimini etkileyen enteric ABCB 1 polimorfizminden; hepatik

CYP450 enzim sistemi polimorfizminden (özellikle CYP2C19*2) ve bu enzimatik yolları kullanan ilaçlardan etkilenen klopidoğrelın biyoyararlılığı da çok değişken olabilmektedir (103). Yaklaşık %25-30 kadar kişide dūřuk fonksiyonlu CYP2C19*2 alleli vardır. Bu allelerin potansiyel zararı (trombotik/iskemik olay artışı) bilinse de klinik yansıması ileri araştırmaları gerektirmektedir.

Trombozu önleyerek iskemik olayları azaltma kanama riski artışını beraberinde getirmektedir. Aspirin ile başlayan bu durum özellikle ikili antiagregan kullanımında aspirinin yanına klopidoğrel eklenmesi ile dikkatleri daha da çekmiştir. Artık bu alanda yenilik getiren her ilacın antitrombotik etkinliği kadar kanama riski de değerlendirilmektedir. Antiagregan etkinin artması kanamaları da artıracaktır, fakat bu kabul edilebilir sınırları içinde olmalı ya da günlük pratikte kullanılan ilaçlardan (klopidoğrelden) daha fazla olmamalı hatta az olmalıdır. İlaçlar hastalığı tedavi ederken ve/veya o hastalıkla ilintili son noktaları (fatal ME, non-fatal ME, inme) azaltırken kanama komplikasyonlarını (non-KABG kanamalar, intrakraniyal kanama, majör ve minör kanamalar vb) artırmamalı ve en önemlisi mortaliteyi de azaltabilmelidir. Bu alanda yeni ilaçlar prasugrel ve tikagrelor olmuştur.

Prasugrel klopidoğrel gibi tiyenopridin grubundan, P2Y12 reseptörüne irreversible bağlanan bir ön ilaçtır. Karaciğerde tek basamaklı enzimatik yolla aktif metabolitine dönüşür. Fakat polimorfizmden etkilenmez ve etki başlama süresi ½ saat kadar kısadır.

Tikagrelor P2Y12 reseptörüne reversible bağlanan, karaciğerde enzimatik yolu kullanmayan doğrudan etkili bir ilaçtır. Tiyenopridin olmayan ADP reseptör antagonistidir. Siklo-pentil-triazolo-primidin grubunun ilkidir. Etki başlama süresi prasugrelle aynıdır ve kısa sürede (2 saat) maksimal etkiye ulaşarak %80 trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu maksimal etkiye ulaşım süresi klopidoğrelde 4 saat olup trombosit agregasyonu inhibisyonu da %40 civarındadır.

Prasugrel ve tikagrelor EMA (European Medicines Agency) ve FDA'dan kısa sürede ilaç ruhsatlarına onay almış ve nispeten hızlı bir şekilde ESC ve AHA kılavuzlarına AKS tedavisinde sınıf I endikasyonla girmiştir. Değişik

yorumlar yapılsa da burada çalışmaların sonuçları kadar çalışmada karşılaştırma ilacı olan klopidoğrelın eksikliklerinin de rolü vardır.

TRITON-TIMI 38 prasugrelın AKS tedavisindeki yerini ve kullanım özelliklerini belirleyen temel çalışmasıdır. Koroner anatomisi belirlenmiş AKS'li hastalarda PKG yapılanlarda 300 mg yükleme, 75 mg/gün idame dozu kullanılan klopidoğrele kıyasla 60 mg yükleme, 10 mg/gün idame dozda prasugrelın kardiovasküler ölüm, nonfatal ME ve nonfatal inme gibi iskemik olayları azalttığı (mutlak riskte %2.2 ve rölatif riskte %19 azalma) gösterilmiştir. Bununla birlikte, prasugrel, hayatı tehdit edici ve ölümcül kanamayı kapsayan TIMI majör kanama riskinde (%1.8 karşı %2.4) de anlamlı artışa neden olmuştur (54-55). Prasugrel transiyent iskemik atak (TİA) ve inme geçirme öyküsü olanda kontrendikedir. 75 yaş üstü hastalarda intrakraniyal kanama riski nedeniyle tavsiye edilmemektedir. 60 kg altında da kanama riski artmıştır. Koroner anatomisi bilinmeyen AKS'li hastalarda ve AKS dışı elektif PKG'de çalışması olmadığından prasugrel kullanımı önerilmemektedir (56).

AKS tedavisinde tikagrelorun yerini gösteren ana çalışması da PLATO'dur (104). AKS'li hastalarda ister medikal isterse PKG tedavisine alınmış olsun 600 mg yükleme, 75 mg/gün idame dozu kullanılan klopidoğrele kıyasla 180 mg yükleme, 2x90 mg/gün idame dozda kullanılan tikagrelorun vasküler ölüm, nonfatal ME ve nonfatal inme gibi primer birleşik son noktaları azalttığı (mutlak riskte %1.9 ve rölatif riskte %16 azalma) gösterilmiştir. KABG yapılmayanlarda majör kanamalarda artış olmasına rağmen KABG ile ilişkili kanamalarda artış gözlenmemiştir. Diğer ülkelere göre etkinliğin az bulunduğu Kuzey Amerika verilerinin dikkate alınarak yapılan post hoc analiz sonucuna göre tikagrelor alanlarda aspirinin günlük idame dozunun 100 mg ve altında olması (Türkiye ruhsatında 100-150 mg) gerektiği belirtilmiştir (105). Çalışması olmadığından tikagrelorun fibrinolitik tedavi sonrası ve elektif PKG'de kullanımı önerilmemektedir. PLATO çalışmasında TİA ve inme geçirenler çok az sayıda olduğundan (istatistiksel anlamlılığa ulaşamayacağından) bu grup hastalarda da kullanımı belirsizdir (58).

5. Antitrombotik İlaçların Cevap Değişkenliği ve Direnci

Ciddi vasküler olayların (non-fatal miyokard infarktüsü, non-fatal inme ve vasküler ölüm) patofizyolojisinde, aterosklerotik zeminde gelişen arteriyel trombüslerin olduğu ve arteriyel trombüs oluşumunda da trombositlerin önemli bir role sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir (106). Kardiyovasküler hastalıklarda primer ve sekonder koruma amacıyla uygulanan antitrombotik tedavinin, vasküler olayları anlamlı bir şekilde azalttığı birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir (107).

Trombositler hemostazda ve trombozda merkezi role sahip kan hücreleridir. Vasküler endotelin hasarı ile ortaya çıkan subendotelyal doku ve von Willebrand Faktör, trombositlerin hasar bölgesine toplanmasını sağlar. Kollajen, ADP, epinefrin, trombin, tromboksan A2 (TxA2), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve serotonin gibi uyarıcı ajanların etkisiyle şekil değiştiren ve granül içerikleri ile sentezledikleri TxA2 ve PAF gibi maddeleri salgılayan trombositler agregatlar oluştururlar (106). Uyarıcı ajanların trombositler üzerindeki reseptörleri, çoğunlukla G protein bağlantılı reseptör ailesindendir. Reseptörlerin özgüllüğüne bağlı olarak G proteinlerin farklı alt tipleri uyarılır ve farklı hücre içi yollar üzerinden trombosit aktive olur (108). Trombosit aktivasyonu farklı uyarıcı ajanlar, farklı reseptörler ve farklı hücre içi yollar üzerinden çok yönlü olmasına rağmen, klinikte en çok kullanılan antitrombotik ilaç olan aspirin, yalnızca TxA2 sentezini bloke eder. Diğer bir antitrombotik ilaç grubu olan tienopiridinler (tiklopidin ve klopidoğrel) ADP reseptörlerinden (P2Y1 ve P2Y12) yalnızca birinin (P2Y12) antagonistidirler (109). Antitrombotik ilaçların hücre düzeyinde oldukça spesifik etkilerine rağmen klinik yararları tartışılmaz. Antithrombotic Trialists' Collaboration, son çalışmasında, tıkaçıcı vasküler olay sıklığının arttığı hastalıklarda antitrombotik tedavi ile ciddi vasküler olay sıklığının % 25 azaldığını ortaya koymuştur (107). İki farklı antitrombotik ilacın birlikte kullanılmasının da, farklı aktivasyon mekanizmalarını bloke ederek sinerjistik etkileşim gösterdiği bilinmektedir (110).

İkili antitrombotik tedaviye rağmen bazı hastalarda kardiyovasküler iskemik olaylar tekrarlamaktadır (111). Bu durum pek çok hastanın genel

olarak yeterli çoklu tedavi almasına rağmen tedavi yetersizliği olarak tanımlanmıştır. Aspirin ve klopidoğrele karşı antitrombositler yanıt yaygın hasta gruplarında farklı trombosit fonksiyon testleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde değişkenlik göstermektedir (111).

Son zamanda yapılan birçok çalışmada antitrombositik tedaviye yanıtın tüm hastalarda benzer olmadığı, uygun tedavi dozlarında kullanılmalarına rağmen trombotik veya embolik vasküler olay yaşayan hastaların olduğu bildirilmektedir. Gerek klinik olarak, gerekse trombositlerin değerlendirildiği laboratuvar yöntemleriyle ortaya konan bu durum aspirin direnci veya klopidoğrel direnci olarak tanımlanmaktadır (112).

Antitrombositler ilaçlara yanıtta değişkenlik antrombositler ilaç rezistansı ya da antitrombositler ilaçların trombosit agregasyonunu önlemesindeki yetersizliği, kardiyovasküler tedavide önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır. Yanıt değişkenliği trombosit fonksiyon testleri kullanılarak aspirin ya da klopidoğrel bireyler arasında farklı etkinliğini tanımlar. Aspirin ya da klopidoğrel tedavi yanıtsızlığı bir klinik gözlemdir ve klinik aterotrombotik iskemik olayları engellemede yetersizlik olarak tanımlanır (112).

Laboratuvar yöntemleriyle aspirin veya klopidoğrel direnci saptanan hastaların uzun dönem takipleri sonucunda da, ilaç direncinin artmış vasküler olay sıklığı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (113). Alternatif antitrombositik ilaçların varlığı ve kombine ilaç kullanımının sinerjistik etkileşimi nedeniyle teoride önlenabilir bir durum gibi düşünülebilecek antitrombositik ilaç direncinin laboratuvar yöntemleriyle net olarak tanımlanabilmesi önemli konulardan biridir.

Pek çok çalışma farklı trombosit fonksiyon testleri kullanarak aspirin yanıt azlığı için % 5,5-42,5 (114), klopidoğrel yanıt azlığı için %16,8 -%21 oranında tahmini prevalans belirtmiştir (115-116). Yapılan bir araştırmada klopidoğrel ile tedavi edilen hastaların %4-30'unda yeterli antitrombositler yanıt oluşmamıştır (117). Yeni bir metaanalizde ise klopidoğrel az yanıtlılığı %21 oranında saptanmış (116), %6 hastada aspirin ve klopidoğrel yanıtsızlığı beraber saptanmıştır (118).

5.1 Klopidoğrel direnci mekanizmaları

Klopidoğrele, karşı direnç gelişiminde birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Bu mekanizmalar; dış ve iç olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Dış mekanizmalar; klopidoğrel biyoyararlılığının azalmasına neden olan tedaviye uyumsuzluk, düşük doz kullanımı, artmış vücut yüzey alanı nedeniyle yetersiz ilaç dozu, emilim ve metabolizmadaki değişiklikler ve ilacın biyotransformasyonunu etkileyen ilaç etkileşimidir (119).

İç mekanizmalar ise; P2Y₁₂ reseptör geni ve CYP3A4 gen polimorfizmleri ile CYP3A4 enziminin metabolik aktivitesindeki bireyler arası farklılıklardır.

5.1.1 İlaç tedavisine uyumsuzluk:

Muhtemelen antitrombosit tedavinin yetersizliğinin önemli nedenlerinden biridir ancak değerlendirilmesi güçtür (120). Günlük 75 mg klopidoğrel tedavisi ile maksimum trombosit inhibisyonu ortalama 5 gün içerisinde sağlanır. Perkütan girişim öncesinde daha hızlı inhibisyon sağlamak için en az 6-24 saat öncesinde 300 mg klopidoğrel yükleme dozu verilmesi gerekir (121). Yeni yapılan çalışmalarda, 600 mg yükleme dozu ile 2 saat sonunda trombosit inhibisyonunun %80 oranında sağlandığı saptanmıştır (122-123). Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda işlemden 4-8 saat önce verilen 300 mg ve 600 mg klopidoğrel'in karşılaştırıldığı ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) çalışmasında, yüksek doz grubunda özellikle işlem sonrası miyokard enfarktüsü oranları anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (124). ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) çalışmasında (125) ise perkütan koroner girişim uygulanan akut koroner sendromlu hastalarda 600 mg ve 900 mg'lık klopidoğrel yükleme dozlarının 300 mg yükleme dozuna göre daha hızlı trombosit inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Kanama oranları ise her üç grupta benzer bulunmuştur. Her ne kadar 900 mg'lık dozla 600 mg'a göre daha yüksek oranda trombosit inhibisyonu sağlanmış görünse de bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca etkilerinin başlaması açısından her iki yüksek doz arasında anlamlı farklılık yoktur. Yine

klopidogrelin yüksek yükleme dozlarını değerlendiren ISAR-CHOICE (Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) çalışmasında 900 mg yükleme dozu 600 mg'a göre ek trombosit inhibisyonu sağlamamaktadır. Yazarlara göre 600 mg üzeri klopidogrel yükleme dozları gastrointestinal sistemden emiliminin yetersizliği sebebiyle ek bir üstünlük sağlamamaktadır (126).

5.1.2 İlaç etkileşimi:

Karaciğerde sitokrom P450 izoenzimlerinin (3A4, 2C9, 2C19, 1A9) aktivitelerini değiştirebilen ilaç etkileşimleri klopidogrelin etkinliğini azaltabilmektedir. Bu konuda özellikle lipofilik statinler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve proton pompa inhibitörlerinden omeprazol suçlanmaktadır. CYP3A4 substratı olan veya bu enzimi bloke eden herhangi bir ilaç, bir ön ilaç olan klopidogrelin aktif metabolitine çevrilmesini engeller. Bu ilaçlar arasında en önemlileri hidroksimetilglutaril-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinlerdir. Lovastatin ve pravastatin hariç statinlerin çoğu lipofiliktir ve genellikle karaciğerden metabolize olurlar. Lovastatin ve simvastatin CYP3A4'ya orta derecede afinite gösterirlerken, atorvastatin düşük afinite gösterir (127-128). Fluvastatin ve rosuvastatin ise CYP2C9 substratıdır (127). Şu anda kullanılan atorvastatin aktif asit formundadır ve CYP3A4'ün zayıf substratıdır, ancak bu form çeşitli enzimatik reaksiyonlarla lakton formuna dönüştürülür ve CYP3A4'e yüksek afinite ile bağlanır (129). Yapılan çalışmalarda, statinler ve klopidogrel etkileşimi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Lau ve ark. (130), perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda 40 mg atorvastatinin doz bağımlı ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde klopidogrelin antitrombosit etkisini azalttığını göstermişlerdir. Bu etki stent takılması sonrasındaki 6. ve 7. günlere kadar önemli oranda devam etmekteyken, aynı ilişki pravastatin ile gözlenmemiştir (130). Ancak PRONTO (Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence) , CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) , PLUS CREDO çalışmalarının retrospektif analizlerinde klopidogrelin statin ile beraber kullanımında trombosit fonksiyonlarında ve klinik son noktalarda

herhangi bir etkileşim saptanmamıştır. Yapılan dört prospektif çalışmada ise statinler ve klopidoğrel arasındaki bu etkileşimin olası olabileceği bildirilmiştir (131). Yüksek klopidoğrel yükleme dozu ile yapılan iki çalışmada ise CYP3A4 ile metabolize olan statin kullanan hastalarda, klopidoğrel 600 mg verilmesi ile antitrombosit etkide herhangi bir azalma gözlenmemiştir (131). Mitsios ve ark.nın (132) akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatırılan 45 hiperkolesterolemik hastayı 10 mg atorvastatin ve 40 mg pravastatine randomize ettikleri çalışmalarında ne atorvastatinin, ne de pravastatinin beş hafta sonunda klopidoğrel antitrombosit etkisini azaltmadığı saptanmıştır. Aspirin ve klopidoğrelden oluşan çift antitrombosit tedavinin, aspirin ve plaseboya karşı değerlendirildiği CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) çalışmasının sekonder analizinde ise; kullanılan statin tipi ile önemli son noktalar açısından klopidoğrel ya da plasebo arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (135). Statinlerle ilgili bu çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar, trombosit fonksiyonlarının ölçümünde farklı tekniklerin kullanımı, örneklemelerin küçük olması (134), eşit olmayan statin dozlarının karşılaştırılması (131), simvastatin ve lovastatin bilgilerinin atorvastatine karşı birleştirilmesi (133) ve statin kullanımı öncesinde bazal trombosit fonksiyonlarının bilinmemesine (134) bağlanabilir.

Daha güncel bir konuda proton pompa inhibitörleri ile klopidoğrel etkileşimidir. Proton pompa inhibitörleri ve klopidoğrel sıklıkla birlikte reçete edilmektedir. Klopidoğrel aktif ilaç haline dönüşümünden sorumlu olan sitokrom P450 enzimlerinden CYP2C19 enzimi proton pompa inhibitörlerinin de değişen oranlarda metabolizmasından sorumludur. OCLA (Omeprazole CLopidoğrel) çalışmasında, koroner stent takılan ve klopidoğrel ile birlikte omeprazol kullanan hastalarda klopidoğrel P2Y12 reseptörü üzerine olan inhibitör etkisinin klopidoğrel ile birlikte plasebo kullanan hastalara göre azaldığı bulunmuştur (136). Omeprazolün bu olumsuz etkisine rağmen pantoprazol ve esomeprazol için böyle bir etkileşim gözlenmemiştir (137).

Benzer bulgular hepatik sitokrom P450 enziminin inhibitörü olduğu bilinen kalsiyum antagonistleri ile de bildirilmiştir (138). Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) CYP3A4 enzimini bloke eder. Koroner arter hastalığı nedeni ile PKG uygulanan 200 hastanın alındığı randomize çalışmada, KKB alımı klopidoğrel etkinliğini azaltmıştır (139). Tek başına klopidoğrel alanlara göre klopidoğrel ve KKB beraber alanlarda VASP fosforilasyonu (vasodilator-stimulated fosfoprotein) yöntemi ile yapılan in vitro trombosit reaktivitesi daha yüksek bulunmuştur (%48 vs %61). Primer klinik sonlanım noktaları (kardiyovasküler nedeni ölümler, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, stent trombozu, revaskülarizasyon) klopidoğrel ve KKB beraber alan grupta anlamlı oranda daha fazla bulunmuştur (%25 vs %8; %95 CI: 1,7-8,5).

Gurbel ve ark. yüksek doz KKB ve ACE (Anjiotensin Converting Enzim) inhibitörlerinin klopidoğrele yanıtı azalttığını raporlamıştır (140). Rifampin CYP3A4 enzimini uyarır ve klopidoğrelin trombosit inhibisyonu etkisini arttırırken tam tersi olarak klopidoğrel ile CYP3A4 için yarışan eritromisin, ketakanazol gibi ilaçlar ise trombosit inhibisyon etkisini zayıflatır (141) .

5.1.3 Genetik

Adenozin difosfat bağımlı trombosit agregasyonu, P2Y12 reseptör geninin haplotipi ile ilişkilidir. P2Y12 gen polimorfizmi olan hastaların trombositleri ADP ile karşılaştıkları zaman şekil değiştirme kapasitelerinde azalma olur. Angiolillo ve arkadaşları (142), klopidoğrel alan hastalarda CYP 3A4 geni IVS10+12G>A polimorfizminin trombosit aktivasyonunu değiştirdiğini ve bu bireylerde klopidoğrel etkinliğinin azalabileceğini göstermişlerdir. Yakın zamanda yayınlanan Collet ve arkadaşlarının çalışmasında (143) , CYP2C19*2 gen polimorfizminin ge yaşta (<45 yaş) Mİ geçirmiş ve klopidoğrel kullanan hastalarda olumsuz prognoz ve stent trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı sitokrom P450 genetik varyantını taşıyan ve klopidoğrel kullanan hastalar TRITON-TIMI 38 çalışmasında da incelenmiştir. Bu genetik varyantı taşıyan hastalarda, taşımayanlara göre, klopidoğrel aktif metaboliti daha az oranda bulunmuş, trombosit inhibisyonu daha az olmuş ve

stent trombozunu da içeren kardiyovasküler olaylar daha yüksek oranda gözlenmiştir (144). Lau ve arkadaşları (145) tarafından yapılan bir çalışmada ise klopidoğrelle yanıtın CYP 3A4 enziminin metabolik aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle klopidoğrel ile yeterli trombosit inhibisyonu olmayan bireylerde, klopidoğrelle aktif şekline dönüştüren bu enzimin aktivitesi düşük bulunmuştur. İlginç şekilde bu enzimin aktivitesini artıran rifampin ile birlikte verilen klopidoğrelle antitrombosit etkinliğinde düzelme izlenmiştir (145) .

5.1.4 Sigara

Sigara, aspirin ve klopidoğrel alan bireylerde azalmış yanıtı neden olabilmektedir (146). Bazı araştırmacılar (Matetzky ve ark) ise sigara içenlerin klopidoğrelle daha yanıtsal olduğunu göstermiştir (147) . Gremmel ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada sigara içiminin klopidoğrel etkinliğini artırma ile ilişkili olduğu, aspirin ile benzer etkileşmenin olmadığını in vitro testler kullanarak belirtmiştir (148). Blinden ve ark. ise sigara içenlerde klopidoğrelle daha az trombosit agregasyonuna neden olduğunu tanımlamıştır (149) .

5.1.5 Vücut Kitle İndeksi (VKI)

VKI klopidoğrelle yanıtı etkileyen bir diğer faktördür. Koroner stent uygulanan 48 hastada VKI'nin etkisi değerlendirilmiştir. İşlemden önce 300 mg klopidoğrel yükleme dozu uygulanmıştır. %60 hastada VKI ≥ 25 ve %40 hastada VKI <25 olarak saptanmıştır. ADP'in indüklediği trombosit agregasyonu fazla kilolu bireylerde bazalde, 24 saat sonunda ve takip süresince daha fazla saptanmıştır. 24. saatte trombosit inhibisyonu fazla kilolu bireylerin %59'unda, normal kilolu bireylerin ise %26'sında suboptimal (<40) düzeyde saptanmıştır ($p=0,04$). Artmış VKI suboptimal trombosit yanıtının bağımsız bir prediktörü olarak belirtilmiştir. Sonuçta fazla kilolu bireylerde daha yüksek trombosit agregasyonu bulunmaktadır ve bu bireylerde koroner stentleme sonrası erken dönemde etkin trombosit inhibisyonu için daha yüksek klopidoğrel yükleme dozuna ihtiyaç vardır (150).

5.1.6 Diyabetes Mellitus

Diyabeti olan bireylerde trombositler artmış bazal aktiviteye sahiptir ve immatür trombositler daha fazla bulunur (151) ve bu durum aspirin ve/veya klopidoğrelın etkisini inhibe etmektedir (152). Geisler ve arkadaşları 485 hastayı içeren bir çalışmada 161 adet diyabetik hastanın 600 mg yükleme dozuna yanıtını değerlendirmişlerdir. 600 mg yükleme dozu sonrası diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre daha az trombosit yanıtı izlenmiştir ($p=0,01$). Kararlı angina pektoris ya da akut koroner sendrom nedeni ile koroner stent uygulanan hastaları içeren subgrup analizlerinde diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre ADP ($p=0,0002$) veya kollajenin indüklediğı ($p=0,005$) agregasyonun daha fazla olduğı gözlenmiştir (153). Glisemik kontrol ile arasında tam bir ilişkili saptanmamıştır. Ancak insülin tedavisi ile klopidoğrele karşı yanıtta azalma olabilmektedir. İnsülin normalde P2Y12 yolu ile trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bununla beraber tip 2 diabetes mellitusta insülin yanıtı azalmıştır ve P2Y12 yolu upregülasyona uğrar, trombosit agregasyonu artar, antitrombositer tedaviye yanıt azalır (154). İnsülin tedavisinin trombosit fonksiyonuna etkisi aspirin ve klopidoğrel alan hastalarda değerlendirilmiştir (155). Bu amaçla ADP (spesifik) ve P2Y12 yolağı için spesifik olmayan agonistler kullanılmıştır. İnsülin tedavisi alan diyabetikler de insülin tedavisi almayanlara göre artmış trombosit agregasyonu izlenmiştir (155).

Tablo 2: Olası Klopidoğrel Direnç Mekanizmaları

GENETİK FAKTÖRLER: CYP, GPIa, GPIIb, MRD1 genlerinin polimorfizmi
HÜCRESEL FAKTÖRLER: Trombosit yıkımının artması ADP salınımının artması Trombosit yüzeyinde P2Y12 reseptör yoğunluğunun azalması P2Y12 reseptör polimorfizmi
KLİNİK FAKTÖRLER: Kötü hasta uyumu Doz yetersizliği (özellikle AKS ve stent trombozunda) İntestinal P-glikoprotein MDR1 gen ürünü üzerinden ilaç etkileşimi Karaciğer CYP3A4 enzim sistemi üzerinden ilaç etkileşimi Akut koroner sendrom DM/İnsulin direnci VKİ artışı İlaç etkileşimleri (PPI (omeprozol),CCB, statin (atorvastatin), ACE-i)

Gp: glikoprotein, CYP: Sitokrom p, ADP: Adenozindifosfat, MDR1: Multidrug resistance gene-1, AKS: Akut koroner sendrom, DM: Diabetes mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi, CCB: Kalsiyum kanal blokeri, PPI: Proton pompa inhibitörü, ACE-i: Anjiotensin converting enzim-inhibitörü

5.2 Klopidoğrel direncinin klinik sonuçları

Koroner girişimin önemli bir komplikasyonu olan stent trombozunda trombosit etkinliğinin arttığı saptanmıştır (156) ve klopidoğrelle yanıt vermeyen hastalarda stent trombozu daha sık izlenmektedir. Muller ve ark. (157), koroner arter hastalığı nedeniyle elektif girişim yapılan 105 hastada %5-11 oranında ilaca yanıtsızlık ve %9-26 oranında yanıtta azalma saptamışlardır. Ayrıca, ilaca yanıtsız hastalarda subakut stent trombozunun iki kat daha fazla olduğu izlenmiştir. Wenaweser ve ark.nın (158) çalışmalarında ise, farklı bir sonuçla, aspirin direnci saptanan hastalarda stent trombozu daha sık gözlenirken, klopidoğrel direnci olan hastalarla kontrol grubu arasında fark izlenmemiştir. Ancak aspirin ve klopidoğrel direncinin birlikte gözleendiği olgularda stent trombozunun daha sık olduğu saptanmıştır. Trombotik komplikasyonlar açısından başka önemli bir konu

ise tedavi öncesi trombosit etkinliğidir (reactivity). Bazı hastalarda klopidoğrel ile agregasyon testlerinde yeterli yanıt izlenmesine rağmen tedavi sonrası trombosit etkinlikleri halen yüksek kalmaktadır. Bu durumda trombotik riskin asıl belirleyicisi klopidoğrele yanıt değil tedavi sonrası trombosit etkinliğidir (159). Matetzky ve ark.nın (160), ST segment yükselmeli Mİ geçiren ve primer girişim yapılan hastaların bazal ve 6.günde ADP ile uyarılan trombosit agregasyon inhibisyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, klopidoğrele yanıtı en az olan grupta altı aylık izlem periyodunda %40 oranında tekrarlayan kardiyovasküler olaylar saptanmıştır. Gurbel ve ark. (161), koroner stent uygulanan hastalarda 300 mg ve 600 mg klopidoğrel yükleme dozlarının klopidoğrele yanıtısızlık üzerine etkilerini incelemişlerdir. Yüksek yükleme dozu (600 mg) kullanılan hastalarda ilaca yanıtısızlık oranının; başka bir deyişle klopidoğrel direncinin daha düşük olduğu saptanmıştır (5 µM ADP ile klopidoğrele yanıtısızlık oranları %8'e karşılık %28, 20 µM ADP ile %8'e karşılık %32). Ayrıca bu çalışmada yine trombotik riski belirlemede, tedavi sonrası trombosit aktivitesinin klopidoğrel direncinden daha önemli olduğu saptanmıştır (161). Lev ve ark. (162), ikili antitrombotik tedavi verilen hastalarda, aspirin direnci saptanan grupta klopidoğrele cevabın da azalmış olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda, her iki ilaca da dirençli olan hastalarda, perkütan girişim sonrası trombotik komplikasyonların arttığı gösterilmiştir. Gori ve ark.nın (163) prospektif çalışmalarında ise, ilaç kaplı stent takılan 746 hastada hem aspirin, hem de klopidoğrele yetersiz yanıt veren hasta oranın çok yüksek olmadığı (%6) bildirilmiştir. Ancak bu grupta, stent trombozu ve kardiyovasküler ölüm her iki ilaca yeterli yanıt veren ya da sadece birine yetersiz yanıt veren hastalara göre daha sık görülmüştür.

5.3 Aspirin Direncini Etkileyen Faktörler:

Trombosit aktivasyonu çeşitli yollar üzerinden gerçekleşir: Trombin oluşumu, shear strese bağlı trombosit adezyonu, çeşitli trombosit agonistlerinin salınımı (ADP, Araşidonik asit (AA), TxA₂). Sikloksijenaz enzimi 1 (COX1) ya da AA/TxA₂ bağımsız yollar aktif ise aspirinin antitrombotik etkisi azalır. Vücutta kişisel volüm dağılımının heterojenitesi veya ağırlık farklılıkları gibi kişisel varyasyonlar nedeniyle aspirin direnci gelişebilir. Trombosit turnoverının arttığı cerrahi girişim, travma sonrası dönem, miyeloproliferatif hastalıklar ve diabetes gibi durumlarda trombosit sayısı ve aktif COX artışı olur. TxA₂ sentezi artar. COX2'nin varlığı ve artmış aktivitesi nedeniyle direnç görülebilir. Akut koroner sendromlu olgularda TxA₂ sentezi %95 aspirin ile inhibe edilirken, idrarda halen 11-dehidro TxB₂ saptanması COX2 aktivitesini gösterir. Makrofaj, monosit, endotel hücrelerinde bulunan COX2 aracılığı ile aspirine dirençli tromboksan sentezi meydana gelebilir. Genetik faktörler, trombosit reaktivitesi ile ilişkili kişiler arası değişkenliğin %30'unu oluşturmaktadır. Bunlardan en sık karşılaşılanları COX1 A842-G polimorfizmi ve P1A1/A2 polimorfizmi'dir. COX1 A842- G polimorfizmi nedeniyle enzim ekspresyonu, fonksiyonu, koroner arter hastalığında farmakolojik ajanlar ile etkileşimi azalır. P1A1/A2 polimorfizmi nedeniyle GP IIB/IIIA ekspresyonu azalır. Aspirin tedavisine rağmen trombosit aktivasyonunda alternatif yollar varlığı oluşur. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar AA'nın COX1 aktif bölgesine bağlanmasını etkilenir. AA'nın asetilasyonu inhibe olur. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların ve aspirinin COX enziminde bağlanma bölgeleri çok yakındır. Birlikte kullanıldıklarında yarışmalı etkileşimler olmaktadır. Bunun dışında enterik kaplı aspirin tabletleri ve normal aspirin tedavileri aynı etkiyi göstermez. Emilim ve biyoyararlanım ile ilgili farklılıklar mevcuttur. İlacın 1 yıldan önce kesilmesi ve düzensiz kullanımı sonucunda %18 olguda tekrarlayan kardiyovasküler hastalıklar görülmekte ve advers kardiyovasküler olay riski 3 kat artmaktadır (164-165).

6. Antitrombotik ilaç izleminde laboratuvar

Trombositler; hem normal hemostazın sağlanmasında hem de patolojik kanama, tromboz ve inflamasyonda kritik öneme sahiptir. Vazokonstriksiyon, damarsal tamir, tümoral büyüme, metastaz, inflamasyon ve ateroskleroz gibi olaylarda önemli görevleri vardır. Antitrombotik tedavi kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemlidir. Geri dönüşümsüz sikloksijenaz inhibitörü olan Aspirin ve P2Y₁₂ adenosin difosfat (ADP) reseptör antagonisti olan Klopidoğrel gibi sık kullanılan antitrombotik ilaçlara karşı gelişen direnç, yüksek riskli hastalarda meydana gelen iskemik olaylar ile paralel olduğu bulunmuştur. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda, antitrombotik ilaçların etkisini test etmek için trombosit fonksiyon testleri ile hastaların izlenmesi gerekmektedir. Ancak in vivo trombosit fonksiyonları ve ex vivo trombosit fonksiyon testlerinin sonuçları arasındaki ilişki net olarak tam ortaya konulamamıştır (166).

Son yıllarda trombosit fonksiyon değerlendirmesi bir dizi klinik durumda giderek artan öneme sahip olmaktadır: kanama bozukluğu olan hastaların tanısı, antitrombotik tedaviye yanıt izlemi, perioperatif hemostazın değerlendirilmesi ve transfüzyon tıbbı gibi. Trombositlerin çok çeşitli fonksiyonları olması nedeniyle trombosit fonksiyon testleri de birçok farklı metod kullanılarak geliştirilmiştir. Farklı yöntemler kullanan cihazlarda aktivasyon sağlayan çeşitli agonistlerle trombositler aktive edilerek, trombositlerin adezyon ve agregasyon kabiliyetleri oluşan pıhtının fiziksel özellikleri yada aktive trombositlerin özellikleri ölçülür. Trombosit fonksiyonları preanalitik faktörlerden çok hızlı etkilenmektedir. Örnek alımı sırasında trombositler kolaylıkla aktive olabilir. Preanalitik faktörler trombosit fonksiyonlarında çeşitliliğe sebep olabilir. Trombosit fonksiyon testlerinin uygulamasında yüksek düzeyde deneyim ve dikkat gerekmektedir.

6.1 Trombosit Fonksiyon Testleri

6.1.1 Trombositten zengin plazmada ışık transmisyon agregometri (LTA):

LTA, Born tarafından ilk defa 1960'larda geliştirildi. Birçok trombosit fonksiyonunu değerlendirmede halen 'altın standard' yöntem olarak kabul edilmektedir. Trombositten zengin plazmaya çeşitli agonistler eklenerek trombosit aktivasyonu ile ilişkili yollar değerlendirilir (167). Bu testte GP IIb/IIIa bağımlı olarak in vitro trombosit-trombosit kümeleri oluşumu, agregasyon sonucu ışık transmittansında artış ölçülür. Optik dansitesi yüksek olan trombositten zengin plazmaya ekzojen bir agonist eklendikten sonra oluşan trombosit agregatları gelişerek plazma daha berrak hale gelir ve ışık transmittansındaki artış ölçülür. Ölçüm cihazında ışık kaynağı ve fotosel arasındaki küvette trombositten zengin plazma 37°C'de devamlı boncukla karıştırılır. Agonist eklendikten sonra trombositler agregate olur. Transmite edilen ışık fotosel ile ölçülür. Cihaz %0'dan (trombositten zengin plazmanın maksimal optik dansitesi) %100'e kadar (optik dansitesi olmayan otolog trombositten fakir plazma) olan hız ve maksimal optik dansite artışını fotometrik olarak ölçer ve kaydeder. Elde edilen sinyaller trombosit agregasyonu sırasında ışık transmittans artışını otomatik olarak grafiksel bir eğriye dönüştürür. Eğrinin eğimi, agregasyonun maksimal genişliği (%) ve bekleme fazı (lag faz) otomatik olarak ölçülür ayrıca trombosit agregasyonunun 5 fazı olan bazal düzey, agonist eklenmesi ve şekil değişimi, primer dalga, sekresyon, ikinci dalga grafiksel olarak incelenir (168) (Şekil 5). Born trombosit agregometri prensibi trombosit fonksiyon bozuklukları ve antitrombotik tedavi izleminde en yaygın kullanılan yöntemdir. En sık kullanılan agregan ajanlar yani agonistler ADP (2 µM ve 5 µM), araziidonik asit (1 mM), kollajen (1 µg/mL), epinefrin (10 µM)'dir. Ayrıca kullanılan diğer bazı agonistler: thrombin reseptör aktive edici peptid (TRAP), TxA₂, mimetic U46619, kalsiyum iyonofor A23187, trombin, serotonin, yılan venomu, antijen-antikor kompleksleri, solubl fibrin monomer kompleksleri ve

fibrin yıkım ürünleridir. Bir antibiyotik olan ristosetin, trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan bir diğer agonist olup, vWF'ün GP Ib/IX/V ile kompleks oluşturmasını hızlandırır (169). Antitrombotik tedavi monitorizasyonunda (örneğin aspirin, tiyepiridin) LTA kullanımı yüksek riskli hastalarda istenmeyen major kardiyovasküler olayları öngörmeye kullanılmaktadır. Hem akut koroner sendrom hem de stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda ADP-AA-LTA ile ölçülen rezidüel trombosit aktivitesi, bu kişilerde iskemik olayların beklenmesi gerektiğini gösterir. Yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarda ADP ve/veya AA ile trombosit agregasyon için eşik değerler belirlenerek antitrombotik tedaviye yanıt vermeyen yani major kardiyovasküler olay geçirme riski olan hastalar belirlenmeye çalışılmıştır (170-171). Birçok laboratuvar için LTA en önemli ve trombosit fonksiyonlarını tam olarak ortaya koyan bir test olmasına rağmen uygulamada belirgin bazı sorunlar vardır. LTA tekniği örnek alımı sırasında kullanılan antikoagulan, lipemi, hemoliz veya trombositopeni gibi preanalitik değişkenden etkilenebilir. Testi uygulayan ve sonuçları yorumlayan laboratuvar çalışanlarının yüksek derecede beceri, deneyim ve ustalığa sahip olmaları gerekmektedir. Hasta örneklerinin çalışılması (trombositten zengin plazmanın hazırlanması, farklı agonist konsantrasyonlarının kullanımı) dikkat ve titizlik istemektedir. Bu nedenlerden dolayı LTA'nın standardizasyonu sürekli geliştirilen bir çalışma alanıdır. Sonuç olarak, LTA'nın trombosit bozukluklarının saptanmasında birinci basamak testi olarak kullanılabileceği birçok çalışmada gösterilmektedir. LTA sonuçları daha spesifik, ileri testler ile doğrulanmalıdır (172).

Bu yöntem; örnek çalışma süresinin sınırlı olması, tekrarlanabilirlik oranında farklılık, büyük örnek hacimlerine gereksinim duyulması, yöntemin oluşan mikroagregatlara hassas olmayışı, uzun işlem süreci, agregometrenin pahalı olması ve uzman bir kişiye ihtiyaç duyulması gibi bazı dezavantajlara sahiptir.



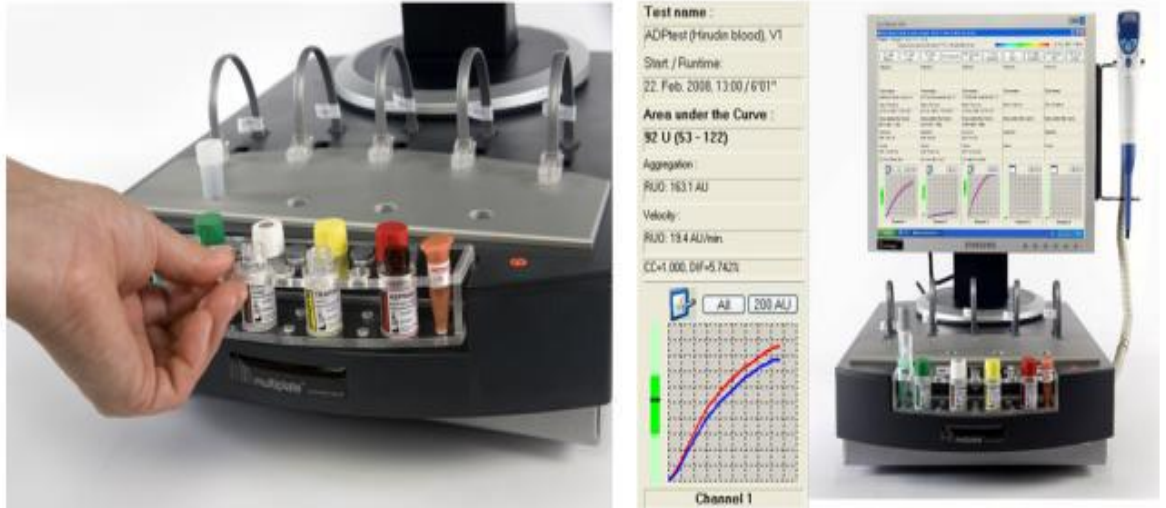
Şekil 5: Işık transmisyon agregometrisi (LTA)

6.1.2 Multiplate Sistemi

Işık transmisyon agregometriye göre kullanımı daha kolay olan Multiplate (Roche Diagnostics, Switzerland), kompakt bir sistem olup impedans agregometri yöntemi ile ölçüm yapar. Bu yöntemde; bir agonistle (TRAP, ADP, araşidonik asit, kollajen, ristosetin) uyarılarak aktive edilen trombositler, test küveti içindeki elektrodların yüzeyine tutunup agregre olarak elektriksel direnç artışına neden olurlar. İmpedans artışı kaydedilerek eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanır ve kantitatif bir değer rapor edilir (Şekil 6). Her test küveti içinde iki adet ikiz trombojenik sensör mevcuttur (multiple electrode aggregometry=MEA), bunlar aynı zamanda kontrol görevini görür, iki sinyal arasındaki fark yüksek ise (ortalama eğri>%20, korelasyon katsayısı $r<0.98$), sistem uyarı verir ve test tekrar edilir. Düzenli aralıklarla sıvı kontrol materyallerinin uygulanması da önerilmektedir. Beş kanallı bir sistem olduğu için aynı anda 5 örnek sisteme yüklenebilir ve saatte 30 örnek çalışılabilir. Her bir test için 300 µl tam kan örneği gereklidir. Kan örneklerinin 1/100 oranında hirudin içeren beyaz kapaklı tüplere alınması tercih edilir. Alternatif olarak Lityum heparinli veya Na sitratlı (%3.2) tüpler de kullanılabilir. Örnekler oda ısısında muhafaza edilmeli, buzdolabı veya derin dondurucuya konulmamalı, 30 dakikada veya en geç 3 saat içinde çalışılmalıdır. Tam kan örneği, içinde karıştırıcı olan tek kullanımlık küvetlere önceden ısıtılmış salinile birlikte pipetlenir, 3 dk 37 C'de inkübe edilir ve 6 dk süresince agregasyon takibi yapılır (173). Test panelinde TRAPtest, ADPtest, ASPItest, COLtest, RISTOtest, yüksek sensitif ADP yer almaktadır. TRAP, potent bir

platelet aktivatörüdür ve trombin reseptörü olan PAR-1 aracılığıyla platelet agregasyonunu stimüle eder. TRAP ile uyarılan agregasyon, trombin reseptör antagonistleri ve GpIIb/IIIa reseptör antagonistleri varlığında veya Glanzman's trombastenide (GpIIb/IIIa eksikliği) azalır, aspirin veya ADP reseptör antagonistlerinden etkilenmez. TRAP testi için önerilen referans aralığı 84-128 AUC [U]'dir. ADP testinde, ADP reaktifi ile platelet membranı üzerindeki ADP reseptörü aracılığı ile trombosit agregasyonu başlatılır. P2Y12 reseptörü, en önemli ADP reseptörüdür ve tiyopiridin grubu ilaçlar (Klopidogrel) tarafından inhibe edilir. ADP ile uyarılan trombosit agregasyonu, Glanzman's trombastenide ve tiyopiridin grubu ilaç kullananlarda azalır, siklooksijenaz inhibitörlerinden ise etkilenmez. ADP testi için önerilen referans aralığı 57-113 AUC [U]'dir. İskemik vaka ve majör kanama riskleri için farklı "cut-off" değerleri vardır, ilaç tedavisi altındaki kişilerde sonuç >46 AUC [U] ise, yüksek trombotik risk mevcuttur. Minör cerrahi girişimlerde 19 AUC [U], majör cerrahi girişimlerde 31 AUC [U] altındaki değerlerde kanama riski yüksektir. ASPI testinde araşidonik asit ile tetiklenen agregasyon takip edilmektedir. Aspirin, hücre membranında bulunan araşidonik asitin COX-1 aracılığıyla TxA2'ye çevrilmesini geri dönüşümsüz inhibe eder. Bu nedenle aspirin kullanımında ve Glanzman's trombastenide araşidonik asit ile uyarılan agregasyon azalır veya kaybolur. ASPI testi için önerilen referans aralığı 71-115 AUC [U]'dur. Tedavi altındaki hastada test sonucu 40 AUC [U]'den düşük ise aspirinle COX-1 inhibisyonu olduğu, 30 AUC [U]'den düşük ise COX-1 inhibisyonunun güçlü olduğu kabul edilir. COL testinde kollajen ile tetiklenen trombosit agregasyonu takip edilir. Dolaşımdaki trombositler, membran reseptörleri aracılığıyla damar yaralanması sonucu açığa çıkan kollajene bağlanır. COL test reaktifi, tip I kollajen içermektedir. Kollajenin reseptörlerine bağlanmasından sonra, araşidonik asit salgılanır ve COX 1 enzimi aracılığı ile TxA2'ye dönüştürülür. Aspirin veya GPIIb/IIIa antagonistleri kullanımı ve Glanzman's trombastenide kollajen ile uyarılan agregasyon azalır veya kaybolur. COL test için referans aralığı 72-125 AUC'dir. RISTO test ile ristosetin tetiklediği trombosit agregasyonu takip edilir. Ristosetin, trombositopeni ve trombosit

aglutinasyonuna neden olduğu bilinen bir antibiyotiktir. RISTO test reaktifi, iki farklı konsantrasyonda (yüksek ve düşük) ristosetin içerir. Trombositler, ristosetin varlığında glikoprotein Ib (GPIb) reseptörleri aracılığıyla von Willebrand Faktörüne bağlanır, böylece trombosit aktivasyonu ve agregasyonu tetiklenir. Ristosetin varlığında agregasyonda azalma olması; vonWillebrand Faktör eksikliğini ya da Bernard Soulier sendromunu düşündürür. RISTO test için referans aralıkları RISTO (yüksek) için 98-180 AUC, RISTO (düşük) için 0-20 AUC'dir (174).



ŞEKİL 6: “Multiplate” analizörü ve çalışma prensibi.

6.1.3 Platelet Function Analyser (PFA-100)

PFA-100 primer hemostazı in vitro şartlarda simüle eden bir sistem olup kanama zamanı testine alternatif bir yöntemdir (şekil 7). Platelet fonksiyon bozukluklarını ve von Willebrand hastalığını saptayabilecek optimal bir tarama testidir. Hemostaz bozuklukların ayırıcı tanısında veya anti-platelet tedavinin monitorizasyonda kullanılmaktadır. Analiz için tek kullanımlık kartujlar mevcuttur, her test için 800 µl kan örneği yeterlidir, 4-8 dakikada sonuç vermektedir. Kan örnekleri, %3.8'lik (0,129mol/L) veya %3.2'lik (0,105mol/L) trisodyum sitratlı tüplere alınabilir, oda ısısında bekletilebilir, en geç 4 saat içinde çalışılması uygundur. Sistem içine yerleştirilmiş Kollajen/Epinefrin (C/EPI), Kollajen/ADP (C/ADP) veya P2Y ile kaplı bir membran mevcuttur. Sitratlı tüpe alınmış olan kan örneği, negatif basıçla kapiller sisteme doğru aspire edilir ve membran üzerindeki mikroskobik açıklıktan (147 µm) geçirilir. Platelet aktivatörlerinin varlığında delik üzerinde platelet adezyonu ve agregasyonu gerçekleşir, membrandaki bu açıklık üzerinde bir trombosit tıkaçı oluşur. Testin başlangıcından, trombosit tıkaçının açıklığı kapatmasına kadar geçen süre “Kapanma Süresi” (Closure Time: CT) olarak kaydedilir. Kapanma süresi, analiz edilen tam kan örneğindeki trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir ve saniye (sn) olarak rapor edilir (Kollajen/Epi için 85-157 sn, Kollajen/ADP için 65-125 sn). In vitro test koşulları altında trombosit adhezyonu ve/veya agregasyonu bozulursa, açıklığın kapanması yavaşlar, uzun “CT” değeri saptanır. Antiplatelet ilaç kullananlarda elde edilen kısa CT değeri riskli hastalarda artmış tromboz riskini, uzamış CT değerleri ise uygulanan tedavinin yetersizliğini gösterir.

PFA-100 test sonuçları; düşük platelet sayısı, VonWillebrand faktör eksikliği, düşük hematokrit düzeyi, ilaç kullanımı, platelet reseptör defektleri ve salınım defektlerinden etkilenmektedir. Bu nedenle test öncesi hastada trombositopeni veya anemi olup olmadığına bakılmalıdır. Bu test hemofili A, hemofili B, fibrinojen, faktör V, VII, XI, XII eksikliklerinden ve heparinden etkilenmez (175-176).



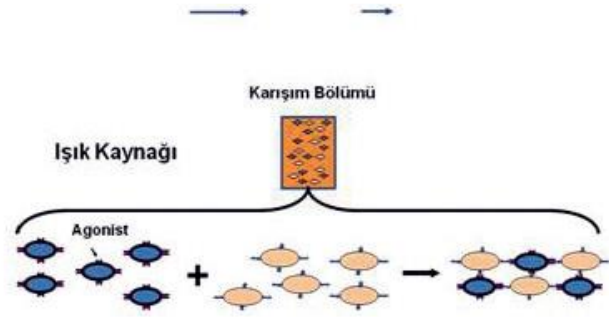
ŞEKİL 7: PFA-100 analizörü

6.1.4 Verify Now sistemi

VerifyNow® türbidimetrik bir ölçüm sistemi olup fibrinojen kaplı kürecikler ve trombosit aktivatörlerini içeren kartuşlar kullanılmaktadır. Reaksiyon ortamında agonistle indüklenen plateletlerin aggregasyonuna bağlı ışık transmittansındaki artışı ölçmektedir. Özellikle hasta başında kullanılabilecek hızlı ve basit bir sistemdir. Bu sistemde sodyum sitratlı tüpe alınmış tam kan örneği kullanılmaktadır. Direkt kapalı tüpten otomatik örnekleme yaptığı için analiz öncesi numune hazırlığı gerektirmemekte ve sonuçlar 3 dakika içinde elde edilmektedir (Şekil 8). VerifyNow sisteminde aspirine, P2Y12 veya GpIIb/IIIa inhibitörlerine karşı trombositlerde oluşan cevabın izlenmesi

için TRAP, ADP ve AA gibi agonistler kullanılmaktadır. Antiplatelet tedavinin (aspirin, klopidoğrel, Gp IIb/IIIa inhibitörleri) monitorizasyonunda, perkütan koroner girişim uygulaması yapılacak hastaların değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Aspirin testi için agonist olarak araşidonik asit kullanılır ve sonuçlar, “ARU” (Aspirin Reaction Units) olarak raporlanır. Sonuç<550 ARU ise aspirine bağlı platelet fonksiyonlarının azaldığı, ≥ 550 ARU ise aspirine bağlı olarak platelet fonksiyonlarında azalma olmadığı, yani ilaca yanıt alınamadığı anlaşılmaktadır. P2Y12 testinde agonist olarak ADP, Prostoglandin E1 (PGE1), iso-TRAP kullanılır. Test sonucu P2Y12 Reaction Units (PRU), % inhibisyon ve “BASE PRU” olarak verilir. PRU testinin yorumlanması için 95 ve 208 “cut-off” değerleri belirlenmiştir. PRU <95 ve % P2Y12 inhibisyonu yüksek ise yüksek kanama riski olduğunu gösterir. PRU>208 ve % P2Y12 inhibisyonu düşük ise tromboz ve iskemi gelişme riskinin yüksek olduğuna işaret eder.

Avantajı örneğin merkez laboratuvarına transportuna gerek kalmadan, tecrübeli personele ihtiyaç duymadan, gecikme olmadan hasta başında test yapılabilmesi ve sonuç alınabilmesidir (177) .



Şekil 8: “VerifyNow” analizörü ve çalışma prensibi.

6.1.5 VASP testi

Trombosit yüzeyindeki P2Y₁₂ reseptörünün inhibisyonu ve reseptör aktivitesinin ölçülmesi için kullanılan yöntemlerden biri vasodilatör Uyumlu fosfoprotein (VASP) testidir. VASP'a karşı işaretli antikorlar ile akım sitometrik ölçüm yapılır. ADP ile P2Y₁₂ reseptör inhibisyonunu değerlendirmede en özgül testtir. Klopidoğrel ve diğer tienopiridinlerin etkisini ölçmede kullanılır. Ancak kompleks örnek hazırlığı kullanımını sınırlamaktadır (165). VASP trombosit içinde normalde fosforile olmayan bir proteindir. PGE₁ cAMP'ı aktive ederek fosforilasyonu uyarırken, ADP VASP fosforilasyonunu P2Y₁₂ reseptör aracılığı ile inhibe eder. Devamlı VASP fosforilasyonu P2Y₁₂ reseptör inhibisyonu ile koreledir. VASP testi P2Y₁₂ reseptörüne özgü olup P2Y₁ reseptörünün etkisini göstermez, bu durum ADP agonistli agregasyon metodlarından belirgin olarak ayrılmasını sağlar. Tienopiridin grubu ilaçlar ile P2Y₁₂ reseptör blokajı fosforile VASP düzeylerini artırır. Fosforile/ defosforile VASP oranı tienopiridin grubu ilaçların P2Y₁₂ blokaj etkinliğini yansıtmaktadır. ADP stimülasyonu sonrası Fosforile/ defosforile VASP oranı azalmaktadır. Işık transmittans agregometri yöntemleri ile iyi korele sonuçlar elde edilmektedir (179).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız da Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji kliniğine haziran 2014 - haziran 2015 yılları arasında başvuran koroner arter hastalığı tanısı almış, kullandığı ilaçlar arasında asetilsalisilikasit, klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelorden herhangi biri ve ya ikisi bulunan ve bu ilaçları en az 6 ay süre ile kullanmış olan hastaların kayıtları incelendi. Bu hastaların kardiyoloji polikliniğine başvurusu sırasında kullanmış olduğu antitrombotik ilaca göre biyokimya laboratuvarında multiplate analizatörü cihazı ile bakılan ilaç direnç testleri değerleri retrospektif olarak tarandı.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri dosya üzerinden incelenip kardiyovasküler risk profilleri (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı hikayesi olması) ve kullandığı ilaçlar (statin, antienflamatuvar, ACE inh/ARB, b-bloker, kalsiyum kanal blokeri, heparin) belirlendi. Hastaların geliş laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, glukoz, kan üre azotu, kreatinin, potasyum, lipid profilleri, koagülasyon değerleri) incelendi.

Çalışmaya koroner arter hastalığı tanısı almış ve en az 6 ay süre ile antitrombotik (asetilsalisikasıit, prasugrel, tikagrelor, klopidoğrel) ilaç kullanan ve 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi.

Dışlama kriterleri ise;

1. Kişisel ve aile hikâyesinde herhangi bir kanamalı durum ve ya hastalığı olanlar
2. Son bir ay içinde cerrahi girişim geçirenler,
3. Oral antikoagölan kullananlar,
4. Son 10 gün içinde trombositleri etkileyebilecek ilaç alanlar (ağrı kesici amaçla alınan aspirin, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar vb),
5. Akut enfeksiyonu olanlar

6. Trombosit sayısı < 150.000/ μ l veya > 500.000/ μ l olanlar ve /veya hemoglobin değeri <9 mg\ dl olanlar
7. Kardiyovasküler sistem dışında kronik hastalığı bulunanlar (osteoporoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, dispepsi),
8. Myeloproliferatif hastalık öyküsü bulunan
9. Heparinin indüklediği trombositopeni öyküsü bulunan
10. Ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan hastalar
11. Antitrombotik (asetilsalisikası,prasugrel,tikagrelor,klopidogrel) ilaç tedavisini 6 aydan daha kısa süre ile kullanan hastalar
12. 18 yaşından küçük hastalar olarak belirlendi.

Taranan bu değerlere göre antitrombotik ilaç gruplarında ki direnç gelişimi sıklığı belirlenmiş ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. İlaç grupları arasında direnç gelişim sıklığı açısından bir fark olup olmadığı bakılmıştır.

Ayrıca direnç gelişim sıklığının risk faktörleri,cinsiyet ve hastaların kullandığı ek ilaçlarla ilişkili olup olmadığı incelenmiştir. Elde edilen veriler SPSS 17.0 ile analiz edilmiştir.

Trombosit agregasyonu ölçümleri Multipl Electrode Aggregometry(MEA) (multiplate analizatörü) ile yapılmıştır. Tam kanda (fizyolojik ortam) impedans metodu ile hızlı bir şekilde trombosit fonksiyonlarının ölçüldüğü en güncel yöntemdir. Multiplate Analyzer, MEA metodu ile ölçüm yapan otomatik bir sistemdir. 5 dakika içinde ölçüm yapılabilmektedir. Ölçüm yapılacak ilacı kanında bulunduran hastadan hirudin içeren tüplere kan alınır. Hirudin iki değerli katyonların konsantrasyonlarını çok düşürmeden koagülasyonu engellediği için sitrata göre üstündür (sitrata trombosit agregasyon çalışmalarının konvansiyonel antikoagülanıdır). Tek kullanımlık iki çift elektrot içeren test hücreleri kullanılır. 0.3 ml hirudinli kan dilue edilir ve 3 dakika inkubasyona alınır. Ölçülecek ilacın agonistini içeren kartuş kullanılarak ortama agonist madde verilir. Sensörler tüm işlem boyunca agregat olan ve elektrotlara yapışan trombositlerin meydana getirdiği direnç değişimlerini

kaydederler. Sensör tellere yapışan trombositler ile artan direnç cihaz tarafından agregasyon birimine (AU) çevrilerek grafik çizilir. Çizginin maksimum yüksekliği agregasyonu verirken, çizginin en dik eğimi hızı verir. Bu değerler deneysel çalışmalarda kullanılır. En önemli parametre agregasyon çizgisi altında kalan alandır (AUC). Bu değer trombosit aktivitesini en iyi yansıtan parametredir. MEA ve optik agregometri karşılaştırmasında MEA ile elde edilen sonuçlar optik agregometri sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (167).

MEA ile aspirin direnci ölçülecekse ASPI testi kullanılır. ASPI testi araşidonik asit ile tetiklenen trombosit fonksiyonunun kantitatif in vitro tayini için kullanılan test çalışmasıdır. Reaktif Multiplate analizöründe tam kan numuneleri ile trombosit fonksiyon testinde kullanım içindir. ASPI test reaktifi, trombosit oksijenaz tarafından tromboksan A₂'ye dönüştürülen araşidonik asit içerir. Multiplate Test Cell'de aktive edilmiş trombositler sensör tellerine bağlanıp bunların üzerinde agregasyon gösterir. Bu, sensör telleri arasında direncin artmasına yol açar ve bu direnç sürekli olarak kaydedilip keyfi birimlerde (AU*dak veya U; çevrim: 1 U = 10 AU dakika) eğri altında alan (AUC) ile ifade edilir. ASPI test, trombosit siklooksijenazın inhibisyonunun yanı sıra GpIIb/IIIa reseptörünün inhibisyonu veya olmamasına da duyarlıdır. Değer olarak aspirin tedavisi almakta olan hastalarda 71 AUC [U]'un altı değerler aspirine duyarlı, 71 AUC [U] üstü değerler ise aspirine dirençli olarak kabul edilir.

MEA ile klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor direnci için ölçüm yapılacaksa ADP test reaktifi kullanılır. ADP test trombosit adenozin difosfat (ADP) reseptörlerinin uyarılmasının ardından trombosit fonksiyonunun kantitatif invitro tayini için test çalışmasıdır. Reaktif Multiplate analizöründe tam kan numuneleri ile trombosit agregasyon testinde kullanım içindir. ADP test reaktifi, trombositlerin ADP reseptörleri aracılığıyla trombosit aktivasyonunu tetikleyen ADP içerir. Multiplate Test Cell'de aktive edilmiş trombositler sensör tellerine bağlanıp bunların üzerinde agregasyon gösterir. Bu, sensör telleri arasında direncin artmasına yol açar ve bu direnç sürekli olarak kaydedilip eğri altında alan (AUC) ile ifade edilir.

ADPtest P2Y12 reseptörünün inhibisyonunun yanı sıra GpIIb/IIIa reseptörünün inhibisyonu veya olmamasına duyarlıdır. Değer olarak P2Y12 inhibitörü ilaç tedavisi almakta olan hastalar için 57 AUC [U]'un altı değerler duyarlı, 57 AUC [U] üstü değerler ise bu ilaçlar için dirençli olarak kabul edilir.

İSTATİKTİKSEL ANALİZ:

Tüm analizler SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi kullanılarak sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile betimlendi. Kategorik değişkenler arasında ki ilişki Ki-kare Testi (Fisher'in Kesinlik Testi / Kesinlik Testi) ile araştırıldı. İki bağımsız ortalama Student t Testi ile karşılaştırıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi).

IV. BULGULAR

Çalışma popülasyonunu 114'i erkek (%69,1) ve 51'i (%30,9) kadın olan toplam 165 hasta oluşturmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60.7 ± 11.1 idi. Hastalar demografik özelliklerine, kardiyovasküler risk faktörlerine ve kullandığı ilaçlara göre incelendi. Çalışmaya alınan olguların kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; 79 hasta sigara içmekteyken (% 52,1), 112 hastada hipertansiyon (%67,9), 108 hastada hiperlipidemi (%65,5), 22 hastada da diabetes mellitus (%13,3) mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde; 93 hasta Anhiotensin converting enzim inhibitörü (ACE-i) /Anjiotensin reseptör blokeri (ARB) (%56.4), 105 hasta statin (%63,6), 106 hasta beta bloker (%64,2), 20 hasta kalsiyum kanal blokeri (%12,1) almaktaydı.

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların demografik, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandığı ilaçlar ile birlikteliği açısından dağılımları

	Toplam (n=165)	ASA (n=53)	ASA+Klopidogrel (n=53)	ASA+Prasugrel (n=12)	ASA+Tikagrelor (n=47)	P
Yaş (Ortalama±SS)	60.7±11.1	60.9±11.8	63.5±9.7	53.9±10.2	58.9±11.3	0.027^f
Cinsiyet (n, %)						
Erkek	114 (%69.1)	35 (%66)	37 (%69,8)	11 (%91.7)	31 (%66)	0.344
Kadın	51 (%30.9)	18 (%34)	16 (%30.2)	1 (%8.3)	16 (%34)	
Sigara (n, %)	79 (%47.9)	29 (%54.7)	20 (%37.7)	9 (%75)	21 (%44.7)	0.075
DM birlikteliği (n, %)	22 (%13.3)	7 (%13.2)	5 (%9.4)	1 (%8.3)	9 (%19.1)	0.506
HT birlikteliği (n, %)	112 (%67.9)	44 (%83)	32 (%60.4)	4 (%33.3)	32 (%68.1)	0.004^{b,c,e}
Dislipidemi birlikteliği (n, %)	108(%65.5)	34 (%64.2)	29 (%54.7)	8 (%66.7)	37 (%78.7)	0.093
ACE-i / ARB kullanımı (n, %)	93 (%56.4)	41 (%77.4)	25 (%47.2)	3 (%25)	24 (%51.1)	0.001^{a,b,c}
Beta bloker (n, %)	106(%64.2)	36 (%67.9)	28 (%52.8)	8 (%66.7)	34 (%72.3)	0.196
KKB (n, %)	20 (%12.1)	6 (%11.3)	7 (%13.2)	1 (%8.3)	6 (%12.8)	0.965
Statin (n, %)	105(%63.6)	33 (%62.3)	28 (%52.8)	7 (%58.3)	37 (%78.7)	0.058

a: ASA - ASA+Tikagrelor; b: ASA - ASA+Klopidogrel; c: ASA - ASA+Prasugrel; d: ASA+Tikagrelor - ASA+Klopidogrel; e: ASA+Tikagrelor - ASA+Prasugrel; f: ASA+Klopidogrel - ASA+Prasugrel

(ASA: Asetilsalisilik asit, ACE-i: Anjiotensin converting enzim-inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri)

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 60.7 ± 11.1 olarak hesaplandı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki hastaların yaş ortalaması 60.9 ± 11.8 , ASA+Klopidogrel tedavisi alan gruptaki hastaların yaş ortalaması 63.5 ± 9.7 , ASA+Prasugrel tedavisi alan gruptaki hastaların yaş ortalaması 53.9 ± 10.2 ve ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki hastaların yaş ortalaması 58.9 ± 11.3 olarak hesaplandı. İncelenen dört tedavi grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.027$). Bu farklılık ASA+Klopidogrel tedavi alan hastaların yaş ortalamasının ASA+Prasugrel tedavisi alan hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen 114 (%69.1) hasta erkek ve 51 (%30.9) hasta kadındı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki 35 (%66) hasta erkek ve 18 (%34) hasta kadın, ASA+Klopidogrel tedavisi alan gruptaki 37 (%69.8) hasta erkek ve 16 (%30.2) hasta kadın, ASA+Prasugrel tedavisi alan gruptaki 11 (%91.7) hasta erkek ve 1 (%8.3) hasta kadın, ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki 31 (%66) hasta erkek ve 16 (%34) hasta kadındı. İncelenen dört tedavi grubunun cinsiyet dağılımları homojen bulundu ($p=0.344$).

Çalışmaya dahil edilen 86 (%52.1) hastada sigara kullanımı yokken, 79 (%47.9) hastada vardı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki 24 (%45.3) hastada sigara kullanımı yokken, 29 (%54.7) hastada vardı. ASA+Klopidogrel tedavisi alan gruptaki 33 (%62.3) hastada sigara kullanımı yokken, 20 (%37.7) hastada vardı. ASA+ Prasugrel tedavisi alan gruptaki 3 (%25) hastada sigara kullanımı yokken, 9 (%75) hastada vardı. ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki 26 (%55.3) hastada sigara kullanımı yokken, 21 (%44.7) hastada vardı. İncelenen dört tedavi grubunun sigara kullanım oranları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.075$).

Çalışmaya dahil edilen 143 (%86.7) hastada diabetes mellitus (DM) yokken, 22 (%13.3) hastada vardı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki 46 (%86.8) hastada DM yokken, 7 (%13.2) hastada vardı. ASA+ Klopidogrel tedavisi alan gruptaki 48 (%90.6) hastada DM yokken, 5 (%9.4) hastada vardı.

ASA+ Prasugrel tedavisi alan gruptaki 11 (%91.7) hastada DM yokken, 1 (%8.3) hastada vardı. ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki 38 (%80.9) hastada DM yokken, 9 (%19.1) hastada vardı. İncelenen dört tedavi grubunun DM varlığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.506).

Çalışmaya dahil edilen 53 (%32.1) hastada hipertansiyon (HT) yokken, 112 (%67.9) hastada vardı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki 9 (%17) hastada HT yokken, 44 (%83) hastada vardı. ASA+Klopidogrel tedavisi alan gruptaki 21 (%39.6) hastada HT yokken, 32 (%60.4) hastada vardı. ASA+ Prasugrel tedavisi alan gruptaki 8 (%66.7) hastada HT yokken, 4 (%33.3) hastada vardı. ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki 15 (%31.9) hastada HT yokken, 32 (%68.1) hastada vardı. İncelenen dört tedavi grubunun HT varlığı arasında farklılık saptandı (p=0.004). Bu farklılık sadece ASA tedavisi alan gruptaki hastaların HT oranının ASA+Klopidogrel ve ASA+Prasugrel tedavisi alan gruplardaki hastaların HT oranından ve ASA+Tikagrelor tedavi alan gruptaki hastaların HT oranının ASA+Prasugrel tedavi alan gruptaki hastaların ek hastalık oranından anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen 57 (%34.6) hastada dislipidemi yokken, 108 (%65.5) hastada vardı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki 19 (%35.8) hastada dislipidemi yokken, 34 (%64.2) hastada vardı. ASA+ Klopidogrel tedavisi alan gruptaki 24 (%45.3) hastada dislipidemi yokken, 29 (%54.7) hastada vardı. ASA+ Prasugrel tedavisi alan gruptaki 4 (%33.3) hastada dislipidemi yokken, 8 (%66.7) hastada vardı. ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki 10 (%21.3) hastada dislipidemi yokken, 37 (%78.7) hastada vardı. İncelenen dört tedavi grubunun dislipidemi varlığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.093)

Çalışmaya dahil edilen 72 (%43.6) hastada ilave ACE-i/ARB tedavi yokken, 93 (%56.4) hastada vardı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki 12 (%22.6) hastada ilave ACE-i/ARB tedavi yokken, 41 (%77.4) hastada vardı. ASA+Klopidogrel tedavisi alan gruptaki 28 (%52.8) hastada ilave ACE-i/ARB tedavi yokken, 25 (%47.2) hastada vardı.

ASA+Prasugrel tedavisi alan gruptaki 9 (%75) hastada ilave ACE-i/ARB tedavi yokken, 3 (%25) hastada vardı. ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki 23 (%48,9) hastada ilave ACE-i/ARB tedavi yokken, 24 (%51.1) hastada vardı. İncelenen dört tedavi grubunun ACE-i/ARB kullanım oranları arasında farklılık saptandı ($p=0.001$). Bu farklılık sadece ASA tedavi alan gruptaki hastaların ilave ACE-i/ARB tedavi alma oranlarının diğer üç grupta bulunan hastaların ilave ACE-i/ARB tedavi alma oranlarından anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen 59 (%35.8) hastada ilave beta bloker tedavi yokken, 106 (%64.2) hastada vardı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki 17 (%32.1) hastada ilave beta bloker tedavi yokken, 36 (%67.9) hastada vardı. ASA+ Klopidoğrel tedavisi alan gruptaki 25 (%47.2) hastada ilave beta bloker tedavi yokken, 28 (%52.8) hastada vardı. ASA+ Prasugrel tedavisi alan gruptaki 4 (%33.3) hastada ilave beta bloker tedavi yokken, 8 (%66.7) hastada vardı. ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki 13 (%27.7) hastada ilave beta bloker tedavi yokken, 34 (%72.3) hastada vardı. İncelenen dört tedavi grubunun beta bloker kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.196$).

Çalışmaya dahil edilen 145 (%87.9) hastada ilave kalsiyum kanal blokeri (KKB) tedavisi yokken, 20 (%12.1) hastada vardı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki 47 (%88.7) hastada ilave KKB tedavisi yokken, 6 (%11.3) hastada vardı. ASA+ Klopidoğrel tedavisi alan gruptaki 46 (%86.8) hastada ilave KKB tedavisi yokken, 7 (%13.2) hastada vardı. ASA+ Prasugrel tedavisi alan gruptaki 11 (%91.7) hastada ilave KKB tedavisi yokken, 1 (%8.3) hastada vardı. ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki 41 (%87.2) hastada ilave KKB tedavisi yokken, 6 (%12.8) hastada vardı. İncelenen dört tedavi grubunun KKB kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.965$).

Çalışmaya dahil edilen 60 (%36.4) hastada ilave statin tedavi yokken, 105 (%63.6) hastada vardı. Sadece ASA tedavisi alan gruptaki 20 (%37.7) hastada ilave statin tedavisi yokken, 33 (%62.3) hastada vardı.

ASA+Klopidogrel tedavisi alan gruptaki 25 (%47.2) hastada ilave statin tedavisi yokken, 28 (%52.8) hastada vardı. ASA+Prasugrel tedavisi alan gruptaki 5 (%41.7) hastada ilave statin tedavisi yokken, 7 (%58.3) hastada vardı. ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki 10 (%21.3) hastada ilave statin tedavisi yokken, 37 (%78.7) hastada vardı. İncelenen dört tedavi grubunun statin kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.058$).

Tablo 4 : Antitombositik ajanların duyarlılık testi sonuçları

Duyarlılık Testi Sonuçları	Ortalama $\pm$ SS
ASA	33.7 U $\pm$ 31.2
Klopidogrel	43.0 U $\pm$ 23.2
Prasugrel	33.6 U $\pm$ 19.8
Tikagrelor	24.7 U $\pm$ 18.3

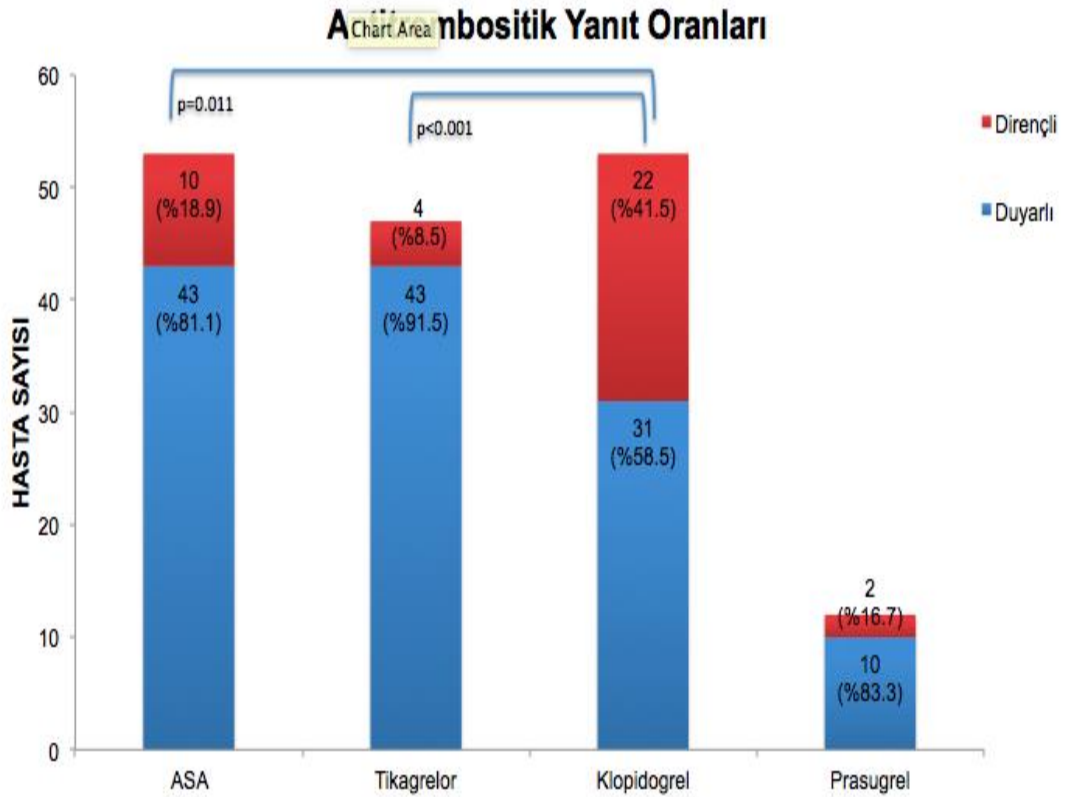
Sadece ASA tedavisi alan gruptaki hastaların duyarlılık testi ortalaması 33.7 U $\pm$ 31.2, ASA+Klopidogrel tedavisi alan gruptaki hastaların duyarlılık testi ortalaması 43.0 U $\pm$ 23.2, ASA+Prasugrel tedavisi alan gruptaki hastaların duyarlılık testi ortalaması 33.6 U $\pm$ 19.8 ve ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki hastaların duyarlılık testi ortalaması 24.7 U $\pm$ 18.3 olarak hesaplandı. (Tablo 4)

Tablo 5: Antitrombotik ilaçların duyarlılık ve yanıt azlığı oranları

	ASA (Tüm hastalar)	ASA	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor	P
Duyarlı	135 (%81.8)	43 (%81.1)	31 (%58.5)	10 (%83.3)	43 (%91.5)	0.001^{b,d}
Dirençli	30 (%18.2)	10 (%18.9)	22 (%41.5)	2 (%16.7)	4 (%8.5)	

a: ASA - ASA+Tikagrelor; b: ASA - ASA+Klopidogrel; c: ASA - ASA+Prasugrel; d: ASA+Tikagrelor - ASA+Klopidogrel; e: ASA+Tikagrelor - ASA+Prasugrel; f: ASA+Klopidogrel - ASA+Prasugrel

ASA: Asetilsalisilik asit



Şekil 9: Çalışmamızda ki antitrombotik ilaçların yanıt oranları

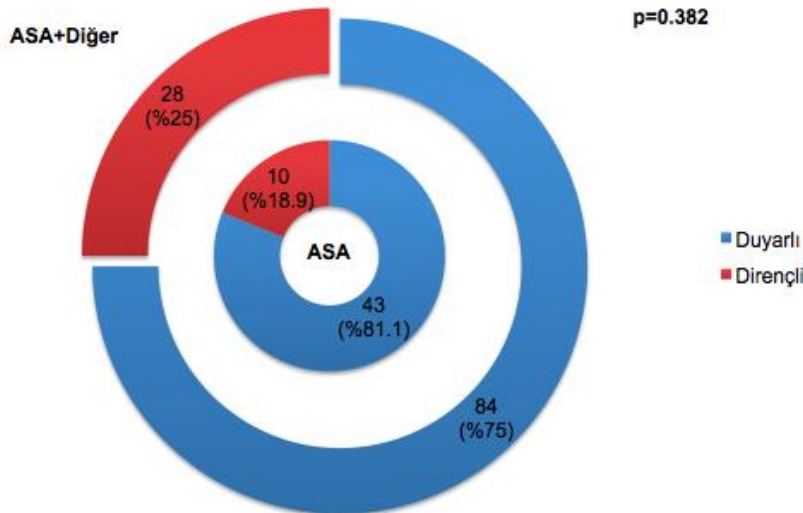
Tüm çalışma popülasyonunda 165 hastanın tamamının asetilsalisilik asit (ASA) kullanımı mevcuttu. ASA kullanan 165 hastadan 135'nin ASA tedavisine duyarlı (%81.8) ve 30'nun dirençli (%18.2) olduğu saptandı. Antirombositik tedavi olarak tek başına ASA tedavisi alan 53 hastadan, 43'ünün ASA tedavisine duyarlı (%81.1) ve 10'unun ASA tedavisine dirençli (%18.9) olduğu saptandı. ASA+Klopidogrel tedavisini birlikte alan 53 hastadan, 31'inin klopidogrel tedavisine duyarlı (%58.5) ve 22'sinin klopidogrel tedavisine dirençli (%41.5) olduğu saptandı. ASA+Prasugrel tedavisi birlikte alan 12 hastadan, 10'unun prasugrel tedavisine duyarlı (%83.3) ve 2'sinin prasugrel tedavisine dirençli (%16.7) olduğu saptandı. ASA+Tikagrelor tedavisi birlikte alan 47 hastadan, 43'ünün tikagrelor tedavisine duyarlı (%91.5) ve 4'ünün tikagrelor tedavisine dirençli (%8.5) olduğu saptandı (Tablo 5). İncelenen dört tedavi grubunun yanıt oranları arasında farklılık saptandı ($p=0.001$). Bu farklılık ASA ve ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruplardaki hastaların duyarlılık oranlarının ASA+Klopidogrel tedavisi alan gruptaki hastaların duyarlılık oranından anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.

Tablo 6: Antitrombotik tedavi olarak tek başına ASA kullanımı ile ASA+P2Y12 inhibitörlerinin (klopidogrel, prasugrel, prasugrel) beraber kullanımının ASA tedavisine yanıt oranları

	ASA (n=53)	ASA+P2Y12 inhibitörü (n=112)	P
Duyarlı	43 (%81.1)	84 (%75)	0.382
Dirençli	10 (%18.9)	28 (%25)	

Sadece ASA tedavisi alan 53 hastadan, 43'ünün ASA tedavisine duyarlı (%81.1) ve 10'unun ASA tedavisine dirençli (%18.9) olduğu saptandı. ASA ve P2Y12 (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) inhibitörünü birlikte alan 112 hastadan, 84'ünün ASA tedavisine duyarlı (%75) ve 28'inin ASA tedavisine dirençli (%25) olduğu saptandı. İncelenen iki tedavi grubunda ASA tedavisine yanıt oranları benzer bulundu ($p=0.382$) (Tablo 6).

Yanıt Oranları



Şekil 10: Antitrombotik tedavi olarak tek başına ASA kullanımı ile ASA+P2Y12 inhibitörlerinin (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) beraber kullanımının ASA tedavisine yanıt oranları

Tablo7: ASA yanıtının diğer değişkenlerle ilişkisi

	ASA		P
	Duyarlı	Dirençli	
Yaş (Ortalama±SS)	62.4± 11.7	54.4± 10.4	0.053
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	31 (%72.1)	4 (%40)	0.071
Kadın	12 (%27.9)	6 (%60)	
Sigara kullanımı (n, %)			
Var	23 (%53.5)	6 (%60)	0.741
ACE-i /ARB kullanımı (n, %)			
Var	35 (%81.4)	6 (%60)	0.207
Beta bloker kullanımı (n, %)			
Var	29 (%67.4)	7 (%70)	>0.999
KKB kullanımı (n, %)			
Var	6 (%14)	0 (%0)	0.339
Statin kullanımı (n, %)			
Var	28 (%65.1)	5 (%50)	0.475
DM varlığı (n, %)			
Var	5 (%11.6)	2 (%20)	0.604
HT varlığı (n, %)			
Var	38 (%88.4)	6 (%60)	0.053
Dislipidemi varlığı (n, %)			
Var	30 (%69.8)	4 (%40)	0.140

ASA: Asetilsalisilik asit, ACE-i: Anjiotensin converting enzim-inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri)

Çalışmamızda 53 hasta antitombositik tedavi olarak tek başına asetilsalisilik asit tedavisi almaktaydı. Aspirin tedavisi altındayken ilaç duyarlılığının kullanmış olduğu ilaçlar, kardiyovasküler risk faktörleri ve demografik özellikleri ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 8: Klopidoğrele yanıtın diğer değişkenlerle ilişkisi

	ASA+Klopidoğrel		P
	Duyarlı	Dirençli	
Yaş (Ortalama±SS)	63.5±10.9	63.6±7.9	0.969
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	24 (%77.4)	13 (%59.1)	0.152
Kadın	7 (%22.6)	9 (%40.9)	
Sigara kullanımı (n, %)			
Var	10 (%32.3)	10 (%45.5)	0.329
ACE-i /ARB kullanımı (n, %)			
Var	14 (%45.2)	11 (%50)	0.728
Beta bloker kullanımı (n, %)			
Var	21 (%67.7)	7 (%31.8)	0.010
CCB kullanımı (n, %)			
Var	3 (%9.7)	4 (%18.2)	0.431
Statin kullanımı (n, %)			
Var	15 (%48.4)	13 (%59.1)	0.442
DM varlığı (n, %)			
Var	1 (%3.2)	4 (%18.2)	0.147
HT varlığı (n, %)			
Var	17 (%54.8)	15 (%68.2)	0.328
Dislipidemi varlığı (n, %)			
Var	17 (%54.8)	12 (%54.5)	0.983

ASA: Asetilsalisilik asit, ACE-i: Anjiotensin converting enzim-inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri)

Çalışmamız da 53 hasta antitombositik tedavi olarak asetilsalisilik asit ve klopidoğrel tedavisini birlikte almaktaydı. Klopidoğrel tedavisi altındayken klopidoğrel ilaç yanıtını kardiyovasküler risk faktörleri ve demografik özellikleri ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak klopidoğrel tedavisi altındayken kullanmış olduğu ilaçlarla klopidoğrel yanıtı arasında ki ilişki incelendiğinde ACE-İ/ARB, KKB ve statin kullanımı ile aralarında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Ancak b-bloker kullanımı ile klopidoğrel yanıtı arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı. ($p=0,01$).

Tablo 9: Prasugrel yanıtın diğer değişkenlerle ilişkisi

	ASA+Prasugrel		P
	Duyarlı	Dirençli	
Yaş (Ortalama±SS)	52.2±10.2	62.5±6.4	0.207
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	9 (%90)	2 (%100)	>0.999
Kadın	1 (%10)	0 (%0)	
Sigara kullanımı (n, %)			
Var	8 (%80)	1 (%50)	0.455
ACE-i /ARB kullanımı (n, %)			
Var	3 (%30)	0 (%0)	>0.999
Beta bloker kullanımı (n, %)			
Var	8 (%80)	0 (%0)	0.091
KKB kullanımı (n, %)			
Var	0 (%0)	1 (%50)	0.167
Statin kullanımı (n, %)			
Var	6 (%60)	1 (%50)	>0.999
DM varlığı (n, %)			
Var	1 (%10)	0 (%0)	>0.999
HT varlığı (n, %)			
Var	3 (%30)	1 (%50)	>0.999
Dislipidemi varlığı (n, %)			
Var	7 (%70)	1 (%50)	>0.999

ASA: Asetilsalisilik asit, ACE-i: Anjiotensin converting enzim-inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri)

Çalışmamız da 12 hasta antitombositik tedavi olarak asetilsalisilik asit ve prasugrel tedavisini birlikte almaktaydı. Prasugrel tedavisi altındayken prasugrel ilaç yanıtının kullanmış olduğu ilaçlar, kardiyovasküler risk faktörleri ve demografik özellikleri ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10: Tikagrelora yanıtın diğer değişkenlerle ilişkisi

	ASA+Tikagrelor		P
	Duyarlı	Dirençli	
Yaş (Ortalama±SS)	59.3±10.8	54.8±17.6	0.449
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	28 (%65.1)	3 (%75)	>0.999
Kadın	15 (%34.9)	1 (%25)	
Sigara kullanımı (n, %)			
Var	20 (%46.5)	1 (%25)	0.617
ACE-i /ARB kullanımı (n, %)			
Var	23 (%53.5)	1 (%25)	0.348
Beta bloker kullanımı (n, %)			
Var	31 (%72.1)	3 (%75)	>0.999
KKB kullanımı (n, %)			
Var	5 (%11.6)	1 (%25)	0.432
Statin kullanımı (n, %)			
Var	34 (%79.1)	3 (%75)	>0.999
DM varlığı (n, %)			
Var	9 (%20.9)	0 (%0)	0.574
HT varlığı (n, %)			
Var	30 (%69.8)	2 (%50)	0.583
Dislipidemi varlığı (n, %)			
Var	34 (%79.1)	3 (%75)	>0.999

ASA: Asetilsalisilik asit, ACE-i: Anjiotensin converting enzim-inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri)

Çalışmamız da 47 hasta antitombositik tedavi olarak asetilsalisilik asit ve tikagrelor tedavisini birlikte almaktaydı. Tikagrelor tedavisi altındayken tikagrelor ilaç yanıtının kullanmış olduğu ilaçlar, kardiyovasküler risk faktörleri ve demografik özellikleri ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

V.TARTIŞMA

Koroner arter hastalığında antitrombotik ilaçlar tedavinin vazgeçilmez parçasıdır. Antitrombotik ilaçların vasküler olayları azalttığı, bazı hastalarda ise antitrombotik tedaviye rağmen vasküler olay yaşayan hastaların olduğu bilinmektedir. Antitrombotik tedaviye yanıt azlığı olarak belirtilen bu durum istenmeyen klinik sonuçlara yol açmaktadır. Son zamanda yapılan birçok çalışmada antitrombotik tedaviye yanıtın tüm hastalarda benzer olmadığı, uygun tedavi dozlarında kullanılmalarına rağmen trombotik veya embolik vasküler olay yaşayan hastaların olduğu bildirilmektedir. Gerek klinik olarak, gerekse trombotiklerin değerlendirildiği laboratuvar yöntemleriyle ortaya konan bu durum aspirin direnci veya klopidoğrel direnci olarak tanımlanmaktadır. Laboratuvar yöntemleriyle aspirin veya klopidoğrel direnci saptanan hastaların uzun dönem takipleri sonucunda da, ilaç direncinin artmış vasküler olay sıklığı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Alternatif antitrombotik ilaçların varlığı ve kombine ilaç kullanımının sinerjistik etkileşimi nedeniyle teoride önenebilir bir durum gibi düşünülebilecek antitrombotik ilaç direncinin laboratuvar yöntemleriyle net olarak tanımlanabilmesi önemli konulardan biridir. Pek çok çalışma farklı trombotik fonksiyon testleri kullanarak aspirin yanıt azlığı için % 5,5-42,5 oranında tahmini prevalans belirtmiştir (114). Yapılan araştırmalarda klopidoğrel ile tedavi edilen hastaların %4-30'unda yeterli antitrombotik yanıt oluşmamıştır.

Günümüzde kullanılan ilaçların önemli kısıtlılıkları yeni arayışları beraberinde getirmiş; yaygın direnç sorunu, etki başlangıç süresinin uzunluğu, kanama, kişiler arası değişkenlik ve diğer ilaçlarla etkileşim (proton pompa inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri) gibi kısıtlamalar araştırmacıları daha etkin ve güvenilir ilaçlar araştırmaya yönlendirmiştir. Yeni oral P2Y₁₂ inhibitörleri prasugrel ve tikagrelor, 2011 ve 2012 yıllarında güncellenen akut koroner sendrom kılavuzlarının antitrombotik tedavi stratejisinde aspirine ek olarak yerini almıştır. Klopidoğrele kıyasla daha güçlü, öngörülebilir ve daha hızlı trombotik inhibisyonu sağlayan yeni oral antitrombotik ajanlar ile ilgili çalışmalarda her iki yeni ajanın da primer son noktaları (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve inme) önlemede klopidoğrele

kıyasla üstünlükleri gösterilmiştir. Klopidoğrel ve aspirin direnci ile ilgili birçok çalışma mevcut iken, akut koroner sendrom tedavisinde kullanıma girmiş olan ve klopidoğrelle üstün tedavi seçeneği olarak piyasa çıkarılmış tikagrelor ve prasugrel direnci ile ilgili yapılmış olan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Koroner arter hastalığı tanısı almış ve akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI ya da UAP) ya da stabil anjina pectoris nedeniyle asetilsalisilik asit, klopidoğrel, prasugrel, tikagrelor tedavilerini alan toplam 165 hasta çalışmaya alındı. Tek başına asetilsalisilik tedavisi alan hasta sayısı 53, asetilsalisilik asit+klopidoğrel tedavisi alan hasta sayısı 53, asetilsalisilik asit+ prasugrel tedavisi alan hasta sayısı 12 ve asetilsalisilik asit+tikagrelor tedavisi alan hasta sayısı 47 idi.

Trombosit agregasyonu ölçümleri Multipl Electrode Aggregometry (MEA) (multiplate analyzer) ile yapılmıştır. Tam kanda (fizyolojik ortam) impedans metodu ile hızlı bir şekilde trombosit fonksiyonlarının ölçüldüğü en güncel yöntemdir. MEA ile aspirin direnci ölçülecekse ASPI testi kullanılır. ASPI testi araşidonik asit ile tetiklenen trombosit fonksiyonunun kantitatif in vitro tayini için kullanılan test çalışmasıdır. Reaktif Multiplate analizöründe tam kan numuneleri ile trombosit fonksiyon testinde kullanım içindir. ASPI test reaktif, trombosit oksijenaz tarafından tromboksan A₂'ye dönüştürülen araşidonik asit içerir. Multiplate Test Cell'de aktive edilmiş trombositler sensör tellerine bağlanıp bunların üzerinde agregasyon gösterir. Bu, sensör telleri arasında direncin artmasına yol açar ve bu direnç sürekli olarak kaydedilip keyfi birimlerde (AU*dak veya U; çevrim: 1 U = 10 AU dakika) eğri altında alan (AUC) ile ifade edilir. ASPI test, trombosit siklooksijenazın inhibisyonunun yanı sıra GpIIb/IIIa reseptörünün inhibisyonu veya olmamasına da duyarlıdır. ASPI testi için önerilen referans aralığı 71-115 AUC [U]'dir. Tedavi altındaki hastada test sonucu 40 AUC [U]'den düşük ise aspirinle COX-1 inhibisyonu olduğu, 30 AUC [U]'den düşük ise COX-1 inhibisyonunun güçlü olduğu kabul edilir. Değer olarak ASA tedavisi almakta olan hastalarda 71 AUC [U]'un altı değerler aspirine duyarlı, 71 AUC [U] üstü değerler ise aspirine yanıt azlığı ve ya direnç varlığı olarak kabul edilir.

MEA ile klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor direnci için ölçüm yapılacaksa ADPtest reaktifi kullanılır. ADP test trombosit adenoazin difosfat (ADP) reseptörlerinin uyarılmasının ardından trombosit fonksiyonunun kantitatif invitro tayini için test çalışmasıdır. Reaktif Multiplate analizöründe tam kan numuneleri ile trombosit agregasyon testinde kullanım içindir. ADPtest reaktifi, trombositlerin ADP reseptörleri aracılığıyla trombosit aktivasyonunu tetikleyen ADP içerir. Multiplate Test Cell’de aktive edilmiş trombositler sensör tellerine bağlanıp bunların üzerinde agregasyon gösterir. Bu, sensör telleri arasında direncin artmasına yol açar ve bu direnç sürekli olarak kaydedilip eğri altında alan (AUC) ile ifade edilir. ADPtest P2Y12 reseptörünün inhibisyonunun yanı sıra GpIIb/IIIa reseptörünün inhibisyonu veya olmamasına duyarlıdır. ADP ile uyarılan trombosit agregasyonu, Glanzman’s trombastenide ve tiyepiridin grubu ilaç kullananlarda azalır, siklooksijenaz inhibitörlerinden ise etkilenmez. ADP testi için önerilen referans aralığı 57-113 AUC [U]’dir. İskemik vaka ve majör kanama riskleri için farklı “cut-off” değerleri vardır, ilaç tedavisi altındaki kişilerde sonuç >46 AUC [U] ise, yüksek trombotik risk mevcuttur. Minör cerrahi girişimlerde 19 AUC [U], majör cerrahi girişimlerde 31 AUC [U] altındaki değerlerde kanama riski yüksektir. Değer olarak P2Y12 inhibitörü ilaç tedavisi almakta olan hastalar için 57 AUC [U]’un altı değerler duyarlı, 57 AUC [U] üstü değerler ise ise bu ilaçlar için dirençli olarak kabul edilir.

Çalışmamızda ki dört grubun duyarlılık testi sonuçlarına bakıldığında; sadece ASA tedavisi alan gruptaki hastaların duyarlılık testi sonucu ortalaması 33.7 $U \pm 31.2$, ASA+Klopidoğrel tedavisi alan gruptaki hastaların duyarlılık testi ortalaması 43.0 $U \pm 23.2$, ASA+Prasugrel tedavisi alan gruptaki hastaların duyarlılık testi ortalaması 33.6 $U \pm 19.8$ ve ASA+Tikagrelor tedavisi alan gruptaki hastaların duyarlılık testi ortalaması 24.7 $U \pm 18.3$ olarak hesaplandı. Bu değerlere göre P2Y12 reseptör inhibitörleri arasında ki en güçlü trombosit inhibisyonunun tikagrelorda olduğu görüldü.

Bu gruplar ilaç direnci sıklığı açısından incelendiğinde ise tek başına ASA tedavisi alan 53 hastada ASA yanıtı az olan hasta sayısı 30 (%18,9), ASA+klopidoğrel tedavisi alan 53 hastada klopidoğrele yanıtı az olan hasta

sayısı 22 (%41,5), ASA+prasugrel alan 12 hastada prasugrelle yanıtı az olan hasta sayısı 2 (%16,7) ve ASA+tikagrelor tedavisi alan 47 hastada tikagrelora yanıtı az olan hasta sayısı 4 (%8,5) olarak bulundu. Çalışmamız da en yüksek oranda ki direncin %41,5 oranında klopidoğrel kullanan hastalarda olduğunu, bununla birlikte prasugrel ve tikagrelora karşı da direnç olabileceğini ve en az direnç gelişiminin %8,5 oranında tikagrelor grubunda olduğu gözlenmiştir. Bu yüksek direnç oranları göz önüne alındığında antitrombotik tedavi alan hastalarda rutin olarak direnç bakılması tedavi başarısında büyük önem taşımaktadır. Çalışmamız da yüksek oranda klopidoğrel direnci saptanmış olup, klopidoğrel direncinin klinik olaylarla ilişkisine bakılmamıştır (stent trombozu, ölüm ve MI). Ancak direnç oranlarının daha net olarak ortaya konması için yüksek sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya alınan 165 hastanın tümü ASA tedavisi almaktaydı. Tek başına ASA kullanan 53 hasta ile ASA+P2Y12 inhibitörleri (klopidoğrel, prasugrel, tikagrelor) beraber kullanan 112 hasta da ASA tedavisine yanıt oranları benzer bulundu ($p=0.382$). Pek çok çalışma farklı trombosit fonksiyon testleri kullanarak aspirin yanıt azlığı için % 5,5-42,5 oranında tahmini prevelans belirtmiştir (114). Bizim çalışmamızda asetilsalisilik asit direnci sıklığının yapılan metaanalizlerler benzer aralıkta olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hastaların 53 'ü klopidoğrel kullanmaktaydı. Klopidoğrel kullanan 53 hastanın 22'sinde (%41,5) klopidoğrelle karşı yanıt azlığı izlenmiştir. Yapılan araştırmalarda klopidoğrel ile tedavi edilen hastaların %4-30'unda yeterli antitrombotik yanıt oluşmamıştır (117). Bizim çalışmamız da yapılan metaanalizlerden daha yüksek oranda klopidoğrel yanıt azlığı saptandı. Prasugrel ve tikagrelor direnci ile ilgili bir metaanaliz mevcut olmadığından karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmaya alınan olguların kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; 79 hasta sigara içmekteyken (% 52,1), 112 hastada hipertansiyon (%67,9), 108 hastada hiperlipidemi (%65,5), 22 hastada da diabetes mellitus (%13,3) mevcuttu. Tüm gruplar da ilaç direnç gelişim sıklığının hipertansiyon, dislipidemi ve diabetes mellitus ile ilişkisi incelendi.

Diyabeti olan bireylerde trombositler artmış bazal aktiviteye sahiptir ve immatür trombositler daha fazla bulunur (151) ve bu durum aspirin ve/veya klopidoğrelın etkisini inhibe etmektedir (152). Geisler ve arkadaşları 485 hastayı içeren bir çalışmada 161 adet diyabetik hastanın 600 mg yükleme dozuna yanıtını değerlendirmişlerdir. 600 mg yükleme dozu sonrası diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre daha az trombosit yanıtı izlenmiştir ($p=0,01$). Kararlı angina pectoris ya da akut koroner sendrom nedeni ile koroner stent uygulanan hastaları içeren subgrup analizlerinde diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre ADP ($p=0,0002$) veya kollajenin indüklediği ($p=0,005$) agregasyonun daha fazla olduğu gözlenmiştir (153).

Bizim çalışmamızda hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipideminin asetilsalisilik asit, klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor ilaç yanıtı ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. ($p>0,05$)

Çalışmaya alınan hastaların 114'i erkek (%69,1) ve 51'i (%30,9) kadın cinsiyetteydi. Cinsiyet faktörünün asetilsalisilik asit, klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor ilaç yanıtları ile ilişkisi incelendi. Cinsiyet faktörünün asa, klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor yanıt azlığı ile anlamlı istatistiksel ilişkisi saptanmadı. ($p>0,05$).

Hastalardan 79 kişinin aktif sigara kullanımı mevcuttu. Sigara, aspirin ve klopidoğrel alan bireylerde azalmış yanıtı neden olabilmektedir (146). Bazı araştırmacılar (Matetzky ve ark) ise sigara içenlerin klopidoğrele daha yanıtsal olduğunu göstermiştir (147). Gremmel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sigara içiminin klopidoğrel etkinliğini artırma ile ilişkili olduğu, aspirin ile benzer etkileşmenin olmadığını in vitro testler kullanarak belirtmiştir (148). Blinden ve ark. ise sigara içenlerde klopidoğrelın daha az trombosit agregasyonuna neden olduğunu tanımlamıştır (149). Çalışmamız da sigara kullanımının ile ilaç yanıtları ile ilişkisine bakıldı ve aspirin, klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor yanıtı ile sigara kullanımı arasında anlamlı istatistiksel ilişkisi saptanmadı. ($p>0,05$)

Hastaların büyük çoğunluğu b-bloker, ACE inh/ARB, CCB, statin tedavileri almaktaydı. Daha önce yapılan küçük çalışmalarda ACE inh/ARB, CCB ve b-bloker alımı ile klopidoğrel yanıtın azalmasına ait veriler olsa da bunlar küçük

kapsamlı verilerdi ve klinik uygulamayı çok fazla etkilememiştir. Yaptığımız bu çalışmada ACE inh/ARB, b-bloker, KKB ilaçlar ile asetilsalisilik asit, prasugrel ve tikagrelor yanıtı arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak klopidoğrel'in b-bloker kullanımı ile ilişkisi incelendiğinde asa+klopidoğrel tedavisi alan hastalarda b-bloker kullanımının ilaç yanıtı ile arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı. ($p=0,01$) B-bloker kullanımının klopidoğrel'e duyarlı olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Klopidoğrel ile b-bloker kullanan hastalarda duyarlılığın daha fazla olduğunu daha kapsamlı ve daha çok hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalar ile incelenip, b-blokerin direnç üzerine olan etkinliği araştırılabilir.

PPI ve fenofibrat kullanan hasta sayısının oldukça az olması nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

İlaç direnç gelişiminin statin kullanımı ile ilişkisine bakıldığında ise ilaçlar arasında direnç gelişimi açısından anlamlı istatistiksel ilişkisi saptanmadı ($P>0,05$). Özellikle CYP3A4 enzimini etkileyen atorvastatin ile yapılmış çalışmaların bir kısmında klopidoğrel'e karşı azalmış yanıt ile ilişkisi gösterilmiştir (134). Ancak klopidoğrel'e yanıtı azalttığına dair kesinleşmiş yayınlar bulunmamaktadır ve ilaç değişimi önerilmemektedir. Yaptığımız araştırma sonucunda antitrombotik ilaç gruplarının statin alımı ile ilaç yanıtı arasında anlamlı istatistiksel ilişkisi saptanmadı. Çalışma kapsamındaki hastalarda büyük oranda atorvastatin, daha az oranda ise rosuvastatin ve pravastatin kullanımı olduğu görüldü.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

Çalışmamızda temel olarak AKS ve koroner arter hastalığında temel tedavi seçeneği olan antirombositik tedavisinin direnç gelişim sıklığını araştırmayı hedefledik. Ciddi vasküler olayların patogenezinde önemli bir yere sahip olan trombositlerin kompleks yapıları nedeniyle antitrombositik ilaçların trombosit fonksiyonlarını inhibe etme yetenekleri farklıdır. Aynı ilaca karşı kişisel farklılıklar olabilmekte ve bazı hastalar bu ilaçlara karşı direnç gösterebilmektedir. Aspirin veya klopidoğrel direncinin vasküler olay sıklığını anlamlı olarak arttırması, alternatif ilaçların varlığı ve kombine antitrombositik tedavinin daha etkin olduğunun bilinmesi, trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Son yıllarda antitrombositik etkinliği daha fazla olduğu düşünülen prasugrel ve tikagrelor gibi ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlar klopidoğrel kullanmış olduğu P2Y₁₂ reseptörünü kullanmalarına rağmen, klopidoğrelden daha hızlı trombosit inhibisyonu sağladığı, etkisinin daha hızlı başladığı, ilaç etkileşimlerinin klopidoğrele göre daha az olduğu PLATO ve TRITON TIMI - 38 ile ortaya konulmuştur. Aspirin ve klopidoğrel'in direnç gelişim sıklığı metaanalizlerle belirlenmiş ve ilişkili olduğu durumlar belirtilmiştir. Ancak yeni yeni kullanıma girmiş ve kılavuzlarda yerini almış olan prasugrel ve tikagrelor ilaç yanıtsızlığı ve ya direnci ile ilgili yapılmış yeterli çalışma mevcut değildir. Çalışmamız da asetilsalisilik asit ve klopidoğrel direncinin yanında prasugrel ve tikagrelor direnci sıklığını araştırmayı hedefledik. Kılavuzlara klopidoğrele üstün olarak girmiş olan prasugrel ve tikagrelora karşı da direnç gelişimi olabileceğinin saptadık. Ama direnç gelişim sıklığının asa ve klopidoğrele göre daha az olduğunu saptadık. Aspirin ve klopidoğrel direnci ile ilgili yapılmış bir çok çalışma mevcut iken, günümüzde yeni kullanıma girmiş olan prasugrel ve tikagrelor direnci ile ilgili yapılmış ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Klopidoğrelden üstün özellikleri ile kullanıma girmiş olan prasugrel ve tikagrelora karşı da yanıt azlığı olabileceği unutulmamalıdır. Çalışmamız da en yüksek oranda ki direncin %41,5 oranında klopidoğrel kullanan hastalarda olduğunu, bununla birlikte prasugrel ve tikagrelora karşı da direnç olabileceğini ve en az direnç gelişiminin %8,5 oranında tikagrelor

grubunda olduğu gözlenmiştir. Bu yüksek direnç oranları göz önüne alındığında antitrombotik tedavi alan hastalarda rutin olarak direnç bakılması tedavi başarısında büyük önem taşımaktadır. Ancak direnç oranlarının daha net olarak ortaya konması için yüksek sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha sonra yapılacak çalışmalarda; laboratuvar değeri olarak tanımlanan aspirin, klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor direnci ve ya cevapsızlığının klinik olaylarla olan ilişkisi (stent trombozu, ölüm ve MI) incelenebilir.



VII. ÖZET:

Giriş ve amaç: Çalışmamız da koroner arter hastalığı tanısı almış, kullandığı ilaçlar arasında asetilsalisilikasit, klopidoğrel, prasugrel, tikagrelor bulunan ve bu ilaçları en az altı ay süre ile kullanmakta olan hastalarda Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü ile ilaç direnci bakılması ve direnç gelişim sıklığının belirlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca direnç gelişim sıklığının kardiyovasküler risk faktörleri, cinsiyet ve kullandığı ilaçlarla ilişkisinin araştırılması hedeflenmektedir.

Method: Çalışmaya koroner arter hastalığı tanısı almış ve en az 6 ay süre ile antitrombotik (asetilsalisilikasit, prasugrel, tikagrelor, klopidoğrel) ilaç kullanan ve 18 yaşından büyük 165 hasta alındı. Hastaların 53'ü sadece ASA tedavisi, 53'ü ASA+ klopidoğrel tedavisi, 12'si ASA+prasugrel tedavisi, 47'si ASA+tikagrelor tedavisi almaktaydı. Hastaların trombosit agregasyonları multiple elektrod analizatörü (MEA) ile yapıldı. ASA kullanan hastalar için MEA ile aspirin direnci ölçülecekse ASPItest reaktifi kullanıldı. Değer olarak aspirin tedavisi almakta olan hastalarda 71 AUC [U] 'nın altı değerler ASA tedavisi duyarlı, 71 AUC [U] üstü değerler ise ASA tedavisine dirençli olarak kabul edildi. MEA ile klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor direnci için ölçüm yapılacaksa ADPtest reaktifi kullanıldı. Değer olarak P2Y12 inhibitörü ilaç tedavisi almakta olan hastalar için 57 AUC [U]'nın altı değerler tedaviye duyarlı, 57 AUC [U] üstü değerler ise bu ilaçlar için dirençli olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışma popülasyonunu, 114'i erkek (%69,1) ve 51'i (%30,9) kadın olan toplam 165 hasta oluşturmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60.7 ± 11.1 idi. Hastalar demografik özelliklerine, kullandığı ilaçlara ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre incelendi. Tüm çalışma popülasyonunda 165 hastanın tamamının asetilsalisilik asit (ASA) kullanımı mevcuttu. ASA kullanan 165 hastadan 30'unun ASA tedavisine dirençli (%18.2) olduğu saptandı. Antirombotik tedavi olarak tek başına ASA tedavisi alan 53 hastadan, 10'unun ASA tedavisine dirençli (%18.9) olduğu saptandı. ASA+Klopidoğrel tedavisini birlikte alan 53 hastadan 22'sinin klopidoğrel tedavisine dirençli (%41.5) olduğu saptandı. ASA+Prasugrel

tedavisi birlikte alan 12 hastadan, 2'sinin prasugrel tedavisine dirençli (%16.7) olduğu saptandı. ASA+Tikagrelor tedavisi birlikte alan 47 hastadan, 4'ünün tikagrelor tedavisine dirençli (%8.5) olduğu saptandı. Aspirin, klopidoğrel, prasugrel ve tikagrelor tedavisi altındayken ilaç duyarlılığının hipertansiyon, diabetes mellitus varlığı, sigara kullanımı ve demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Aspirin, prasugrel, tikagrelor tedavisi altındayken hastaların kullanmış olduğu ilaçlarla (ACE-i/ARB, B-bloker, CCB) ilaç yanıtı arasında ki ilişkisi incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$) Ancak ASA+klopidoğrel grubunun ilaç yanıtına bakıldığında B-bloker ile birlikte kullanımı ile anlamlı istatistiksel farklılık izlendi ($p:0,010$). B-bloker kullanımının klopidoğrelle duyarlı olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada antitrombotik tedaviye yanıtın tüm hastalarda benzer olmadığı, uygun tedavi dozlarında kullanılmalarına rağmen trombotik veya embolik vasküler olay yaşayan hastaların olduğu bildirilmektedir. Ancak aspirin ve klopidoğrel direnci ile ilgili yapılan birçok çalışma olmasına rağmen klopidoğrel ile aynı reseptörü kullanan, günümüzde yeni kullanıma girmiş ve kılavuzlarda akut koroner sendrom tedavisinde clas I endikasyon ile yerini almış olan tikagrelor ve prasugrel ilaç yanıtı ve ya direnci ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir. Çalışmamız da ASA ve klopidoğrel direncinin yanında prasugrel ve tikagrelor direnci sıklığını araştırmayı hedefledik. Çalışmamız da en yüksek oranda ki direncin %41,5 oranında klopidoğrel kullanan hastalarda olduğunu, bununla birlikte prasugrel ve tikagrelora karşı da direnç olabileceğini ve en az direnç gelişiminin %8,5 oranında tikagrelor grubunda olduğu gözlenmiştir. Bu yüksek direnç oranları göz önüne alındığında antitrombotik tedavi alan hastalarda rutin olarak direnç bakılması tedavi başarısından büyük önem taşımaktadır. Ancak direnç oranlarının daha net olarak ortaya konması için yüksek sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

VIII. SUMMARY

Introduction and Objectives: This study aimed to measure drug resistance and frequency of resistance development using the Multiplate electrode aggregometry in patients who were diagnosed with coronary artery disease and used acetylsalicylic acid (ASA), clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor at least for 6 months. This study also aimed to investigate the relationship between frequency of resistance development and cardiovascular risk factors, gender, and drug regimens.

Methods: A total of 165 patients (>18 years old) diagnosed with coronary artery disease and who used antiplatelet drugs (ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) were included in the study. Of these, 53 patients received only ASA treatment, 53 received ASA+ clopidogrel treatment, 12 received ASA+prasugrel treatment, and 47 received ASA+ticagrelor treatment. The thrombocyte aggregation of the patients was performed using a multiple electrode aggregometry (MEA). ASPI test reagent was used when ASA resistance was measured using the MEA. For the patients using ASA, values below 71 AUC [U] were regarded as sensitive while those above 71 AUC [U] were regarded as resistant to ASA. ADP test reagent was used when clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor resistance were measured using the MEA. For the patients receiving P2Y₁₂ inhibitor drug treatment, values below 57 AUC [U] were regarded as sensitive while those above 57 AUC [U] were regarded as resistant to these drugs.

Results: A total of 114 male (%69.1) and 51 female (%30.9) patients (mean age 60.7 ± 1.1 years) constituted the study population. Patients were examined based on their demographic features, drug regimens, and cardiovascular risk factors. Each of 165 patients of the entire study population used ASA, of which 135 (%81.8) were sensitive and 30 (%18.2) were resistant to ASA treatment. Of the 53 patients receiving only ASA treatment, 10 (%18.9) were resistant to ASA treatment. Of the 53 patients receiving ASA+clopidogrel combined treatment, 22 (%41.5) were resistant to clopidogrel treatment. Of the 12 patients receiving ASA+ prasugrel combined treatment, 2 (%16.7) were resistant to prasugrel treatment. Of the 47 patients

receiving ASA+ ticagrelor combined treatment, 4 (%8.5) were resistant to ticagrelor treatment. No statistically significant difference was detected while assessing the relationship between drug resistance under ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor treatment and the presence of hypertension, diabetes mellitus, smoking, and demographic features (age, gender) ($p>0,05$). No significant difference was detected when the relationship between the response of drugs used by patients (ACE-i/ARB, B-blocker, CCB) and that of ASA, prasugrel, ticagrelor treatment was examined ($p>0,05$). However, a statistically significant difference ($P = 0.010$) was observed when the drug response of ASA+clopidogrel group was examined with the concurrent use of B-blocker. The use of b-blocker treatment was significantly higher in the clopidogrel sensitive group

Conclusions: Many studies have reported that response to antiplatelet treatment is not similar in each patient. There are patients experiencing thrombotic or embolic vascular events although they received a suitable treatment dosage. Many studies on ASA and clopidogrel resistance are available, but studies on ticagrelor and prasugrel drug unresponsiveness or resistance, which use the same receptor as clopidogrel, are lacking. These drugs have recently made their way in the guidelines as class I indication for treating acute coronary syndromes. The present study aimed to investigate resistance frequencies of prasugrel and ticagrelor besides those of ASA and clopidogrel resistance. This study detected that the highest frequency of resistance was at patients used clopidogrel (%41.5), resistance against prasugrel and ticagrelor is also possible and the lowest frequency of resistance development is at group used ticagrelor (%8.5). Given these high frequencies, performing routine tests for resistance on the patients receiving antiplatelet treatment is crucial for treatment success. However, studies using larger populations are necessary to precisely reveal the frequencies of resistance.



IX. EKLER

EK 1: TEK BAŞINA ASA KULLANIMI OLAN HASTALARDA DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARI

HASTA		YAŞ	CİNSİYET ERKEK:1 KADIN:2	ASA DUYARLILIK TESTİ SONUCU	HT YOK:0 VAR:1	DM YOK:0 VAR:1	DL YOK:0 VAR:1	SİĞARA YOK:0 VAR:1	ACE- İ/ARB YOK:0 VAR:1	B- BLOKER YOK:0 VAR:1	STATİN YOK:0 VAR:1	CCB YOK:0 VAR:1
HASTA 1	H.K	61	1	31 U	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 2	H.K	83	1	21 U	1	0	1	0	0	0	0	0
HASTA 3	F.K	69	1	95 U	0	0	0	1	0	1	1	0
HASTA 4	M.T	72	2	34 U	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 5	K.C	65	1	17 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 6	Y.Ş	45	1	19 U	1	0	0	1	1	0	0	0
HASTA 7	İ.G	36	1	76 U	1	0	0	1	1	1	0	0
HASTA 8	N.A	70	1	24 U	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 9	N.K	67	2	120 U	1	0	0	0	1	0	0	0
HASTA 10	N.Ç	50	1	60 U	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 11	N.Ç	51	1	22 U	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 12	F.Y	49	2	126 U	0	0	0	1	0	1	0	0
HASTA 13	S.Ö	47	1	30 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 14	A.Y	58	2	116 U	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 15	H.A	52	2	72 U	1	0	0	1	1	0	0	0
HASTA 16	A.A	51	2	92 U	0	0	0	1	0	0	0	0
HASTA 17	H.T	56	1	72 U	1	1	1	0	1	1	1	0
HASTA 18	A.A	47	1	13 U	1	0	1	1	0	1	1	1
HASTA 19	B.A	65	1	38 U	0	0	0	0	0	1	0	0
HASTA 20	A.K	67	1	44 U	0	0	1	1	0	0	1	0
HASTA 21	İ.V	76	1	20 U	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 22	M.H	50	1	28 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 23	F.S	75	2	12 U	1	0	0	0	1	1	0	0
HASTA 24	H.İ	64	2	21 U	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 25	Ö.P	44	2	4 U	1	0	0	1	1	1	0	0
HASTA 26	İ.Ö	66	1	21 U	1	0	1	0	0	1	1	1
HASTA 27	Ç.V	68	1	14 U	1	0	1	1	1	1	1	0

HASTA 28	N.T	72	1	13 U	1	0	0	0	1	1	0	0
HASTA 29	C.Ç	47	1	30 U	1	1	1	1	1	1	1	0
HASTA 30	A.A	52	1	11 U	1	1	1	0	1	1	0	0
HASTA 31	E.A	79	2	17 U	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 32	İ.D	75	1	25 U	0	0	1	0	0	0	1	1
HASTA 33	M.A	62	2	10 U	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 34	N.A	70	1	22 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 35	İ.B	55	1	5 U	0	0	0	1	0	1	1	0
HASTA 36	H.Ç	67	1	17 U	0	0	0	1	0	1	0	0
HASTA 37	H.Ö	84	1	20 U	1	0	1	0	1	0	1	1
HASTA 38	Y.K	84	1	3 U	1	0	0	0	1	0	0	0
HASTA 39	H.Y	66	2	6 U	1	1	1	1	1	1	1	0
HASTA 40	N.Ç	43	2	72 U	1	1	1	0	1	1	1	0
HASTA 41	A.A	50	1	27 U	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 42	F.Ö	68	2	29 U	1	1	1	0	1	1	1	0
HASTA 43	F.F	56	2	9 U	1	0	0	1	1	0	0	0
HASTA 44	F.T	63	1	72 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 45	H.A	50	1	18 U	1	0	0	0	1	1	0	0
HASTA 46	İ.B	51	1	8 U	1	1	1	1	1	1	1	0
HASTA 47	Z.U	78	1	16 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 48	A.Ö	46	1	19 U	1	0	1	1	1	1	0	0
HASTA 49	C.U	60	1	24 U	1	0	0	0	1	1	0	0
HASTA 50	N.A	49	1	33 U	1	0	0	1	1	0	0	0
HASTA 51	A.Ç	64	2	16 U	1	0	0	0	1	0	0	0
HASTA 52	A.G	63	2	11 U	1	0	1	0	1	1	1	1
HASTA 53	F.A	69	2	13 U	1	0	1	0	1	1	1	1

ASA: Asetilsalisilik asit, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, DL: Dislipidemi, ACE-i: anjiotensin converting enzim-inhibitörü, ARB: Anjiotensin-II reseptör blokeri, CCB: Kalsiyum kanal blokeri)

EK-1: ASA kullanımı olan hastalarda ASA duyarlılık testi değerinin >71 U olması ASA tedavisine yanıt azlığı olarak kabul edilir.



EK 2: ASA + KLOPIDOGREL KULLANAN HASTALARDA DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARI

HASTA		YAŞ	CİNSİYET ERKEK:1 KADIN:2	ASA DUYARLILIK TESTİ SONUCU	KLOPIDOGREL DUYARLILIK TESTİ SONUCU	HT YOK:0 VAR:1	DM YOK:0 VAR:1	DL YOK:0 VAR:1	SİGARA YOK:0 VAR:1	ACE- I/ARB YOK:0 VAR:1	B- BLOKER YOK:0 VAR:1	STATİN YOK:0 VAR:1	CCB YOK:0 VAR:1
HASTA 1	N.Ç	69	1	72 U	31 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 2	G.T	57	2	9 U	32 U	1	0	0	0	1	1	0	0
HASTA 3	A.A	65	1	85 U	58 U	1	0	0	1	0	0	0	0
HASTA 4	E.M	64	1	13 U	24 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 5	H.O	58	1	2 U	24 U	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 6	G.Y	62	2	67 U	58 U	1	1	0	0	1	0	0	0
HASTA 7	H.A	58	2	110 U	58 U	1	1	0	1	1	0	1	0
HASTA 8	F.A	80	1	78 U	38 U	1	0	0	0	1	0	0	1
HASTA 9	E.Y	46	1	17 U	19 U	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 10	U.K	50	1	113 U	67 U	0	0	0	1	0	0	0	0
HASTA 11	İ.Ç	51	1	17 U	23 U	0	0	0	0	0	1	0	0
HASTA 12	İ.K	81	1	5 U	19 U	0	0	1	0	0	1	1	0
HASTA 13	A.K	72	1	15 U	38 U	0	0	0	1	0	0	0	0
HASTA 14	E.H	73	1	16 U	59 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 15	A.V	62	1	99 U	98 U	1	0	0	1	1	0	0	0
HASTA 16	R.A	51	1	17 U	31 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 17	M.E	73	2	79 U	46 U	0	0	0	0	0	0	0	0
HASTA 18	S.Ö	65	2	18 U	37 U	1	0	1	0	0	1	1	0
HASTA 19	E.C	64	1	110 U	88 U	0	0	0	0	0	0	0	1
HASTA 20	H.Ö	62	1	18 U	11 U	1	0	1	1	0	0	1	1
HASTA 21	R.A	64	2	114 U	67 U	0	1	1	0	0	1	1	0
HASTA 22	C.Ç	57	1	73 U	18 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 23	S.M	79	2	17 U	58 U	1	0	1	0	0	0	1	1
HASTA 24	G.G	51	2	8 U	59 U	0	0	0	1	0	0	0	0
HASTA 25	R.S	63	2	74 U	30 U	0	0	0	0	0	1	0	0
HASTA 26	O.İ	70	1	10 U	22 U	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 27	Y.A	56	1	112 U	59 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 28	B.A	40	1	25 U	22 U	0	0	0	1	0	0	0	0
HASTA 29	H.U	66	1	10 U	103 U	1	0	1	1	1	0	1	1
HASTA 30	E.B	71	2	8 U	58 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 31	K.A	54	2	8 U	59 U	1	1	1	0	1	0	1	0
HASTA 32	H.Ç	67	1	76 U	60 U	1	0	0	1	0	0	0	1

HASTA 33	A.B	65	2	100 U	66 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 34	H.B	68	1	20 U	34 U	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 35	M.D	59	2	13 U	18 U	0	1	1	0	0	1	1	0
HASTA 36	R.B	60	1	23 U	62 U	0	0	1	0	0	0	1	0
HASTA 37	A.K	78	1	25 U	38 U	1	0	0	0	1	1	0	1
HASTA 38	M.P	65	1	22 U	59 U	1	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 39	E.B	49	1	89 U	44 U	0	0	0	0	0	1	0	0
HASTA 40	O.E	60	1	11 U	6 U	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 41	S.B	62	2	14 U	29 U	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 42	H.U	81	1	75 U	34 U	1	0	0	0	1	0	0	0
HASTA 43	H.D	66	1	19 U	24 U	1	0	0	0	1	1	0	0
HASTA 44	E.G	68	2	67 U	17 U	1	0	0	0	0	1	0	0
HASTA 45	Y.D	51	1	25 U	66 U	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 46	M.E	74	1	20 U	68 U	0	0	1	0	0	0	1	0
HASTA 47	İ.S	72	1	72 U	81 U	0	0	0	0	0	0	0	0
HASTA 48	A.G	70	1	6 U	20 U	0	0	1	1	0	1	0	0
HASTA 49	Ş.M	42	1	21 U	30 U	0	0	1	0	0	0	1	0
HASTA 50	S.Y	73	1	10 U	8 U	0	0	0	0	0	0	0	0
HASTA 51	Y.Ç	70	2	18 U	58 U	1	0	0	1	1	1	0	0
HASTA 52	N.A	61	1	12 U	13 U	1	0	1	1	1	1	0	0
HASTA 53	H.K	72	1	62 U	32 U	0	0	0	0	0	0	0	0

(ASA: Asetilsalisilik asit, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, DL: Dislipidemi, ACE-i:anjiotensin converting enzim-inhibitörü, ARB: Anjiotensin-II reseptör blokeri, CCB: Kalsiyum kanal blokeri)

EK 2: Klopidoğrel L kullanımı olan hastalarda klopidoğrel duyarlılık testi değerinin >57 U olması klopidoğrel tedavisine yanıt azlığı olarak kabul edilir.

ASA kullanımı olan hastalarda ASA duyarlılık testi değerinin >71 U olması ASA tedavisine yanıt azlığı olarak kabul edilir.

EK 3: ASA+ PRASUGREL KULLANAN HASTALARDA DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARI

HASTA		YAŞ	CİNSİYET ERKEK:1 KADIN:2	ASA DUYARLILIK TESTİ SONUCU	PRASUGREL DUYARLILIK TESTİ SONUCU	HT YOK:0 VAR:1	DM YOK:0 VAR:1	DL YOK:0 VAR:1	SİGARA YOK:0 VAR:1	ACE- İ/ARB YOK:0 VAR:1	B-BLOKER YOK:0 VAR:1	STATİN YOK:0 VAR:1	CCB YOK:0 VAR:1
HASTA 1	H.S	47	1	20 U	32 U	0	0	1	0	0	1	1	0
HASTA 2	A.Ö	42	1	20U	31 U	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 3	M.Ö	50	1	96 U	40 U	0	1	1	1	0	1	0	0
HASTA 4	A.A	66	2	15 U	16 U	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 5	E.C	59	1	10 U	18 U	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 6	C.C	42	1	23 U	26 U	1	0	0	1	1	1	0	0
HASTA 7	T.Ç	52	1	23 U	47 U	0	0	0	1	0	0	0	0
HASTA 8	M.B	67	1	81 U	67 U	1	0	1	1	0	0	1	1
HASTA 9	O.A	60	1	9 U	15 U	0	0	1	0	0	1	1	0
HASTA 10	M.K	66	1	27 U	22 U	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 11	A.A	58	1	29 U	73 U	0	0	0	0	0	0	0	0
HASTA 12	B.Y	38	1	17 U	16 U	0	0	0	1	0	1	0	0

(ASA: Asetilsalisilik asit, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, DL: Dislipidemi, ACE-
i: anjiotensin converting enzim-inhibitörü, ARB: Anjiotensin-II reseptör blokeri, CCB: Kalsiyum
kanal blokeri)

EK 3: Prasugrel kullanımı olan hastalarda Prasugrel duyarlılık testi değerinin >57 U olması
prasugrel tedavisine yanıt azlığı olarak kabul edilir.

ASA kullanımı olan hastalarda ASA duyarlılık testi değerinin >71 U olması ASA tedavisine
yanıt azlığı olarak kabul edilir.

EK 4: ASA+ TİKAGRELER KULLANAN HASTALARDA DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARI

HASTA		YAŞ	CİNSİYET ERKEK:1 KADIN:2	ASA DUYARLILIK TESTİ SONUCU	TİKAGRELER DUYARLILIK TESTİ SONUCU	HT YOK:0 VAR:1	DM YOK:0 VAR:1	DL YOK:0 VAR:1	SİGARA YOK:0 VAR:1	ACE- I/ARB YOK:0 VAR:1	B- BLOKER YOK:0 VAR:1	STATİN YOK:0 VAR:1	CCB YOK:0 VAR:1
HASTA 1	S.A	52	1	14	25	1	0	0	1	0	1	0	0
HASTA 2	U.C	52	2	8	15	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 3	S.İ	82	1	10	17	1	0	0	0	0	0	0	1
HASTA 4	Ş.Ş	52	2	6	25	1	0	1	1	1	1	1	0
HASTA 5	A.K	62	1	17	13	1	0	1	0	1	0	1	0
HASTA 6	İ.S	48	1	7	8	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 7	H.K	37	1	36	79	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 8	R.A	58	1	17	20	1	1	1	0	1	1	1	0
HASTA 9	G.Ö	78	2	23	40	1	0	0	0	1	1	0	0
HASTA 10	H.P	69	1	20	20	0	1	0	1	0	0	0	0
HASTA 11	M.Ü	39	1	15	15	1	0	1	0	1	0	1	0
HASTA 12	R.A	57	1	41	9	1	0	1	1	1	1	1	1
HASTA 13	M.A	71	2	8	19	0	0	1	0	0	1	1	0
HASTA 14	G.Ö	48	2	20	31	1	1	1	1	1	1	1	0
HASTA 15	H.E	60	1	41	68	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 16	E.Ö	46	1	26	25	0	0	1	0	0	1	1	0
HASTA 17	H.A	74	2	11	19	1	1	1	1	1	0	1	0
HASTA 18	C.A	68	1	8	7	1	0	0	0	1	1	0	0
HASTA 19	E.G	76	1	14	24	0	0	0	1	0	1	0	0
HASTA 20	Z.B	69	1	17	26	0	0	1	0	0	1	1	0
HASTA 21	H.A	74	2	11	19	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 22	H.B	45	1	33	85	0	0	0	0	0	1	0	0
HASTA 23	Ü.İ	44	1	21	56	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 24	M.G	61	1	12	27	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 25	A.Ö	64	1	7	13	1	0	1	1	0	1	1	1
HASTA 26	S.U	67	2	20	20	1	0	1	0	0	0	1	0
HASTA 27	Ş.D	69	2	4	8	0	0	1	0	0	1	1	0
HASTA 28	T.B	44	1	13	25	0	1	1	0	0	1	1	0
HASTA 29	A.M	55	1	11	15	1	0	1	1	1	0	1	0
HASTA 30	F.Y	71	1	26	30	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 31	A.İ	52	1	17	14	1	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 32	M.K	77	2	79	67	1	0	1	0	0	0	1	1
HASTA 33	K.T	66	2	15	39	1	0	0	1	1	1	0	0
HASTA 34	E.A	62	1	21	30	1	0	0	0	1	1	0	0

HASTA 35	B.K	56	1	17	16	1	0	0	1	1	0	0	0
HASTA 36	S.K	76	1	21	27	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 37	O.D	59	1	7	20	1	1	1	0	1	1	1	0
HASTA 38	H.S	55	1	9	9	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 39	E.I	49	1	18	12	1	1	1	0	0	1	1	0
HASTA 40	Y.Y	63	1	13	11	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 41	S.K	56	2	28	28	1	0	1	0	1	1	1	0
HASTA 42	Ü.U	65	2	12	18	1	0	1	0	1	0	1	1
HASTA 43	P.D	51	2	7	11	1	1	1	1	0	1	1	1
HASTA 44	N.I	41	1	9	8	0	0	1	0	0	1	1	0
HASTA 45	M.Ö	64	2	16	10	0	0	1	1	0	1	1	0
HASTA 46	S.G	54	2	5	29	1	1	1	0	1	1	1	0
HASTA 47	H.B	51	1	5	10	0	0	1	0	0	0	1	0

(ASA: Asetilsalisilik asit, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, DL: Dislipidemi, ACE-i: anjiotensin converting enzim-inhibitörü, ARB: Anjiotensin-II reseptör blokeri, CCB: Kalsiyum kanal blokeri)

EK-4: Tikagrelor kullanımı olan hastalarda tikagrelor duyarlılık testi değerinin >57 U olması tikagrelor tedavisine yanıt azlığı olarak kabul edilir.

ASA kullanımı olan hastalarda ASA duyarlılık testi değerinin >71 U olması ASA tedavisine yanıt azlığı olarak kabul edilir.

X. KAYNAKÇA:

1-Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1516–21.

2- Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, (eds). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

3- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002; 324: 71-86.

4- Offermanns S. Activation of Platelet Function Through G Protein–Coupled Receptors. *Circ Res* 2006; 99: 1293-1304.

5- Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. PlateletActive Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. *Chest* 2004; 126; 234-264.

6- Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: Enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 699-705.

7- Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assesment, Mechanisms, and Clinical Implication of Variability in Platelet Response to Aspirin and Clopidogrel Therapy. *Am J Cardiol* 2009;104:227-233

8- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235.

- 9- 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. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-965.
- 10- Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance . *J Am CollCardiol*. 2008; 51(19):1829-1843
- 11- Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, et al. Impact of clopidogrel resistance on thrombotic events after percutaneous coronary intervention with drug eluting stent. *Thromb Res*.2009; 124(1):46-51
12. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Juisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systemic review and meta-analysis. *Am Heart J*.2007;154 (2) , 221-231
- 13- Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1157-1164
- 14- Lev EL, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, Bray PF, Kleiman NS. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47: 27-33
- 15-Bogaty P, Kingma JG Jr, Robitaille NM, Plante S, Simard S, Charbonneau L et al. Attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with chronic stable angina: Relation to myocardial contractility, intensity of exercise, and the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1665- 71.
- 16- Diamond JA. A clinically relevant classification of chest discomfort.*JACC* 1983(6):1665-71

17- Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med*, 2002;8:403-409

18- Kevin D. O'Brien, Katherine L. Olin, Charles E. Alpers, Winnie Chiu, Marina Ferguson, Kelly Hudkins, Thomas N. Wight and Alan Chait. Comparison of Apolipoprotein and Proteoglycan Deposits in Human Coronary Atherosclerotic Plaques Colocalization of Biglycan With Apolipoproteins. *circulation* 1988;98:519-27

19- DiCorleto EJ, et al. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996;387

20- Joseph G. Murphy, Margaret A. Lloyd: Mayo Clinic Cardiology concise textbook, third edition, 2007, section VII. p 688.-710, Mayo Clinic Scientific Press.

21- Kauhansky K: The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin Invest* 2005, 115: 3339

22- Mendolicchio GL, Ruggeri ZM: New Perspectives on von Willebrand Factor in function and hemostasis and thrombosis. *Semin hematol* 2005, 42:5

23- Furie B, Furie BC: Thrombus formation in vivo . *J Clin Invest* 2005, 115:3335

24- Jurk K, Kehrel BE: Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb Haemost* 2005, 31: 381,

25- Yu Y, Cheng Y, Fan J, et al. Differential impact of prostaglandin H synthase 1 knockdown on platelets and parturition. *J Clin Invest* 2005, 115; 986

26- Braunwald E, Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes DP, Braunwald's Heart disease textbook, 2008, Chapter 82; 2049-2053.

27- Kitchens CS; The Contact System. *Arch Pathol Lab Med*. 2002, 126; 1382

- 28- Mosesson MW: Fibrinogen structure and fibrin clot assembly. *Semin Thromb Haemost* 1998 24; 169,
- 29- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V .Basic Pathology textbook, 2000, 6th edition. part 4.p 65-71, W.B Saunders Company
- 30- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-94
- 31- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (Cyclooxygenase) -1 and -2.*J Biol Chem* 1996; 271:33157-60.
- 32- Cipollone F, Patrignani P, Greco A et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;96:1109-16.
- 33- Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier G, Rinzler D, Waters D. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–1111
- 34- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
- 35- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and highdose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243.

- 36- Antitrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high Risk patients. *BMJ*. 2002; 324:71-86
- 37- Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, et al. ACC/AHA 2008 Performance Measures for adults with ST elevation and Non-ST elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 2046-2099
- 38- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409:202–207.
- 39- Son V, Miller JM: Antithrombotic strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Drug Design, Development and therapy* 2010; 4: 203-220
- 40- Thebault JJ, Blatrix CE, Blanchard JH et al. The interactions of ticlopidine and aspirin in normal subjects. *J Int Med Res* 1977; 5: 405- 411.
- 41- Chignard M, Lalau-Keraly C, Delautier D et al. Reduced sensitivity of human platelets to PAF-acether following ticlopidine intake. *Haematol* 1989; 22: 213- 218.
- 42- Tohgi H, Tahohashi H, Chiba K et al. Coagulation- fibrinolysis system in post stroke patients receiving antiplatelets medication. *Stroke* 1993; 24: 801- 804.
43. Panah E, Maffrand JP, Picard C et al. Ticlopidine a promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. *Haematol* 1983; 13: 1- 54
- 44- Diminno G, Cerbone AM, Mattioli PL et al. Functionally thrombosis state in normal platelets following the administration of ticlopidine. *J Clin Invest* 1985; 75: 328- 338.

- 45- Tavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine an updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet dependent disorders. *Drugs* 1990; 40: 238- 259.
- 46 Hass WK, Easton JD, Adams HP et al. For the ticlopidine aspirin stroke study group: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Eng J Med* 1989; 321: 501- 507.
- 47- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Doubleblind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624.
- 48- Joseph G.Murphy, Margaret A.Lyod : Mayo Clinic Cardiology concise text book, 2007, third edition, chapter 110, p. 1283-1290. Mayo Clinic Scientific Pres.
- 49- Schror K. Antiplatelet drugs: a comparative review. *Drugs* 1995; 50: 7-28.
- 50- Gachet C, Stierle A, Cazenave JP et al. The thienopyridine PCR4099 selectivity inhibits ADP induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoproteins. *Blood* 1997; 89: 105-112.
- 51- Rajagopal V, Bhatt DL. Controversies of oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *Semin ThrombHemost* 2004;30:649–655.
- 52- SawJ, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003;108:921–924.
- 53- Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;93:679–684.

- 54- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. CrossRef
- 55- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITONTIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31. CrossRef
- 56- 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529-55
- 57- Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
- 58- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577– 2585.
- 59- Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi N, Kontny F, Lewis B, Steg P, Storey R, Wojdyla D, Wallentin L, the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–293

60- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.

61- Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–684.

62- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–1047.

63- Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:185–193.

64- Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the First reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851.

65 - Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2001;85:401-7.

66- Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, Becker RC, Kereiakes DJ, Gilchrist IC, et al. Initial experience with an intravenous P2Y₁₂ platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J* 2006;151:689.e1-689.e10.

67- Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. For the CHAMPION PLATFORM investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*.2009; 361 :2330-2341

68- Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI . *N Engl. J Med*. 2009;361:2318-2329

69 - Maintenance of Platelet Inhibition with Cangrelor (Bridge). This study is currently recruiting participants.ClinicalTrials.gov.

70- Thérroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G,et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina.*N Engl J Med* 1988;319:1105-11. CrossRef

71- O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, ChungMK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction:executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529-55. CrossRef

72- Patrono C. Pharmacology of antiplatelet agents. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and hemorrhage*. Baltimore:William& Wilkins; 1998. p. 1181-92.

73 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86. CrossRef

74- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494

75 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.

76- Budaj A, Yusuf S, Mehta SR et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation in various risk groups, Circulation 2002;106:1622

77- Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes .Circulation 2003; 106:1622

78- Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): areport of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.Circulation 2012;126:875-910. CrossRef

79- 2012 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_AMI_STEMI.pdf

80- 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1147816>.

81 McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519–1521.

82-Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006;119:1056–1061.

83- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584–2591

84- Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159–168.

85- Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. Risk of thrombosis with the use of sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention from registry and clinical trial data). *Am J Cardiol* 2005;95:1469–1472.94

86- Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:941–946

87-. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001;88:672–674.

88- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. For the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial (CURE) investigators. Effects of

pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study . Lancet 2001; 358:527.

89- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dualoral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2411-20.

90 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;111:2099-106.

91- 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. N Engl J Med 2006;354:1706-17.

92- 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. J Am Coll Cardiol 2006;48:931-8.

93- 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;376:1233-43. CrossRef

94- Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al. Stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2010;56:1357-65. CrossRef

- 95- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-82.
- 96- Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-62. CrossRef
- 97- Gent M, Beaumont D, Topol EJ, Blanchard J, CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) trial. *The lancet* 1996; 348; 1329-39
- 98- Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, et al. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators. *Am Heart J* 2000;140:67–73.
- 99- Caro JJ, Migliaccio-Walle K. Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) Study Group
- 100 Dery O, Corvera CI, Steinhoff M, Bunnett NW. Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases. *Am J Physiol* 1998;274:C1429–C1452.
- 101 Nelken NA, Soifer SJ, O’Keefe J, Vu TK, Charo IF, Coughlin SR. Thrombin receptor expression in normal and atherosclerotic human arteries. *J Clin Invest* 1992;90:1614–1621
- 102- Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; Writing Committee Members, Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O’Gara PT, 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. *Circulation* 2010;122:537-57. CrossRef

103- Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;363:1704-14. CrossRef

104- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson

H, Held C, Horrow J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57. CrossRef

105-Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC,

Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-41. CrossRef

106- Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, (eds). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

107- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002; 324: 71-86.

108- Offermanns S. Activation of Platelet Function Through G Protein–Coupled Receptors. *Circ Res* 2006; 99: 1293-1304.

109- Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. *Chest* 2004; 126; 234-264.

- 110- Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: Enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 699-705.
- 111- Ben-Dor I , Kleiman NS, Lev E. Assessment, Mechanisms, and Clinical Implication of Variability in Platelet Response to Aspirin and Clopidogrel Therapy. *Am J Cardiol* 2009;104:227-233
- 112- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235.
- 113- 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. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-965.
- 114- Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance . *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(19):1829-1843
- 115- Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, et al. Impact of clopidogrel resistance on thrombotic events after percutaneous coronary intervention with drug eluting stent. *Thromb Res*.2009; 124(1):46-51
- 116- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Juisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systemic review and meta-analysis. *Am Heart J*.2007;154 (2) , 221-231
- 117- Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1157-1164
- 118- Lev EL, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, Bray PF, Kleiman NS. Aspirin and clopidogrel drug response in patients

undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:27-33

119- Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-7.

120- Siller-Matula J, Schrör K, Wojta J, Huber K. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007; 97: 385-93.

121- Heptinstall S. Variable therapeutic effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 539-41.

122- Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110: 1916-9.

123- Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 2560-4.

124- 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: 2099-106.

125- Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of

Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 931-8.

126- 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: 2946-50

127- Transon C, Leemann T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol 1996; 50: 209-15.

128- Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 343-70.

129- Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, Kirchner G, Sewing KF, Kollman PA, et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. Drug Metab Dispos 2000; 28: 1369-78.

130- 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: 32-7.

131- Muller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. Circulation 2003; 108: 2195-7.

132- Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of

clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 1335-8.

133- Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al . Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2051-7.

134- Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, Mocz A, Joost A, Schomig A, et al. Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004; 25: 1898-902.

135- Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, et al; CHARISMA Investigators. Lack of Evidence of a Clopidogrel and Statin Interaction in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 291-5.

136- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.

137- Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-9.

138- Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1557-63

139-Siller –Matula JM, Lang I, Chrsit G, Jilma B. Calcium –channel blocers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1557

140- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107(23):2908-13

- 141- Lau W, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166
- 142- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1895-900.
- 143- Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17.
- 144- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
- 145- Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-71.
- 146- Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex.Heart Inst J.* 2008; 35(3) 313-320
- 147- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109(25): 3171-3175
- 148- Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Smoking promotes clopidogrel mediated platelet inhibition in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Thromb Res.* 2009;124(5):588-591

- 149- Bliden KP, Dichiara J, Lawal L, et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(7): 407-415
- 150- Braunwald E, Angiolillo D, Bates E, Berger PB, et al. Investigating the Mechanisms of Hyporesponse to Antiplatelet Approaches. *Clin.Cardiol (Suppl 1)* 31,3: 21-27. 2008
- 151- Lerkevang Grove E, Hvas AM, Dalby Kristensen S. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2009;101:151
- 152- Duzenli MA, Özdemir K, Aygül N, et al. 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. *Am J Cardiol* 2008, 102:396
- 153- Geisler T, Anders N, Paterok M, Langer H, Stellos K, et al. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation . *Diabetes Care* 2007;30:372-374
- 154- Ferreira IA, Mocking AIM, Fejge MAH, Gorter G, van Haeften TW, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:417-422
- 155- Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, Costa MA, Sabate M, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 298-304
- 156- Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 295-302.

- 157- Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783-7.
- 158- Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1748-52.
- 159- Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res* 2005; 115: 89-94.
- 160- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.
- 161- 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. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1392-6.
- 162- Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 27-33.
- 163- Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G, Paniccia R, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 734-9.

- 164- Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat. Rev. Cardiol* 2009; 6, 273–282.
- 165- Kulickowski 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. *European Heart Journal* 2009; 30, 426– 435.
- 166- Lippi G, Favalaro EJ, Salvagno GL, Franchini M. Laboratory assessment of perioperative management of patients on antiplatelet therapy: From bench to the bedside. *Clinica Chimica Acta* 2009;405:8-16.
- 167- Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal *Nature* 1962;194:927-29.
- 168- Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vascular health and risk management* 2015; 11:133-148.
- 169- Hayward CP, Pai M, Liu Y, et al. Diagnostic utility of light transmission platelet aggregometry: results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorder assessments. *J Thromb Haemost.* 2009;7:676-684.
- 170- Lev EI. Aspirin resistance transient laboratory finding or important clinical entity? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:678-680..
- 171- Breet NJ, van Werkum JW, Bowman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754-762
- 172- Hayward CP, Moffat KA, Raby A, et al. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret

platelet function testing using light transmission aggregometry. Am J Clin Pathol. 2010; 134:955- 963.

173- Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. Ann Thorac Surg 2011; 91(1):123-9.

174- Halimeh S, Angelis Gd, Sander A, Edelbusch C, Rott H, et al. Multiplate whole blood impedance point of care aggregometry: preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents. Klin Padiatr 2010; 222(3):158-63.

175- Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. J Lab Clin Med 2001; 138(3):152-63.

176- Favalaro EJ. Clinical application of the PFA-100. Curr Opin Hematol 2002; 9(5):407-15.

177- Malinin A, Pokov A, Spergling M, Defranco A, Schwartz K, et al. Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12(R) rapid analyzer: the VERIfy Thrombosis risk ASsessment (Veritas) study. Thromb Res 2007; 119(3):277-84.

178- Carubbi C, Masselli E, Gesi M, et al. Cytofluorimetric platelet analysis. Semin Thromb Haemost. 2014; 40: 88-98.

179- Alein B, Ravanat C, Cazenave JP, et al. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. J Thromb Haemost. 2005;3:85-92