

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**AKUT KORONER SENDROM ve PERKUTAN  
KORONER GİRİŞİM NEDENİ İLE KLOPİDOGREL  
KULLANAN HASTALARDA ORTALAMA  
TROMBOSİT HACMİNİN KLOPİDOGREL'E YANIT  
İÇİN ÖN GÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Hazel ÜZEL

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Özer BADAĞ

İZMİR 2011

## TEŐEKKÜR

Kardiyoloji eğitimim sırasında bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sema GÜNERİ başta olmak üzere, Prof. Dr. Özhan Göldeli, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi Kaya, Doç. Dr. Bahri AKDENİZ, Doç. Dr. Nezihi BARIŐ ve Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e teŐekkür ederim.

Tez araŐtırması, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aŐamasında birlikte çalıŐtıđım tez danıŐmanım Prof. Dr. Özer Badak'a, tezin oluŐumundaki aŐamalarda yardımını esirgemeyen Uzm.Dr. Ebru Özpelit'e ve tez yazımında desteği olan diğer hocalarıma teŐekkürü borç bilirim.

Bugüne kadar bebaber çalıŐtıđım uzman olmuş ve uzmalık eğitimine devam eden tüm arkadaŐlarıma, Anabilim Dalı sekreterimiz sayın Dilek KarataŐ ve anabilim dalında görevli diğer çalıŐanlara, koroner yoğun bakım ünitesi sorumlu hemŐiresi sayın Aylin Çandarlı başta olmak üzere tüm kardiyoloji servis, yoğun bakım, poliklinik ve anjiyografi çalıŐanlarına teŐekkür ederim.

Bugünlere gelmeme çok büyük emekleri olan, sevgi ve Őevkatlerini esirgemeyen anne ve babama, desteğini daima yanımda hissettiğim sevgili ağabeyime ve tüm yakınlarıma; biricik eŐim, can yoldaŐım ve en büyük yardımcıım Cem Üzel'e en içten teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Hazel BeŐiktepe Üzel

İZMİR- 2011

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>I</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>III</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>IV</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>V</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>2</b>
<b>A. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Koroner arter hastalığı ve önemi</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Aterotromboz</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Patogenez</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Trombositler</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2.1 Adezyon</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2.2 Aktivasyon-Sekresyon</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2.3 Agregasyon</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2.4 Koagulasyon sistemi aktivasyonu</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Antitrombositler ilaçlar</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1 Aspirin</b> .....	<b>7</b>
<b>3.2 Thienopiridin</b> .....	<b>7</b>
<b>3.2.1 Tiklopidin</b> .....	<b>8</b>
<b>3.2.2 Klopidoğrel</b> .....	<b>9</b>
<b>3.2.2a NSTEMI/UAP’de klopidoğrel kullanımı</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2.2b Perkutan koroner girişim uygulamasında klopidoğrel kullanımı</b> .....	<b>11</b>
<b>3.2.2c Sekonder korumada klopidoğrel kullanımı</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2.2d STEMI’de klopidoğrel kullanımı</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2.3 Prasugrel</b> .....	<b>17</b>
<b>3.3 Nonthienopiridinler</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3.1 Tikagrelor</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3.2 Kangrelor</b> .....	<b>20</b>
<b>4. Antitrombositler ilaçlara yanıtızsızlık</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1 Tanım</b> .....	<b>21</b>
<b>4.2 Epidemiyoloji</b> .....	<b>22</b>
<b>4.3 Klopidoğrel yanıtını etkileyen faktörler</b> .....	<b>22</b>

4.3.1 Tedaviye uyumsuzluk .....	23
4.3.2 Suboptimal yükleme dozu.....	23
4.3.3 Genetik polimorfizm.....	24
4.3.4 Sigara .....	24
4.3.5 VKI .....	25
4.3.6 Diyabetes mellitus .....	25
4.3.7 İlaçlar .....	26
4.4. Klopidoğrel yanıtızlığının klinik etkileri.....	28
<b>5.Trombosit fonksiyon testleri .....</b>	<b>29</b>
<b>6.MPV ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki.....</b>	<b>33</b>
6.1 MPV.....	33
6.2 MPV ölçümü .....	33
6.3 MPV ve kardiyovasküler sistem .....	33
<b>B.AMAÇ .....</b>	<b>35</b>
<b>C.MATERYEL ve METOD.....</b>	<b>36</b>
<b>D.İSTASTİSTİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>38</b>
<b>E. SONUÇLAR.....</b>	<b>39</b>
<b>F. TARTIŞMA.....</b>	<b>54</b>
<b>G. SONUÇ .....</b>	<b>59</b>
<b>H. KAYNAKLAR .....</b>	<b>60</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Klopidoğrel çalışmaları .....	18
Tablo 2. Klopidoğrel yanıtını etkileyen faktörler .....	23
Tablo 3. Hasta özelliklerine göre dağılım, klopidoğrele yanıt ile aralarındaki ilişki.....	40
Tablo 4. KAG'de trombüs ve geliş tanıları arasındaki ilişki .....	42
Tablo 5. Klopidoğrele yanıtı az olan hastaların klinik tanılara göre dağılımı ve aralarındaki ilişki .....	43
Tablo 6.KAG'de trombüs varlığı ve klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki.....	44
Tablo 7. Tirofiban alan hastaların klinik tanılara göre dağılımı .....	44
Tablo 8.Klopidoğrel yanıtına göre ilaç dağılımı ve aralarındaki ilişki .....	45
Tablo 9.MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki.....	46
Tablo 10. Klopidoğrele yanıtı az olan hastaların koordinat verileri .....	47
Tablo 11. Klopidoğrele yanıtı tam ve az olan hastaların MPV >8.4 fl olmasına göre dağılımı...	48
Tablo 12. Heparin, tirofiban ve PPI alınma göre MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki ..	49
Tablo 13. Yükleme dozu ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki.....	50
Tablo 14. Yükleme dozu ile MPV arasındaki ilişki.....	50
Tablo 15. Kan alınma zamanları ve klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki.....	50
Tablo 16. MPV ile hasta özellikleri arasındaki ilişki.....	51
Tablo 17. MPV ile yaş, kreatinin klirensi, VKI ve lipid değerleri arasındaki ilişki .....	52

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Trombosit adezyon, aktivasyon ve agregasyonun şematik gösterimi .....	5
Şekil 2. Koagülasyon kaskatının şematik gösterimi .....	6
Şekil 3. COMMIT çalışmasının primer sonuçlanım noktaları .....	17
Şekil 4. İnsülin almayan tip 2 DM ve insülin alan tip 2 DM'li hastalarda ADP'in indüklediği trombosit agregasyonu .....	26
Şekil 5. Klopidoğrel'in inhibitör etkisini ölçen yöntemler .....	32
Şekil 6. Klopidoğrel'e yanıt oranı .....	39
Şekil 7. Hastaların tanılarına göre dağılımı .....	41
Şekil 8. STEMI ile başvuran hastaların kalbin etkilenen alanına göre dağılımı.....	41
Şekil 9. Trombüs olan ve olmayan hastaların tanılarına göre dağılımı.....	42
Şekil 10. Klinik tanılarına göre klopidoğrel yanıtının dağılımı.....	43
Şekil 11. Klopidoğrel'e ek olarak alınan ilaçların dağılımı.....	44
Şekil 12. MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki.....	46
Şekil 13. MPV ile klopidoğrel arasındaki ilişki, ROC eğrisi .....	46
Şekil 14. AKS ve SAP grupları arasında MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki.....	48
Şekil 15. MPV ile klinik tanıları arasındaki ilişki .....	53

## **KISALTMALAR**

ADP: adenozin di fosfat

AKS: Akut koroner sendrom

AMI: Akut miyokard infarktüsü

ARYMDA-2: Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty

ATP: adenozin tri fosfat

AUC: Area under the curve

CABG: koroner arter by-pass greftleme

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

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

CHAMPION – PCI: Cangrelor vs. Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition-PCI

CHARISMA: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance

CLARITY TIMI-28: Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy- thrombolysis In Myocardial Infarction 28

CLASSICS: Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study

CREDO: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

CURE: Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Rekurren Events

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

EXCELSIOR: Effect of Clopidogrel Loading and Risk of PCI

FANTASTIC: Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

ISAR CHOICE: Intracoronary tenting and Antithrombotic Regimen-

ISAR REACT: Intracoronary tenting and Antithrombotic Regimen- Rapid Early Action for Coronary Treatment

ISIS-2: Second International Study of Infarct Survival

KAG: Koroner angiografi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LTA: Light Transmission Aggregometry

MATTIS: Multicenter Aspirin and Ticlopidine

MEA: Multipl Electrode Aggregometry

MI: Miyokard infarktüsü

MPV: Mean platelet volume/ Ortalama trombosit hacmi

NSTEMI: ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü

PCI-CLARITY: PC I- Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy

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

PKG: Perkütan koroner girişim

PLATO: A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes

PPI: Proton pompa inhibitörü

PRINCIPLE TIMI 44: The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet  
Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial

RISC: Research on Instability in Coronary Artery Disease

SAP: Kararlı angina pectoris

STARS: Stent Antikoagulation Regimen Study

STEMI: ST yükselmeli Miyokard infarktüsü

TARGET: Do Tirofiban And ReoPro Give similar Efficacy outcomes Trial

TG: Trigliserid

TRITON TIMI 38: Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet  
inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38

UAP: Kararsız angina pectoris

VASP: Vazodilatör fosforilasyon proteini

VKI: Vücut kitle indeksi



## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Akut koroner sendrom (AKS) ile başvuran ve/veya stent uygulanan hastalarda klopidogrel tedavisi standart tedavi halini almıştır. Bununla beraber klopidogrel tedavisine yanıtı az olan hastalarda olumsuz sonuçlarla ilişkili olması nedeni ile günümüzde önemli bir sorundur. Klopidogrelle yanıt azlığı yeni yapılan metaanalizlerde %25 olarak belirtilmiştir. Antitrombotik ilaçların etkinliğini ölçmek için kullanılan trombosit fonksiyon testleri çoğu kez pahalı, zaman alıcı ve ulaşılması zor testlerdir. Klopidogrelle yanıt azlığını saptamak için pratik, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenilir parametrelere ihtiyaç vardır. Trombosit heterojenitesi ve aktivasyonunun indirekt bir göstergesi olan ortalama trombosit hacmi (MPV), klopidogrelle yanıt azlığında öngördürücü olabilir. Yapılan bu çalışmada MPV'in klopidogrel yanıt azlığını ön gördürücülüğünün değerlendirilmesi amaçlandı.

**Method:** AKS (STEMI, NSTEMI, UAP) ya da angioplasti nedeni ile klopidogrel kullanan 217 hasta çalışmaya alındı. Klopidogrel yanıtı için kan örnekleri ortalama 3,5 günde alındı. Alınan kan örnekleri MEA (multiple electrode aggregometry) ile çalışıldı. Sonuçlar eğri altında kalan alan (AUC) cinsinden verildi. AUC >500 olması klopidogrelle az yanıt olarak yorumlandı. MPV için kan örnekleri otomatik kan sayacı ile ölçüldü.

**Bulgular:** Toplamda 45 (%20,7) hastada klopidogrelle az yanıt saptandı. MPV değeri klopidogrelle yanıtı az olanlarda anlamlı oranda daha yüksek bulundu (8,6 fl vs. 8,1 fl;  $p < 0,001$ ). Roc analizleri kullanılarak yapılan değerlendirmede MPV için sınır değeri 8,4 fl olarak bulundu. Bu değerin klopidogrelle yanıt azlığını ön gördürmedeki spesifisitesi %68, sensitivitesi ise %66,7 olarak bulundu. MPV  $\geq 8,4$  fl olan hastalarda anlamlı oranda klopidogrelle yanıtı az saptandı (OR: 4,2; %95 CI 0,57- 0,72;  $p < 0,001$ ). Klopidogrelle yanıt azlığını öngördürmede MPV'in 8,4 fl ve üzerinde olmasının negatif prediktif değeri %88, pozitif prediktif değeri ise %64 olarak bulundu.. AKS ile başvuranlarda klopidogrel yanıt azlığı ve MPV arasındaki ilişki anlamlılığını korumaktaydı. Kararlı angina pectoris ile başvuranlarda ise klopidogrel yanıt azlığı ve MPV arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışma MPV'in klopidogrel yanıt azlığını ön görmede kullanılabilir bir parametre olduğunu gösterdi. Özellikle de AKS tanısı olanlarda klopidogrelle yanıtın azlığının bir belirteci olarak MPV kullanılabilir.

## SUMMARY

**Background:** Clopidogrel therapy is the standard of care in patients with acute coronary syndrome (ACS) and stent implantation. However, concern arises because 25 % of subjects are nonresponders to clopidogrel. As this nonresponsiveness is associated with increased adverse outcome, detection of these subjects in daily practice is important in order to withhold a more aggressive therapy and closer follow up. In this study we aimed to evaluate the relation between mean platelet volume (MPV) which is an indicator of platelet activation and clopidogrel nonresponsiveness.

**Methods:** A total of 217 patients who had been on clopidogrel therapy for any indication were enrolled in this study. Of these 217 cases, the diagnosis was STEMI in 56,2%, NSTEMI in 17,5%, stable angina pectoris (SAP) in 14,3% and unstable angina pectoris in 11,5%. Clopidogrel responsiveness was analyzed by Multiplate MP-0120 device by using the method of whole blood aggregometry. Blood samples were drawn 3,5 days after clopidogrel loading dose. The amount of ADP induced platelet aggregation was assessed as area under curve (AUC), and a cut off value of 500, above which the patient is considered as clopidogrel nonresponder, was used. MPV was analyzed from the blood which were sampled at the admission of the patient by using automatic hemocounter.

**Results:** Among the 217 patients analyzed 45 were found to be clopidogrel nonresponder (%20,7). Mean MPV was found to be significantly higher in nonresponders compared to responders (8,651 vs. 8,163  $p < 0,001$ ). When the patients were classified as stable angina (n=32) and ACS (n=185), although there was no association in SAP group (8,0 vs 8,3  $p = 0,5$ ), MPV was significantly higher in nonresponders among ACS patients (8,1 vs 8,7  $p < 0,001$ ). A cut of value of 8,4fl for MPV was detected in prediction of clopidogrel nonresponsiveness with a sensitivity of %66 and specificity of % 68.

**Conclusion:** This study showed that high MPV values are associated with clopidogrel nonresponsiveness especially in patients with ACS.

## **A.GENEL BİLGİLER**

### **1.Koroner arter hastalığı ve önemi**

20. yüzyıl tüm dünyada ortalama yaşam süresinde benzeri olmayan bir artışla beraber hastalık ve ölüm nedenlerinde büyük değişimlerle geçmiştir. Bu geçişte kardiyovasküler hastalıklar ölümlerin en yaygın nedeni haline gelmiştir. Bir yüzyıl öncesinde kardiyovasküler ölümler tüm ölümlerin %10'undan azını oluştururken, bugün ise yaklaşık %30'unu oluşturur. Sosyoekonomik açıdan bakıldığında yüksek gelirli ülkelerde kardiyovasküler ölümler tüm ölümlerin %40'nı ve düşük gelirli ülkelerde ise %28'i oluşturur (1).

ABD'de koroner arter hastalığı prevalansı 13,2 milyon ve koroner arter hastalığına bağlı ölüm ya da miyokard infarktüsünün yıllık insidansı 1,2 milyondur. Bunların 700.000'i ilk olay ve 500.000'i ise tekrarlayan olaylardır (2).

### **2. Aterotromboz**

#### **2.1. Patogenez**

Koroner arter hastalığında esas olay koroner plaklar ve takibinde gelişen aterotrombozdur. Plak rüptürü ya da yüzeysel erozyon kan akımını trombojenik uyarıya maruz bırakır. Yüzeysel erozyon ya da fibröz plak yırtılması trombosit adezyonuna neden olur. Trombositler kollajene ve von Willand faktör ile endotel duvarına bağlanarak tek katmalı trombosit pıhtı formasyonunu oluşturur. Hasarlı arteriyel yüzeydeki trombositler fosfolipidlerin ve dokudaki koagülasyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon ve amplifikasyon ek trombositlerin hızla bağlanmasını ve pıhtının oluşmasını uyarır. Bu süreçte GpIIb/IIIa 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 (2).

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

## **2.2.Trombositler**

Trombositler kan dolaşımındaki çekirdeksiz ve şekilsiz elemanlardır. Kemik iliğindeki trombopoetin ile regüle edilen megakaryositlerden köken alırlar. Ortalama ömürleri 7-10 gündür (3). Hasarlanan endotelin tamiri için hemostatik mekanizmaları başlatmaktan sorumludur. Trombositlerin bağlanma, aktivasyon - sekresyon, agregasyon ve koagülasyon faktörleri ile etkileşme olmak üzere başlıca dört görevi vardır (şekil 1).

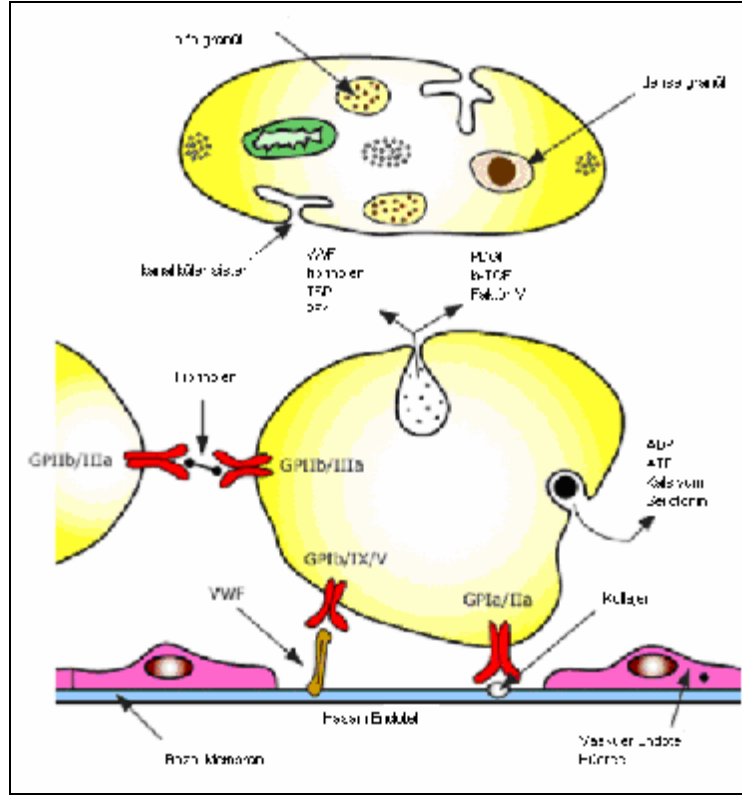
### **2.2.1 Adezyon**

Vasküler hasar endotelin antitrombosit 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 (şekil 1). Trombosit yüzeyindeki vWF reseptörü glikoprotein Ib (Gp Ib)'dir, bu trombosit membranındaki Gp Ib-X-V kompleksinin bir parçasıdır (4). 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 (5). 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 uyarıcıları; dolaşımdaki humoral mediyatörler (epinefrin, trombin, vb), aktive hücreden salınan adenosin di fosfat (ADP), serotonin gibi mediyatörler ve damar duvarındaki ekstrasellüler matrix elemanlarıdır (6).

Aktive trombositler sekresyon fonksiyonuna geçerler ve sitoplasmik granüllerindeki paketlenmiş içeriklerini salgırlar. ADP, ATP 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 (şekil 1). 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 (7).



Şekil 1: Trombosit adezyon,aktivasyon ve agregasyonun şematik gösterimi

### 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. Koagülasyon kaskadı sonucu oluşan fibrin trombosit pıhtısının bağlanmasına ve stabilize olmasına neden olur (şekil 1). Arter gibi 'shear stres'in yüksek olduğu yerlerde vWF fibrinojen yerine agregasyonda ligand rolünü üstlenir. Fibrinojen ya da vWF trombosit membranındaki spesifik GpIb/IIIa reseptörüne bağlanır (6). Aktive trombositlerdeki fonksiyone GpIb/IIIa reseptörü aynı fibrinojen molekülüne bağlanır ve iki trombosit arasında köprü oluşturur.

### 2.2.4 Koagülasyon sistemi aktivasyonu

Trombosit pıhtı formasyonu oluştuktan sonra plazma koagülasyon kaskadı da aktive olur. Koagülasyonda ekstrinsik ve intrinsik yollar aktive olur ve bu iki yol trombin aktivasyonu ile birleşir (şekil 2).

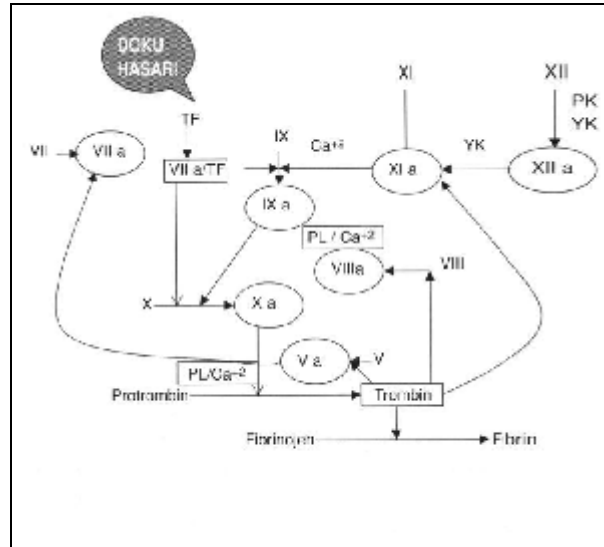
Ekstrinsik ya da doku faktör yolu faktör VII'in aktiflenmesi ile başlar. İnaktif olan faktör VII aktif olan faktör VIIa'ya (serin proteaz) dönüşür. Doku faktör-faktör VIIa kompleksi faktör X'u

aktive ederek faktör Xa oluşmasına neden olur. Aynı zamanda bu kompleks intrinsek yoldaki faktör IX'un aktivasyonuna katkıda bulunur (8).

İntrinsek yol, yüzey teması ile (kollajen, trombosit, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen) faktör XII'in otoaktivasyonuna neden olur ve faktör XIIa oluşur (9). 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 VIIIa 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 (8). Trombin multifonksiyonel bir enzimdir. Ancak esas rolü soluble olan plazma fibrinojenini insoluble olan fibrine dönüştürmektir (10). 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 (11).



Şekil 2 :Koagülasyon kaskadının şematiğin gösterimi (TF: doku faktörü; PK: prekallikrein; PL:fosfolipidler; YK: yüksek molekül ağırlıklı kininojen); Ekstresek yol TF ile başlamakta ve intrinsek yol ise faktör IX, XI, XII ile başlamaktadır. Faktör X ortak yolda bulunmaktadır.

### 3. Antitrombositer ilaçlar

Daha öncede bahsedildiği gibi aterosklerotik plak rüptürü ile oluşan trombüs formasyonu akut koroner sendrom oluşumundan sorumludur. Bu süreçte trombositler önemli rol oynarlar. Bundan dolayı antitrombositer ilaçların koroner arter hastalığı tedavisinde kullanılması modern kardiyolojinin ana taşlarından birini oluşturmaktadır (12).

Antitrombositer ilaçlar agregasyon, granül salınması ve trombosit ilişkili vazokonstriksiyon gibi çeşitli trombosit fonksiyonlarını etkilerler. Bu amaçla aspirin, dipridamol, thienopiridinler, GlpIIb/IIIa inhibitörleri gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra akut koroner sendromlarda heparin ve direkt trombin inhibitörleri gibi koagülasyon kaskadını çeşitli basamaklarda etkileyen ilaçlar da kullanılmaktadır.

#### 3.1 Aspirin

Aspirin ve benzeri ilaçlar (non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve sülfınperazon) siklooksijenazı (prostaglandin H sentaz) geri dönüşümsüz inhibe eder. Bu enzim arşidonik asitten tromboxane A<sub>2</sub> oluşumunu ve prostaglandin sentezinin ilk basamağını yönetir (13). TxA<sub>2</sub> trombosit agregasyonunda rol alır, dolayısıyla TxA<sub>2</sub> oluşumunun azalması agregasyonun baskılanması ile sonuçlanır.

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 (12).

RISC çalışmasında NSTEMI ile başvuran 796 hasta düşük doz aspirin, heparin ve plasebo koluna ayrılmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında aspirin kombine sonlanım noktalarında (akut MI ya da ölüm) 5, 30 ve 90. günlerde anlamlı oranda azalma sağlamıştır. 90. günde mutlak yararı %12 olarak saptanmış ve uzun dönem takipte düşük doz aspirinin bir yıl sonunda da etkisini sürdürmekte olduğu gösterilmiştir (14).

ISIS-2 (Second International study of Infarct Survival) çalışmasında STEMI ile başvuran hastalarda ilk 24 saat içinde aspirin uygulanması kardiyovasküler mortalitede %23 oranında azalma sağlamıştır (15).

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 (16).

### 3.2 Thienopiridin

Thienopridinler 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 antitrombositler etkiye sahiptir ve bu kapsamda standart tedavi halini almıştır (17).

ADP trombosit granüllerinde depolanır ve trombosit aktivasyonu ile salınır. ADP trombositteki P2Y1 ve P2Y12 olarak adlandırılan iki G protein bağlı purinerjik reseptör ile etkileşime girer. ADP P2Y1 reseptörüne bağlanınca fosfoinozid hidrolizine, tromboxane A2 formasyonuna, protein fosforilasyonuna ve sitozolik kalsiyum içeriğinde artmaya neden olur. P2Y12 ile etkileşime girmesi halinde cAMP formasyonu inhibe olur. Farelerden elde edilen trombositlerde ya da çeşitli ADP reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda, trombositlerde tam ADP yanıtı için P2Y1 ve P2Y12 reseptörlerinin eş zamanlı uyarılması gerektiğini göstermiştir (18).

#### 3.2.1 Tiklopidin

Tiklopidin birinci jenerasyon thienopiridindir. ADP'in reseptöre bağlanmasını geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Lineer olmayan bir kinetiğe sahiptir, tekrarlayan dozlarda klirensi azalır (19). Aspirin ile beraber verildiğinde maksimum etki 4 ve 7. günlerde oluşur. Bununla birlikte oral yükleme ile daha hızlı yanıt alınabilir. Çoğunlukla karaciğerde metabolize olur, takibinde atılma yolu renal ekskresyondur. Plazma yarılanma ömrü 4 – 5 gündür (20).

Erken dönemdeki randomize çalışmalar stent uygulanan hastalarda tiklopidinin etkinliğini değerlendirmiştir. Basit lezyonlara başarılı bir şekilde çıplak stent uygulanan hastalarda kısa dönem heparin ile beraber ikili antitrombositler tedavi (aspirin ile beraber tiklopidin) uygulanmasının varfarine göre subakut stent trombozlarını azalttığı STARS, MATTIS ve ISAR çalışmalarında FANTASTIC çalışmasında olduğu gibi gösterilmiştir (21, 22). STARS çalışmasında primer sonlanım noktalarının (ölüm, acil CABG, Q dalgalı MI ya da anjiyografik olarak tromboz kanıtı) insidansı 30.günde aspirin ve tiklopidin beraber alan grupta anlamlı oranda daha düşük (%3,6; %2,7 ve %0,05) bulunmuştur (21).

Tiklopidinin antitrombositler etkinliği yanında istenmeyen yan etkileri de mevcuttur. Özellikle kemik iliğini baskılanması sonucu oluşan nötropeni oldukça önemli bir yan etkidir. Tiklopidinin



major yan etkisi nötropeni %2.4, trombotik trombositopeni %0,01 sıklıkta gözlenir (20). Minör kanamalar >%10, ciltte rash %15, karaciğer toksisitesi %4 ve gastrointestinal yan etkilerden diyare %22 oranında gözlenir. Nötropeni tedavinin ilk 3 ayında gözlenir. Bundan dolayı tedavi başlamadan önce tam kan sayımı yapılmalı, tedavi başlanmasından sonraki 2 haftalık periyotlarla 3. aya kadar kan sayımı tekrarlanmalıdır (20).

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 (23-24). Tiklopidin ile karşılaştırıldığında klopidogrel daha az yan etkiye sahiptir. CLASSICS çalışmasında yan etki oranları (major periferel kanama komplikasyonu, trombositopeni, nötropeni ya da kardiyak olmayan yan etki nedeni ile ilacı bırakma) klopidogrel alan grupta anlamlı oranda daha az bulunmuştur (tiklopidin ile %9,1 iken klopidogrel ile %4,6) (23).

Klopidogrel ile tiklopidini karşılaştıran randomize çalışmalar ve rejistirileri içeren 13,955 hastalık bir metaanalizde, klopidogrel kullananlarda major kardiyak olay insidansı (%2'e karşı %4, OR: 0,72) ve 30 günlük mortalite (%0,5'e karşı %1.1, OR 0,55) tiklopidine göre daha az bulunmuştur (25). Dört randomize çalışma stent sonrası aspirin ile beraber tiklopidin verilmesini doğrudan karşılaştırmıştır. Metaanaliz sonucu klopidogrel major kardiyak yan etkiler (OR: 0,50; p=0,001) ve mortalite (OR: 0,43; p=0,001) açısından tiklopidine göre anlamlı oranda azalma ile ilişkili bulunmuştur (26).

Sonuç olarak klopidogrel ile tiklopidin arasındaki önemli farklar; 1) tiklopidin ile gözlenen major yan etki olan nötropeni (%2,5) klopidogrel ile daha az gözlenmektedir (%0,05). 2)Metaanalizler sonucunda klopidogrelin tiklopidine göre daha az gastrointestinal kanama riski ile beraber kardiyovasküler riski azaltmada üstünlüğü saptanmıştır. Bu nedenlerden dolayı klinik kullanımda ADP reseptör antagonisti olarak klopidogrel tiklopidinin yerini almıştır (27).

### 3.2.2 Klopidogrel

Tiklopidine benzer yapıda ancak miyelotoksik etki açısından daha güvenli ve gastrointestinal komplikasyonlar açısından aspirine benzer bir antitrombotik ajandır. Tiklopidin gibi geri dönüşümsüz olarak ADP reseptörüne bağlanır. Tiklopidine göre daha iyi tolere edilebilen ve major kardiyak olaylar açısından daha üstün bir thienopiridindir (20).

Klopidogrel kendisi inaktif olan bir ön ilaçtır. Hepatik ve/veya intestinal sitokrom P450 - CYP3A4 izoenzimi ile aktive olur. Tek tabletin oral alımından sonra saatler içinde etkisi başlar, ancak tam inhibisyon 3 ve 7. günlerde oluşur. 600 mg klopidogrel yüklenmesinden sonra

maksimum trombosit inhibisyonu 2 saat sonra, 300 mg yükleme sonrası ise 24 - 48. saatlerde gözlenir. Klopidoğrel kinetiği non-lineerdir, tekrarlayan dozlarda klirensi azalır. İlaç kesildiğinde etkisinin geçmesi için yaklaşık 5 günlük bir süreç gerekmektedir (20). Klopidoğrel aynı tiklopidin gibi karaciğerde metabolize olur. Yapılan çalışmalar sonucu klopidoğrel günümüzde akut koroner sendrom, anjioplasti uygulaması sonrası ve aspirin kullanamayan bireylerde sekonder koruma amaçlı kullanılmaktadır.

### **3.2.2a NSTEMI/UAP'de klopidoğrel kullanımı**

NSTEMI sonrası klopidoğrel kullanım endikasyonunu sağlayan çalışma 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 (28). Primer sonlanım noktaları kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve inme olarak belirlenmiştir. 9 aylık takipte primer sonlanım noktalarında kombinasyon tedavisinde azalma gözlenmiştir (tek başına aspirin için %11.4'e karşı %9.3), bu azalma daha az miyokard infarktüsü ile ilişkilidir (%5.2'ye karşı %6,7). Ayrıca klopidoğrel tedavisi hastane içi dirençli ya da ciddi iskemi insidansı, hastane içi kalp yetmezliği ve revaskülarizasyonda belirgin azalma ile ilişkili bulunmuştur. Major kanamalarda anlamlı artış olmasına karşın, hemorajik inme ya da yaşamı tehdit eden kanama komplikasyonu saptanmamıştır. Klopidoğrel tedavisi medikal ya da revaskülarizasyon uygulanan, TIMI risk skoruna göre düşük-orta-yüksek riskli hastalarda benzer rölatif risk azalmasına neden olmuştur (29).

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 (30). Yarardaki artışın 31. günden 1 yıla kadar devam ettiği gözlenmiştir (yeni olay insidansı %5,2'ye karşı %6.3, RR 0,82). Yaşamı tehdit eden kanamalarda anlamlı artış olmamış, fakat major kanamalarda küçük bir artış izlenmiştir. Bu artış bir yılda kardiyovasküler mortalitede kazanılan yarardan daha küçük bir artıştır (30).

Bu çalışma sonucunda 2007 ACC/AHA UA/NSTEMI klavuzu ST yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü ile başvuran ve medikal takip edilen hastalarda 75 mg/gün klopidoğrel tedavisinin en az 1 ay, ideal olarak 12 ay verilmesini sınıf I endikasyon ile önermektedir. Aynı şekilde çıplak stent uygulanan hastalarda da klopidoğrel tedavisini önermekte, ilaç kaplı stent uygulananlarda ise en az 1 yıl klopidoğrel kullanımını önermektedir (31).

### 3.2.2b Perkutan koroner girişim (PKG) sonrası klopidogrel kullanımı

Akut koroner sendromlarda plak rüptürü sonucu oluşan trombosit akitvasyonu ve agregasyonu, takibinde de tıkaçıcı trombüs formasyonu klinik tablodan sorumludur. Akım düzenleyici tedavi fibrinolitik ya da kateter bazlı reperfüzyon trombüslerin distale, mikrovasküler yatağa embolize olmasına neden olabilir (32). Bundan dolayı akut koroner sendromda antitrombositer tedavi, trombosit aktivasyon yaygınlığını dengelemek amaçlı kombine antitrombositer ajanların kullanımı ile sağlanır. Akut koroner sendromda durum böyle iken stabil koroner hastalığı olan hastalarda intrakoroner stent uygulanması sonrası endotelyal hasar ve takip eden süreçte trombosit aktivasyonu oluşur. Ek olarak küçük aterosklerotik materyaller trombositten zengin trombüs adezyonlarını içerir ve embolize olabilirler ve mikrovasküler obstrüksiyon oluştururlar (32). Periprocedüral miyokard infarktüsü bu distal embolizasyon sonucu oluşur. Bu durum istenmeyen kardiyak sonuçların artışı ile ilişkilidir (33). Perkutan koroner girişim (PKG) uygulanacak hasta popülasyonunda trombosit aktivasyonun inhibe edilmesi periprocedüral iskemik olayları azalmaktadır (34). Klopidogrelin akut koroner sendrom ve kararlı angina pectoris gibi çeşitli nedenlerle PKG uygulanacak hastalarda kullanımını, kullanım dozu ve süresini araştıran klinik çalışmalar yapılmıştır.

PCI-CURE çalışması perkutan koroner girişim uygulanacak hastalarda klopidogrel uygulamasının yararını gösteren ilk çalışmadır (35). CURE çalışmasındaki 2658 hastaya perkutan koroner girişim uygulanmıştır ve %82 hastaya stentleme yapılmıştır (35). Bu PCI-CURE çalışmasında 1313 hasta klopidogrel, 1345 hasta da plasebo koluna ayrılmıştır. 300 mg klopidogrel 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 klopidogrel alan kolda primer sonlanım noktalarında anlamlı oranda azalma saptanmıştır (%4,5'e karşı %6,4). Klopidogrel ile primer sonlanım noktalarında 1/3 oranında azalma gözlenmiştir (RR: 0,70; p:0,03). Klopidogrelin bu yararlı etkisinin PKG öncesi, PKG sonrası ve uzun dönem takiplerde (ortalama 8 ay ) devam ettiği gözlenmiştir (17). İki grup arasında kanama açısından anlamlı fark saptanmamıştır (35).

PCI-CURE çalışması dizaynında iki nokta vardı, birincisi işlem öncesi tedavi ortalama 6 gün öncesinde verildi; ancak ST yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü ile başvuran hastalar US'de ilk 4-48 saat içinde anjiyografiye gitmekte ve revaskülarizasyon ile devam edilmektedir. İkinci nokta ise GpIIb/IIIa inhibitörleri PCI-CURE çalışmasında PCI uygulanan hastaların %21'nde kullanılmıştır (36). TARGET çalışmasının post hoc analizlerinde farklı GpIIb/IIIa

inhibitörlerinin etkisi değerlendirilmiştir, klopidogrel ile tedavi sonucu olaylarda %93 oranında azalma saptanmıştır (37).

CREDO çalışması PCI-CURE çalışmasındaki sınırlılıklara dikkat ederek elektif PKG uygulanacak 2100'den fazla hastayı (%89 stentleme, tümü çıplak stent) içeren bir çalışmadır. Hastaların 1/3'ünde akut koroner sendrom ile başvuru mevcuttur (38). Hastalar klopidogrel ve plasebo kollarına ayrılmış ve klopidogrel işlemden 3-24 saat öncesinde 300 mg yükleme dozu olarak verilmiş, işlem sonrasında tüm hastalarda tedavi 75 mg/gün olacak şekilde 28 gün devam etmiştir. Klopidogrel yükleme dozu alan gruba 12 ay boyunca klopidogrel 75 mg/gün ve kontrol grubuna da plasebo verilmiştir. Çalışma boyunca tüm hastalar aspirin almış ve %40 oranında Glp IIb/IIIa inhibitörü kullanılmıştır. Klopidogrel yükleme dozu alan grupta 28. gün sonunda ölüm, miyokard infarktüsü ya da acil hedef damar revaskülarizasyonu ortak sonlanımında anlamlı azalma saptanmamıştır. Subgrup analizlerine bakıldığında klopidogrel yükleme dozu PKG'den en az 15 saat önce uygulandığında plaseboya göre anlamlı oranda fayda sağladığı gözlenmiş ve 24 saat öncesinde yapılan yüklemenin en belirgin fayda sağladığı gösterilmiştir. PKG sonrası uzun dönem klopidogrel kullanımı (1 yıl) ölüm, miyokard infarktüsü ve inme ortak sonlanım noktalarında %26.9 rölatif risk azalması sağlamıştır (p=0,02) (39).

İşlemden en az 15 saat önce verilmesi gereken 300 mg yükleme dozu, 6 saatten daha kısa sürede işleme gitmesi gereken akut koroner sendrom hastalarında ya da diagnostik koroner anjiyografi sırasında PKG yapılması planlanan hastalarda problem teşkil edebilmektedir. Bunların ışığı altında bu grup hastalarda ya da acil anjioplasti uygulanan hastalarda yükleme dozu ile ilgili araştırmalar yapılmıştır.

ARYMDA -2 çalışması PKG yapılması planlanan 255 hastayı içeren (%75 kararlı angina, %25 NSTEMI) bir çalışmadır. Hastalar işlemden 4-8 saat öncesinde 300 mg ve 600 mg yükleme dozlarına ayrılmıştır (40). Primer sonlanım noktaları olan 30.gün ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef damar revaskülarizasyonu yüksek doz klopidogrel alan grupta %4, konvansiyonel doz grubunda ise %12 oranında gözlenmiştir (p=0,04). Çok değişkenli analizlerde 600 mg yükleme dozu ile periprosedürel miyokard infarktüsünde %50 rölatif risk azalması saptanmıştır (OR: 0,48; p=0,04) (41). Bununla beraber ARYMDA-2 çalışmasının metodolojik bakışları uzmanlara göre değişmektedir, çünkü sadece tedavi amaçlı analizlerden ziyade her bir protokolün (sadece PKG uygulanan hastalar) analizinin yapılması önerilmiştir (42). Ayrıca bu çalışma az sayıda hasta içermektedir ve sadece orta riskli hastalar çalışmaya alınmıştır.

ARYMDA-2 çalışmasına karşın kararlı anginası olan ve PKG uygulamasına giden 455 hastayı içeren retrospektif bir çalışma, 30 günlük major istenmeyen kardiyak olayları önlemede yüksek doz yüklemenin konvansiyonel doz yüklemesine göre üstünlüğünü göstermede başarısız

olmuştur. Major kanamalar her iki grupta benzer oranda görülmüştür. 600 mg klinik olarak güvenli olsa da 300 mg yükleme dozu ile karşılaştırıldığında daha az periprocedürel miyokard infarktüsü ya da düzelmiş 30 günlük sonuçlar ile ilişkili değildir (43). Bununla beraber bu çalışmada klopidogrel yüklemesi işleminden hemen önce yapılmıştır. Bu da koruyucu antitrombositler etkinin her bir tedavi kolunda yetersiz olması ile ilişkilidir.

10 çalışmayı içeren (7 adet randomize, 3 adet randomize olmayan) ve 1500'ün üzerinde hastayı kapsayan bir metanalizde, yüksek doz yükleme kardiyak ölümden ve öldürücü olmayan miyokard infarktüsünden korunmada (OR: 0,54; CI %95, 0,32-0,90; p=0,02) major ya da minör kanamalarda artmaya neden olmadan standart doz yüklemeye göre anlamlı oranda üstün bulunmuştur (44).

ARYMDA-2 ile uyumlu olarak CURRENT - OASIS 7 çalışması akut koroner sendrom ile başvuran ve PKG uygulanan hastalarda 600 mg yükleme ve takibinde bir hafta 150 mg klopidogrel uygulaması ile 30 günlük stent trombozlarında olduğu gibi kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü (MI) ve inme kombine sonlanım noktalarında azalma olduğunu göstermiştir. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ancak CURRENT major ve ciddi kanamada artış izlenmiştir. TIMI major, intrakraniyal hemoraji ya da CABG ile ilgili kanamalarda anlamlı fark saptanmamıştır (17).

ISAR REACT çalışması düşük-orta risk grubunda olan ve PKG uygulanacak hastalarda işleminden 2 saat öncesine kadar yüksek doz klopidogrel uygulamasının ek yarar getirmediğini ilk kez göstermiştir (45). Koroner arter hastalığı olan ve elektif PKG yapılacak olan 2159 hasta abciximab ve plasebo koluna ayrılmıştır. Tüm hastalar PKG'den en az 2 saat öncesinde 600 mg klopidogrel almıştır. Klopidogrel öncü tedavi süresini içeren subgrup analizlerinde (2-3 saat, 3-6 saat, 6-12 saat, >12 saat) 30 günlük ölüm, miyokard infarktüsü, hedef damar revaskülarizasyonu ya da major kanama açısından anlamlı fark saptanmamıştır (45).

ISOR-CHOICE çalışmasında aynı grup araştırmacılar 600 mg klopidogrelden daha yüksek dozda yüklemenin trombosit fonksiyonlarını baskılamada ek fayda ile ilişkili olmadığı göstermiştir (p=NS). Tek merkezli çalışmada KAH olan 60 hasta 3 klopidogrel yükleme dozundan birine randomize edilmiştir (300 mg, 600 mg ve 900 mg). Farmakokinetik çalışmalarda klopidogrel yükleme dozunu 600 mg'dan 900 mg'a çıkarmak aktif metabolit konsantrasyonunda ya da ADP'in indüklediği trombosit agregasyonunda ek bir artış sağlamamıştır (46).

### 3.2.2c Klopidoğrelin sekonder korumada kullanımı

Klopidoğrel aspirini tolere edemeyen ya da aspirin hipersensitivitesi olanlarda aspirin yerine tercih edilebilir (47). Buna yönelik CAPRIE ve CHARISMA çalışmaları yapılmıştır.

Tanımlanmış aterosklerotik vasküler hastalığı olanlarda aspirin ve klopidoğrel karşılaştıran CAPRIE çalışmasında 19185 hasta alınmış ve klopidoğrel ile aspirin kollarına ayrılmıştır. Çalışma sonunda klopidoğrel tedavisi sonrası vasküler ölüm, iskemik inme ya da miyokard infarktüsünde iki yıl sonunda %8,7 rölâtif risk azalması gözlenmiştir ( $p=0.04$ ) (48). Kanama açısından bakıldığında aspirin ile kanama daha yaygın gözlenmiş, özellikle gastrointestinal kanama açısından fark daha anlamlı saptanmıştır. Ölümcül olmayan primer intrakraniyal hemoraji ve hemorajik ölümler çalışma ilacının neden olduğu daha önce tanımlanmış sonlanım olaylarıdır. Bunlar klopidoğrel grubunda (%0.39) aspirin grubuna göre daha az (%0.53) gözlenmiştir (48).

Bununla beraber çoklu risk faktörü olan ya da klinik olarak tanımlanmış kardiyovasküler olayları olan hastalarda aspirin tedavisine ek olarak klopidoğrel eklenmesinin etkisi CHARISMA 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 klopidoğrel oldukça yarar sağladığı hipotezini desteklemektedir (49). 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 rölâtif risk azalması saptanmıştır (%16.7'e karşı %17.9; RR 0.92; 95CI 0.86-0.9;  $p=0.04$ ) (50) .

### 3.2.2d STEMI'de klopidoğrel kullanımı

ST yükseklığı olmayan MI ve anjioplasti uygulanan hastalarda aspirin ve klopidoğrel'in antitrombositer etkisi belirtildikten sonra, ST yükselmeli MI hastalarında standart tedaviye (aspirin ve fibrinolitik tedavi) ek olarak klopidoğrel kullanılması reoklüzyon, infarkt ile ilişkili arter açıklığı ve klinik sonuçların iyileşmesinde faydalı olacağı hipotezi ortaya atılmıştır. İki büyük randomize çalışma STEMI hastalarında standart tedaviye yardımcı olarak klopidoğrel ve aspirin kombinasyonunu, aspirin monoterapisine karşılaştırmıştır (51,52).

Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)- Thrombosis In Myocardial Infarction (TIMI) 28 çalışması 18-75 yaş grubunda, semptomların başlangıcından itibaren 12 saat içinde STEMI ile başvuran 3491 hastayı içeren plasebo ve klopidogrel karşılaştırıldığı randomize çift kör bir çalışmadır (52). Hastalar 300 mg klopidogrel yükleme dozu ve takibinde 75 mg/gün klopidogrel ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. %99'dan fazla hasta aynı zamanda fibrinolitik tedavi almıştır. Çalışma tedavisi anjiyografiye kadar (randomizasyondan 2-8 gün) ya da anjiyografi yapılmadıysa hastaneden çıkana kadar (maksimum 8 gün) devam etmiştir. Tedavi eden hekim opsiyonunda 'open-label' klopidogrel tedavisi anjiyografi sonrasında devam etmiştir. Tüm hastalar heparin (UFH ya da düşük molekül ağırlıklı heparin), aspirin ve fibrinolitik tedavi almıştır (53).

Primer sonlanım noktası olan anjiyografide infarkt ilişkili arter tıkanıklığı, ölüm ya da anjiyografi öncesi miyokard infarktüsü ortak sonlanım noktalarının insidansı klopidogrel kolunda plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda daha az saptanmıştır (klopidogrel ile %15, plasebo ile %21,7; OR:%36; %95 CI %24-%47,  $p<0,001$ ), tüm subgruplarda tedavi etkinliği tutarlı bir şekilde gözlenmiştir (52). Klopidogrelin infarkt ilişkili arterde okluzyon oranında azalmada belirgin bir etkiye sahip olduğu (klopidogrel ile %11,7; plasebo %18,4; OR %41, %95CI 0,28 – 0,52;  $p<0,001$ ) ve bunun da rekürren MI'da azalma ile ilişkili olduğu (plasebo %3,6; klopidogrel %2,5; OR %30,  $p=0,08$ ), fakat ölüm ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (plasebo %2,2 , klopidogrel %2,6,  $p=0,49$ ).

30 gün sonunda klopidogrel kombine sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, rekürren MI ya da acil revaskülarizasyon gerektiren rekürren iskemide %20'lik anlamlı risk azalması sağlamıştır (%95 CI:0,65-0,97;  $p=0,03$ ). Plasebo ile karşılaştırıldığında rekürren MI'da klopidogrel kolunda %31 oranında istatistiksel olarak anlamlı risk azalması gözlenmiştir. Fakat kardiyovasküler ölümden fark yoktur ve acil revaskülarizasyon gerektiren rekürren iskemide anlamlı azalma sağlanmamıştır (plasebo %4,5, klopidogrel %3,5,  $p=0,11$ ) (53) .

TIMI major ve minör kanamalar klopidogrel ve plasebo kolunda benzer oranda gözlenmiştir (major kanama klopidogrel ile %1,3; plasebo ile %1,1;  $p=0,64$  ve minor kanama klopidogrel ile %1; plasebo ile %0,5;  $p=0,17$ ). Her iki grup arasında intrakraniyel kanama açısından fark saptanmamıştır (klopidogrel %0,5; plasebo %0,7;  $p=0,38$ ) (52).

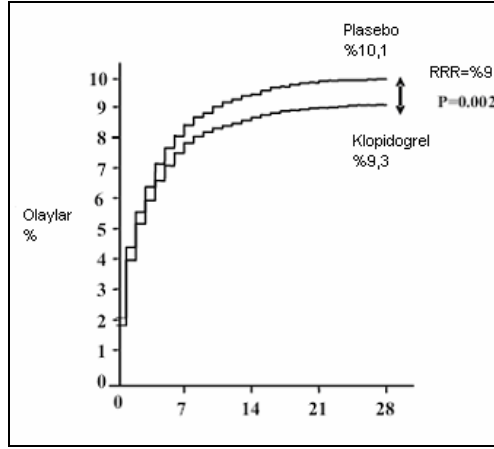
PCI –CLARITY çalışması, CLARITY çalışmasında anjiyografi sonrası PKG uygulanan 1863 hastanın prospektif analizi için planlanmıştır (54). PKG'den ortalama 3 gün öncesinde klopidogrel ile öncü tedavi kardiyovasküler ölüm, MI ve inme insidansında anlamlı azalma sağlanmıştır (klopidogrel %3,6; plasebo %6,2; OR:0,54; %95 CI 0,35-0,85;  $p=0,008$ ). Klopidogrel ile öncü tedavi aynı zamanda inme ve MI insidansını da azaltmıştır (klopidogrel

%4,0; plasebo %6,2; OR: 0,62; %95 CI 0,40-0,95; p=0,03). Bütün bunlara ilaveten, klopidogrel ile öncü tedavi 30 gün boyunca kardiyovasküler ölüm, MI ve inmede anlamlı oranda azalma sağlamıştır (klopidogrel %7,5; plasebo %12; OR 0,59; %95 CI 0,43-0,81, p=0,001) (53). TIMI major ve minor kanama oranlarında belirgin bir artış izlenmemiştir (klopidogrel %2, plasebo %1,9; p=0,9). Bu veri STEMI hastalarında erken dönemde klopidogrel kullanılmasını ve PKG uygulanacak hastalarda rutin klopidogrel ile öncü tedavi stratejisini ayrıca desteklemiştir (53).

STEMI hastalarında klopidogrel ile tedaviyi destekleyen diğer çalışma COMMIT (The Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) çalışmasıdır. COMMIT çalışması miyokard infarktüsünü destekler semptomların başlamasından itibaren 24 saat içinde başvuran 45 852 hastayı klopidogrel ile plasebo ve metoprolol ile plasebo kollarına ayırmıştır (51). Aspirin 162 mg/gün alan hastalar klopidogrel 75 mg/gün (yükleme yapmadan) ya da plasebo koluna randomize edilmiştir. %55 hasta fibrinolitik tedavi almıştır. Çalışma tedavisi hastaneden çıkana kadar ya da 28 gün devam etmiştir. Primer sonlanım noktası ölüm, rekürren MI ve inme birleşim noktasıdır (53).

COMMIT çalışmasına randomize edilen STEMI hastarında (EKG değişikliği: ST segment yüksekliği ya da LBBB) klopidogrel ile plasebo karşılaştırıldığında ölümden %7 rölatif risk azalması (klopidogrel %7,5; plasebo %8,1; %95 CI:0,01-0,13; p=0,03) ve ölüm, rekürren MI ya da inme ortak sonlanım noktasında %9 rölatif risk azalması sağlanmıştır (klopidogrel %9,2; plasebo %10,1; %95 CI: 0,03-0,14; p=0,002) (şekil 3). Elde edilen sonuçlar fibrinolitik tedavi alan grupta, fibrinolitik tedavi almayan gruba göre tutarlılık göstermiştir. Klopidogrel ayrıca ölümcül olmayan MI riskinde azalma sağlamıştır (klopidogrel %1,2 – plasebo %1,4; p=0,01), fakat ölümcül olmayan inme oluşumunda risk azalması gözlenmemiştir (klopidogrel %0,6- plasebo %0,6; p=0,33). Plasebo ile karşılaştırıldığında klopidogrel ile iskemik ya da hemorajik inme ortak sonlanımında fark izlenmemiştir ( klopidogrel %0,9- plasebo 51,1; p=0,11) (51). Plasebo ile karşılaştırıldığında klopidogrel major serebral olmayan kanama (ölümcül ve transfüzyon yapılmış) ve serebral kanamada artışa neden olmamıştır (klopidogrel %0,58 vs plasebo %0,55; p=0,59); ölümcül serebral kanama (%0,17 vs %0,18; p=NS) ya da ölümcül olmayan serebral kanamada artışa neden olmamıştır (klopidogrel %0,07 vs plasebo %0,07 ) (53).





Şekil 3:COMMIT çalışmasında primer sonlanım noktaları olan taburculuk öncesi ölüm, reinfarkt ya da inme üzerine klopidogrel etkisi.

Sonuç olarak CLARITY çalışması STEMI hastalarında klopidogrel eklenmesinin koroner perfüzyonu düzelttiğini, COMMIT çalışması da klopidogrel ölüm ve rekürren iskemik olaylarda azalma ile birlikte klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. CLARITY çalışması klopidogrel yüklemeye dozunun verilmesini ve COMMIT çalışması da 75 yaş üzerinde hasta içermesine rağmen major kanama ve intrakraniyel kanamada artışa neden olmadığını göstermiştir.

Tüm bu çalışmalar neticesinde (tablo 1) AHA/ACC STEMI 2004 klavuzu, AHA/ACC 2007 PKG güncelleme klavuzu, AHA/ACC/SCAI 2009 Joint STEMI/PKG güncelleme klavuzu, ESC/ESS STEMI 2008 klavuzu STEMI hastalarında klopidogelin 300 mg yüklemeye dozu (75 yaş üzerinde yüklemeye dozu yapmadan) ve en az bir ay süre ile kanama riski yoksa 1 yıl 75 mg/gün olacak şekilde uygulanmasını; PKG uygulanan hastalarda çıplak stent sonrasında en az 1 ay, ilaç kaplı stent uygulaması sonrası ise en az 12 ay kullanılmasını sınıf I düzeyinde önermektedir.

### 3.2.3.Prasugrel

Prasugrel üçüncü jenerasyon bir thienopiridindir. Klopidogrelden daha hızlı etki eder. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda oral yoldan uygulanan prasugrel klopidogrelle göre daha hızlı, daha yüksek ve daha tutarlı bir şekilde trombosit inhibisyonuna neden olmuştur (55).

TRITON- TIMI 38 prasugrel ve klopidogrel karşılaştıran ilk geniş çalışmadır. Orta-yüksek riskli akut koroner sendromu olan ve PKG uygulanacak 13,608 hasta (10,074 NSTEMI, 3594 STEMI ) prasugrel 60 mg yüklemeye ve idame 10 mg/ gün ile klopidogrel 300 mg yüklemeye ve idame 75 mg/ gün olacak şekilde randomize edilmiştir (56). 6-15 ay süresince takip edilmişlerdir. Primer sonlanım noktaları olan kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI ve inme

prasugrel kolunda %9,9 oranında, klopidogrel alan kolda ise %12,1 oranında gözlenmiştir (HR: 0,81; p<0,001). Prasugrel ayrıca MI insidansında (%7,4 vs. %9,7; p<0,001), acil hedef damar revaskülarizasyonunda (%2,5 vs %3,7; p<0,001) ve stent trombozunda (%1,1 vs %2,4; p <0,001) anlamlı azalma sağlamıştır (56).

Bununla beraber major kanamalar prasugrel alanlarda %2,4 iken klopidogrel alanlarda %1,8 (HR: 1,32; p=0,03) oranında izlenmiştir. Ölümcül ve ölümcül olmayan kanamaları içeren ve yaşamı tehdit eden kanamalar prasugrel ile tedavi edilen grupta anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı ölümden her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Post hoc analizlerde prasugrel inme ya da geçici iskemik atak öyküsü olanlarda ve ayrıca 75 yaşın üzerinde olanlarda net kötü etkilere neden olmuş ve 60 kg altında vücut ağırlığı olanlarda prasugrel'in net klinik yararı gösterilemiştir (56).

**Tablo 1: Klopidogrel çalışmaları**

Çalışma	İlaç	N	Birincil sonlanım noktaları	Klinik sonuçlar/öneriler
<i>PCI-CURE</i>	300 mg klopidogrel yüklenme(PKG'den ortalama 10 gün önce verildi) Plasebo	1.313 1.345	PKG'den 30 gün sonra birleşik son nokta olan KV ölüm, MI ya da acil revaskülarizasyon	Plasebo ile karşılaştırıldığında birleşik son noktalarda klopidogrel kullananlarda yaklaşık 1/3 azalma (p:0.03)
<i>CREDO</i>	300 mg klopidogrel yüklenme Plasebo	1.053 1.063	Ölüm, MI ya da acil revaskülarizasyonun 28 günlük kombine riski	İki tedavi grubu arasında anlamlı farklılık yok Post-hoc:PKG'den >15 saat önce verildiğinde klopidogrel daha iyi
<i>ARMYDA-2</i>	300 mg klopidogrel yüklenme 600 mg klopidogrel yüklenme	126 129	Ölüm, MI ya da acil revaskülarizasyonun 30 günlük kombine riski	İki grup arasında fark yok (p:0.041) Çoklu analizde: periprocedürel MI'da 600 mg klopidogrel daha güvenli
<i>CURRENT-OASIS</i>	Klopidogrel analizleri: 600 mg yüklenme,takibinde 1 hafta 150 mg/gün sonra 75 mg/gün 300 mg yüklenme takibinde 75 mg/gün	12.508 12.579	30 günlük birleşik son nokta olan KV ölüm, MI ya da inme	İki grup arasında fark yok (p:0,317) PKG subgrubunda: Birleşik son noktalar (p:0,0316) ve yüksek dozda klopidogrel alanlar da kesinleşmiş stent trombozu daha düşük(p:0,001)
<i>ISAR-REACT</i>	Absiksimab alsın ya da almasın PKG'den önce 600 mg klopidogrel yüklenme	2.159	30 günlük birleşik son nokta olan ölüm, MI ya da acil revaskülarizasyon	Önceden Absiksimab alanlar (>2-3 saat) ile almayanlar arasında (p:0.79) artmış fayda yok
<i>ISAR-CHOICE</i>	Klopidogrel 300 mg,600 mg ya da 900 mg yüklenme	60	Aktif ya da inaktif klopidogrel metabolitlerinin plasma konsantrasyonu ve klopidogrel'den 4 saat sonra ADP nedenli platelet agregasyon değeri	600 mg ile 900 mg arasında metabolit konsantrasyonu da ve ADP nedenli platelet agregasyonun da ilave artış yok

\*PKG: Perkutan Koroner Girişim, MI: Miyokard İnfarktüsü, ADP: Adenozin-difosfat, KV: Kardiyovasküler

TRITON TIMI 38 çalışmasındaki STEMI hastalarının analizlerinde prasugrel in kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI ve inme primer kombine sonlanım noktalarında 30 gün ve 15. ay takip sonuçlarında anlamlı oranda azalma sağlandığı gözlenmiştir. Çalışma periyodu boyunca her iki grup arasında major kanama açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (57). Ancak CABG sonrası prasugrel kolunda TIMI major kanamalarda klopidogrel e göre anlamlı oranda artış izlenmiştir (OR:0,87; p 0,003).

Özet olarak TRITON TIMI 38 çalışması prasugrel tedavisinin iskemik olayları azalttığını fakat major kanamaları arttığını göstermiştir. Prasugrel temmuz 2009'da PKG işlemi uygulanacak akut koroner sendrom hastalarında FDA (US Food and Drug Administration) onayı almıştır. Prasugrel in klinik kullanımının daha çok STEMI hastalarında olduğu gözükmemektedir. NSTEMI olan hastalarda 'upstream' prasugrel kullanımının güvenilirliğini gösteren çalışmalar henüz yoktur. TRITON TIMI 38 çalışmasındaki NSTEMI olan hastalar koroner anjiyografide koroner anatomi tanımlanmadan çalışmaya dahil edilmemiştir. Prasugrel in elektif PKG uygulanacak hastalarda rutin kullanıma yönelik önerisi henüz yoktur. Prasugrel inme ya da geçici iskemik atak geçirenlerde kontrendikedir (17).

STEMI ile başvuran ve PKG uygulanacak hastalarda ACC/AHA klavuzları klopidogrel in 300 ya da 600 mg yükleme dozu veya prasugrel in 60 mg yükleme dozunda uygulanmasını sınıf I düzeyde önermektedir. Eğer stent (çıplak ya da ilaç kaplı) uygulandı ise 75 mg /gün klopidogrel veya 10 mg/gün prasugrel en az 12 ay ,kanama riski yoksa, kullanılmasını önermektedir. İnme ya da geçici iskemik atak öyküsü olanlarda prasugrel kontrendikedir. Seçilmiş kararsız angina ya da NSTEMI hastalarında PKG sırasında veya öncesinde aspirin ile beraber klopidogrel ya da PKG sırasında prasugrel alınması sınıf I endikasyon ile önerilmektedir (58).

### **3.3 Nonthieonopiridinler**

Tikagrelor ve kangrelor bu grupta araştırılan iki ilaçtır.

#### **3.3.1 Tikagrelor**

Tikagrelor P2Y12 reseptörüne geri dönüşümlü bağlanan ilk oral nonthienopridindir. Etkisi hızlı başlar ve yarılanma ömrü 12 saattir. Faz II çalışmalarda klopidogrel e göre daha fazla trombosit inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Faz III çalışma olan PLATO çalışması AKS ile başvuran 18,000 üzerindeki hastada kardiyovasküler olayları önlemede tikagrelor (180 mg yükleme, 90 mg 2x1 idame) ve klopidogrel i (300 mg yükleme, 75 mg/gün idame) karşılaştıran çok merkezli randomize bir çalışmadır (59). 12 ay takip sonucu tikagrelor klopidogrel ile karşılaştırıldığında

primer sonlanım noktaları olan vasküler nedenli ölüm, miyokard infarktüsü ve inme oluşumunda anlamlı azalma sağlamıştır (tikagrelor %9,8 – klopidogrel %11,7;  $p<0,001$ ) (58). Kanama açısından bakıldığında major kanamalarda bir artış gözlenmemiş ancak prosedür ile ilişkili olmayan kanamalarda ve intrakraniyal kanamalarda tikagrelor ile artış izlenmiştir (tikagrelor %0,2 – klopidogrel %0,1;  $p=0,1$ ). Tikagrelor ile gözlenen diğer yan etkilerde nefes darlığı, ventriküler asistoli ve kreatinin-ürük asit düzeylerinde bir miktar artıştır. Yan etki nedeni ile ilaç bırakma oranları tikagrelor grubunda %7,4 iken klopidogrel grubunda %6,0 olarak saptanmıştır ( $p<0,01$ ) (17).

### 3.3.2 Kangrelor

Kangrelor intravenöz adenozin difosfat analogudur. Hızlı etkinliğe sahiptir ve yarılanma ömrü birkaç dakikadır. İlaç bırakıldıktan sonra etkisi 1 saatte geri döner (60). İki büyük çalışma akut koroner sendrom ile başvuran ve PKG uygulanan hastalarda kangrelorun klopidogrelle olan üstünlüğünü göstermede başarısız olmuştur. CHAMPION PLATFORM çalışmasında 5000'in üzerinde 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 klopidogrel uygulanmıştır (61). Primer sonlanım noktaları olan ölüm, miyokard infarktüsü ve iskemi nedenli revaskülarizasyonda 48 saat sonunda anlamlı fark saptanmamıştır (%7,0 vs. %7,1;  $p=0,17$ ).

CHAMPION PCI çalışması akut koroner sendrom ya da kararlı angina nedeni ile PKG gerektiren 8000'in üzerinde hastayı işlemden 30 dk önce intravenöz kangrelor ya da 600 mg klopidogrel koluna randomize etmiştir (62). Primer sonlanım noktalarında (herhangi bir nedenle ölüm, Q dalgalı MI, iskemi nedenli revaskülarizasyon) 48 saat sonrasında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (kangrelor %7,5 vs klopidogrel %7,1; OR: 1,05; %95 CI 0,88-1,24;  $p=0,59$ ). Kangrelor 30 gün sonunda klopidogrelle karşı üstünlük sağlamamıştır. 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 yürütülmektedir (63).

## 4. Antitrombositer İlaçlara Yanıtsızlık

Geniş klinik çalışmalar aspirin ve klopidogrel'in koroner hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler olay sıklığını azalttığını göstermiştir. Antithrombotic Trialists Collaboration (12) aspirinin koroner hastalığı olan bireylerde rekürren kardiyovasküler olayları azalttığını; CAPRIE (48), CURE (28), CREDO (38), CLARITY (52), COMMIT (51) çalışmaları klopidogrel'in koroner arter hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler olayları azaltmada ek fayda sağladığını belirtmiştir. Sonuç olarak akut koroner sendrom ya da perkutan koroner girişimlerde aspirin ve klopidogrel'i içeren ikili antitrombositer tedavi standart tedavi halini almıştır.

İkili antitrombositer tedaviye rağmen bazı hastalarda kardiyovasküler iskemik olaylar tekrarlamaktadır (64). Bu durum pek çok hastanın genel olarak yeterli çoklu tedavi almasına rağmen tedavi yetersizliği olarak tanımlanmıştır. Aspirin ve klopidogrel'e karşı antitrombositer yanıt yaygın hasta gruplarında farklı trombosit fonksiyon testleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde değişkenlik göstermektedir (64).

Antitrombositer ilaçlara yanıtta değişkenlik antitrombositer ilaç rezistansı ya da antitrombositer ilaçların trombosit agregasyonunu önlemedeki yetersizliği, kardiyovasküler tedavide önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır.

### 4.1 Tanım

Yanıt değişkenliği trombosit fonksiyon testleri kullanılarak aspirin ya da klopidogrel'in bireyler arasında farklı etkinliğini tanımlar. Aspirin ya da klopidogrel tedavi yanıtsızlığı bir klinik gözlemdir ve klinik aterotrombotik iskemik olayları engellemede yetersizlik olarak tanımlanır (64).

Aspirin direnci trombosit fonksiyon testlerinde aspirinin yetersizliğini belirten laboratuvar fenomenidir. Klopidogrel direnci ise düzenli ilaç alınmasına rağmen çeşitli laboratuvar testleri kullanarak P2Y<sub>12</sub> reseptöründe blokajın tam olmaması olarak tanımlanır (65). Ayrıca klopidogrel direnci düzenli ilaç alınmasına rağmen kardiyovasküler olayların oluşmasını tanımlamak için de kullanılabilir.

Daha uygun terim ise aspirin ya da klopidogrel'e karşı düşük ya da az yanıtlılıktır. Düşük/az yanıtlılık spesifik antitrombosit ajanın spesifik hedefinin dirençli aktivasyonu olarak tanımlanır ki; klopidogrel alımı sonrası P2Y<sub>12</sub> aktivasyonu ve aspirin sonrası COX-1 rezidüel aktivitesi olarak belirtilir (64). Aspirin ve klopidogrel rezistansı ile ilgili son yayınlardan Sharma ve ark. (66) antitrombositer tedavi alan hastalarda neden trombosit fonksiyonlarının hala

değerlendirilmediği sorusunu belirtmiş ve antitrombositer tedaviyi değerlendirmek için bazı testler sunmuşlar; aspirin ya da klopidogrele karşı yanıtı ‘tam yanıtı’, ‘az yanıtı’, ‘yanıtsız’ olarak belirtmişlerdir. Bununla ilgili yapılan pek çok yayında klopidogrel rezistansı, yanıtsızlık ya da yanıt azlığı genellikle ortak terim olarak kullanılmıştır.

## 4.2 Epidemiyoloji

Pek çok çalışma farklı trombosit fonksiyon testleri kullanarak aspirin yanıt azlığı için %5,5-60 (67), klopidogrel yanıt azlığı için %16,8-%21 oranında tahmini prevalans belirtmiştir (68,69). Yapılan bir çalışmada klopidogrel ile tedavi edilen hastaların %4-30’unda yeterli antitrombositer yanıt oluşmamıştır (70). Yeni bir metaanalizde ise klopidogrel az yanıtı %21 oranında saptanmış (69), %6 hastada aspirin ve klopidogrel yanıtsızlığı beraber saptanmıştır (71). Başka bir çalışmada akut miyokard infarktüsü ile başvuran ve PKG uygulanan hastalarda %2’in üzerinde az yanıtı ya da dirençli hasta saptanmış ve bu durum tekrarlayan olaylar için predispoze olmuştur (66).

## 4.3 Klopidogrel yanıtını etkileyen faktörler

Antitrombositer ilaçların etkinliği diğer ilaçlar gibi bireyler arasında farklılık göstermektedir. Pek çok faktör klopidogrele azalmış yanıtı etkilemektedir. İşlem öncesi trombosit aktivitesi, genetik faktörler, hastalığın akut ya da kronik özellikleri yanıt azlığı ile ilişkilidir (72). Klopidogrel yanıtını etkileyen faktörler tablo 2’de gösterilmiştir.

Klopidogrel bir ön ilaçtır ve sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile aktif olan metabolitine dönüşür. Sonuç olarak bu süreçte görevli enzimlerin genetik mutasyonları ya da polimorfizmi klopidogrelin etkisini ve dolayısıyla klopidogrele karşı olan yanıtı etkiler (73,74). Lepantalo ve ark. artmış vücut kitle indeksi (VKI), HgbA1c düzeyi, C peptid ve von Willebrand faktörün önemli etkenler olduğunu öne sürmüştür (75). Angiolillo ve ark. tip 2 diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı olanlarda yüksek trombosit reaktivasyonu ile ilişkili olarak kardiyovasküler olaylarda daha yüksek risk olduğunu belirtmiştir (76).

Akut koroner sendromun ciddiyeti de klopidogrelin trombosit agregasyonunu inhibe etmesini etkiler. PKG uygulanan 72 hastaya (33 hasta kararlı angina ya da Braunwald sınıf 1, 39 hasta Braunwald sınıf 2-3 kararsız angina) işlemden en az 3 saat önce 450 mg klopidogrel ve 235 mg aspirin uygulanmıştır. İşlemden önce trombosit agregasyon inhibisyonu hızlı yanıt (point-of care) trombosit analizörü ile değerlendirilmiştir. Ortalama trombosit agregasyon inhibisyonu sınıf 2 ve 3 kararsız anginası olanlarda daha düşük bulunmuştur (%19 vs. %32, p=0,004). Çok değişkenli

analizlerde daha yüksek angina sınıfı daha düşük trombosit agregasyon inhibisyonunu öngördürebileceği belirtilmiştir (72).

İlaça karşı tedavi uyumunun olmaması, ilacın zayıf absorpsiyonu, suboptimal dozda alım, sigara, genetik polimorfizm, sitokrom P450'i etkileyen ilaçlar (PPI, rifampisin, eritromisin, statin, ACE inh, vb.) komorbid durumlar (diyabetes mellitus varlığı), vücut kitle indeksi (VKI), trombositoz gibi pek çok faktör klopidogrelle karşı olan yanıtı etkilemektedir (66).

Tablo 2: Klopidogrelle yanıtı etkileyen faktörler

---

### **Klopidogrel yanıtını etkileyen faktörler**

---

Tedavi uyumsuzluğu

Zayıf absorpsiyon

Suboptimal doz

Sigara

Genetik polimorfizm(CYP2C19 allel, P2Y12 reseptör)

Trombositoz

Eş zamanlı alınan diğer ilaçlar

Eşlik eden diğer durumlar (Diyabetes Mellitus, VKI, vb)

Ciddi koroner arter hastalığı

---

#### **4.3.1 Tedavi uyumsuzluğu**

Klopidogrel tedavisine uyumsuzluk yaygındır. İlaça uyumun tam olmaması klopidogrelle karşı olan yanıtta önemli etkenlerden birini oluşturur. İnme geçirmiş hastaları içeren bir çalışmada (77) tedaviye uyumsuz olanların oranı %38, koroner arter hastalığı ve iskemik hastalığı olanları içeren bir çalışmada ise bu oran %22 olarak saptanmıştır (78).

#### **4.3.2 Suboptimal doz/ yükleme dozu**

Pek çok randomize çalışmada artmış yükleme dozu ya da idame dozunun klopidogrel direncini azalttığı laboratuvar kanıtı olarak gösterilmiştir (79,80). Bir randomize çalışmada hastalar 300 mg ve 600 mg yükleme dozlarına ayrılmıştır. 600 mg yükleme dozu ile in vitro klopidogrel

yanıt azlığı (%8 vs %24) ve tedavi sonrası yüksek trombosit agregasyonu (%6 vs %24) daha az gözlenmiştir (79). Benzer etkiler ARYMDA-2 çalışmasında da 600 mg yükleme dozu ile daha iyi sonuçların alınmasına atfedilebilir (41).

### 4.3.3 Genetik polimorfizm

Klopidogrel metabolizmasındaki hepatik enzimler (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19) ya da trombosit P2Y<sub>12</sub> yüzey reseptörlerindeki polimorfizm klopidogrelle karşı trombosit yanıtı etkileyebilir (81,82).

Genetik polimorfizm altta yatan genetik mutasyon alellerinin değişkenliği ile oluşur. CYP450 2C19 DNA mutasyon alelleri 8 farklı türde tanımlanmıştır (83). CYP2C19 mutasyonu \*1 (star 1)'den \*8 (star 8)'e kadar raporlanabilir. CYP 2C19\*2 aleli klopidogrel yanıtında azalma ile ilişkilidir ve bu da miyokard infarktüsü ile stent trombozlarında artışla bağlantılıdır. CYP2C19\*2 aleli Kafkaslarda ve Afrikalılarda %30 sıklıkta gözlenir (84). TIRITON TIMI 38 çalışmasında CYP2 C19 \*2 genotipine sahip bireylerde bu genotipi taşımayanlara göre primer sonlanım noktaları olan miyokard infarktüsü, inme ya da kardiyovasküler kaynaklı ölümlerde %53 rölatif artış saptanmıştır (85).

EXCELSIOR çalışmasında (86) CYP2C19 \*2 polimorfizmini taşıyanlarda vahşi tip homozigot olanlara göre 600 mg yükleme sonrası daha yüksek rezidü trombosit agregasyonu gözlenmiştir (%23 vs %11) (87).

Fontana ve ark. P2Y<sub>12</sub> reseptör yapısındaki farklılıkların daha yüksek trombosit agregasyonu ile ilişkili olduğunu ve periferik arter hastalığı olanlarda daha yaygın olduğunu göstermiştir (88,89).

### 4.3.4 Sigara

Sigara, aspirin ve klopidogrel alan bireylerde azalmış yanıtı neden olabilmektedir (90). Bazı araştırmacılar (Matetzky ve ark) ise sigara içenlerin klopidogrelle daha yanıtısal olduğunu göstermiştir (91). Gremmel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sigara içiminin klopidogrel etkinliğini artırma ile ilişkili olduğu, aspirin ile benzer etkileşimin olmadığını in vitro testler kullanarak belirtmiştir (92). Blinden ve ark. ise sigara içenlerde klopidogrelin daha az trombosit agregasyonuna neden olduğunu tanımlamıştır (93).



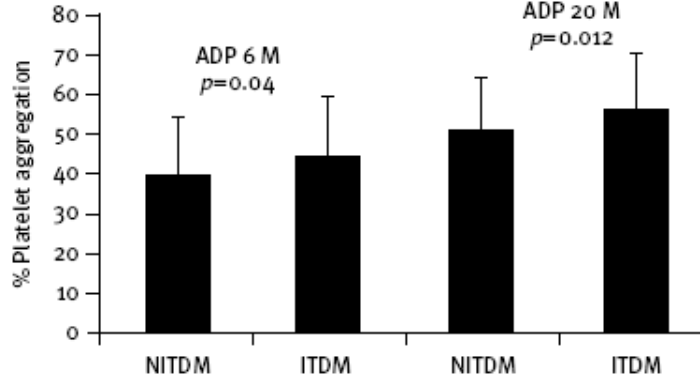
#### 4.3.5 VKI ( Vücut Kitle İndeksi)

VKI klopidogrelle yanıtı etkileyen bir diğer faktördür. Koroner stent uygulanan 48 hastada VKI'in etkisi değerlendirilmiştir. İşlemden önce 300 mg klopidogrel yükleme dozu uygulanmıştır. %60 hastada VKI  $\geq 25$  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 prediktorü 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 klopidogrel yükleme dozuna ihtiyaç vardır (72).

#### 4.3.5 Diyabetes Mellitus

Diyabeti olan bireylerde trombositler artmış bazal aktiviteye sahiptir ve immatür trombositler daha fazla bulunur (94) ve bu durum aspirin ve/veya klopidogrelin etkisini inhibe etmektedir (95). Geisler ve ark. 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 subgroup analizlerinde diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre ADP ( $p=0,0002$ ) veya kollajenin indüklediği ( $p=0,005$ ) agregasyon daha fazla gözlenmiştir (96).

Glisemik kontrol ile arasında tam bir ilişkili saptanmamıştır. Ancak insülin tedavisi ile klopidogrelle 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 (97). İnsülin tedavisinin trombosit fonksiyonuna etkisi aspirin ve klopidogrel alan hastalarda değerlendirilmiştir (98). 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 (98) (şekil 4).



Şekil 4: İnsülin almayan Tip II DM (NITDM) ve insülin alan Tip II DM (ITDM) hastalarda ADP indüklediği trombosit agregasyonu (98)

#### 4.3.6 İlaçlar

Klopidogrel ile tedavi edilen bireyler de CYP3A4 enzimini aktive eden ilaçlar klopidogrel trombosit inhibisyonunu arttırırken, bu enzimin etkisini azaltan ilaçlar ise klopidogrel trombosit inhibisyonunu azaltır. Bu kapsamda statinler, proton pompa inhibitörleri, ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri vb. ilaçlar klopidogrel ile etkileşme açısından değerlendirilmiştir.

**Statin:** Bazı statinler klopidogrel aktive eden sitokrom P 450 tarafından metabolize ve elimine olur. Bu CYP3A4 ile metabolize olan statinlerin (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) klopidogrel ile negatif etkileşmesine neden olduğuna yönelik bir hipotezi ortaya koyar (99). Kardiyovasküler hastalığı olan 12,000'in üzerinde ve çoklu risk faktörü olan 3000'in üzerindeki hastada plasebo ve 75 mg/gün klopidogrel alımını karşılaştıran CHARISMA çalışmasının subgrup analizleri yapılmıştır. Eş zamanlı klopidogrel ve CYP3A4 tarafından metabolize olan statin alımı arasında miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm son noktalarında klinik açıdan ilişkili olmadığı saptanmıştır (99).

Atorvastatin klopidogrel çalışmalarında en çok kullanılan statindir. Lau ve ark. (100) atorvastatinin 10 mg, 20 mg ve 40 mg dozlarında klopidogrel direncini arttırdığını göstermiştir (sırasıyla p=0,02; p=0,002 ve p=0,001). Bir diğer taraftan Mitsios ve ark. 10 mg atorvastatin tedavisinin klopidogrelle olan yanıtı 5 haftalık süreç boyunca etkilemediğini göstermiştir (101). Aynı çalışmada statin olmamasının, atorvastatin ya da pravastatin varlığının 3 farklı konsantrasyondaki ADP ile trombosit agregasyonunu zayıflattığı gösterilmiştir (2,5 ve 10 mmol ADP için sırasıyla p<0,01; p<0,01 ve p<0,02). Müller ve ark. atorvastatin, fluvastatin, lovastatin,

pravastatin, simvastatin ya da serivastatinden herhangi birini alan ve 600 mg klopidogrel yüklemesi alanlarda antitrombositer aktivitenin etkilenmediğini belirtmişlerdir (102).

Sonuçta total kanıtlar klopidogrel ile eş zamanlı statin uygulaması gerektiğinde CYP3A4 metabolizması temelinde bir diğerine değişim ihtiyacı olmadığını desteklemiştir (99, 103).

**Proton Pompa İnhibitörleri:** Koroner artere stent uygulanan klopidogrel ve aspirin alan 124 hastayı içeren randomize çift kör çalışmada omeprozol uygulanmasının klopidogrelin trombosit üzerindeki P2Y12 inhibisyon etkisini azalttığını VASP fosforilasyonu (vasodilator-stimulated fosfoprotein) yöntemi kullanılarak gösterilmiştir (104). Omeprazol tedavisi alan %61 hastada trombosit reaktivite indeksi > %50 (zayıf yanıtlılar), plasebo ile tedavi alanlarda ise bu oran %27 olarak saptanmıştır (OR 4,3; %95 CI 2,0-9,2).

PRINCIPLE TIMI 44 çalışmasının analizlerinde 99 hastada ADP ile trombosit agregasyonu değerlendirilmiş, PPI (proton pompa inhibitörü) alan bireylerde 24 saat ve 15. günde in vitro klopidogrel yanıtı sıklığı PPI almayanlara göre daha yüksek sıklıkta saptanmıştır (105).

İkinci bir çalışmada VASP yöntemi ile trombosit fonksiyonları değerlendirilmiştir. Pantoprozol ya da esomeprozol alan bireylerde klopidogrelle karşı azalmış yanıt ile ilişki bulunmamıştır (106). Pantoprozol ya da esopmerozol omperozole göre CYP2C19'u daha az inhibe eder.

Başka bir çalışmada PKG sonrası aspirin ve klopidogrel alan hastanın in vitro trombosit yanıtı değerlendirilmiştir. 104 hasta omeprozol ve pantoprozol koluna randomize edilmiştir. 1 ay sonra VASP değerlendirme yöntemi ile bakıldığında omeprozol alan grupta pantoprozol alan gruba göre klopidogrelle yanıtı azalmış hasta anlamlı oranda daha fazla saptanmıştır (%44 vs %23, OR 2,6; %95CI 1,2-6,2) (107). Bununla beraber ADP'in indüklediği trombosit agregasyonunda her iki grup arasında fark saptanmamıştır (%52 vs %50).

Akut koroner sendrom nedeni ile klopidogrel alan ve taburcu edilen 8205 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada klopidogrel ve PPI alımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. PPI alımının akut koroner sendrom nedeni ile yeniden hastaneye yatış ya da ölümden kaçınmada klopidogrel alan gruba göre artmış risk oluşturduğu saptanmıştır (OR: 1,25; %95 CI 1,11-1,41) (108). Subgrup analizlerinde omeprozol (OR 1,24 ;%95CI 1,08-1,41) ve rabeprazol (OR 2,83; %95CI 1,96-4,09) alanlarda daha çok istenmeyen olay saptanmıştır. Pantoprozol, lansoprozol gibi diğer PPI'leri az sayıda olması nedeni ile değerlendirilememiştir.

**Kalsiyum Kanal Blokerleri:** Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) CYP3A4 enzimini bloke eder. Koroner arter hastalığı nedeni ile PKG uygulanan 200 hastanın alındığı randomize çalışmada,

KKB alımı klopidogrel etkinliğini azaltmıştır (109). Tek başına klopidogrel alanlara göre klopidogrel ve KKB beraber alanlarda VASP yöntemi yapılan in vitro trombosit reaktivitesi daha yüksek bulunmuştur (%48 vs %61). Primer klinik sonlanım noktaları (kardiyovasküler nedenli ölümler, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, stent trombozu, revaskülarizasyon) klopidogrel ve KKB beraber alan grupta anlamlı oranda daha fazla bulunmuştur (%25 vs %8; %95 CI: 1,7-8,5).

**Diğer:** Gurbel ve ark. yüksek doz KKB ve ACE inh.'lerinin klopidogrelle yanıtı azalttığını raporlamıştır (110). Rifampin CYP3A4 enzimini uyarır ve klopidogrelin trombosit inhibisyonu etkisini artırırken tam tersi olarak klopidogrel ile CYP3A4 için yarışan eritromisin, ketakanazol gibi ilaçlar ise trombosit inhibisyon etkisini zayıflatır (111).

#### **4.4 Klopidogrel yanıtı azalmasının klinik etkisi**

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda aterotrombozu engellemek için kullanılan antiagregan tedaviye yanıtı azalması, klinik açıdan önemli sorunlara yol açabilir. Klopidogrelle karşı yanıt azlığı özellikle de PKG uygulanmış hastalarda trombotik olaylarda artma açısından risk oluşturur (112). Matetzky ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada STEMI ile başvuran ve PKG uygulanan hastalarda klopidogrel yanıtı azlığı artmış tekrarlayan kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur (91).

Geisler ve ark. semptomatik koroner arter hastalığı nedeni ile koroner stentleme uygulanan hastalarda klopidogrelle azalmış yanıtın klinik etkisini araştırmışlardır. Tüm hastalar işlem öncesi 600 mg klopidogrel ve 100 mg/gün aspirin almışlardır. Çalışma boyunca 398 hastadan 379'u çalışmaya dahil edilmiştir. 3 ay sonra primer sonlanım noktası olarak major kardiyovasküler olaylar (miyokard infarktüsü, iskemik inme ya da kardiyovasküler ölüm) değerlendirilmiştir. 22 hastada (%5,8) trombosit agregasyonu < %30 bulunmuştur ve bu hastalar yanıtı az olarak kabul edilmiştir. Düşük yanıtı hastalarda 3 ay sonunda kardiyovasküler ölümlerde (%18,2 vs %2,9; OR 7,36; %95 CI 2,1-25,7; p<0,01) ve major kardiyovasküler olaylarda artış (%22,7 vs %5,8; OR: 4,9; %95 CI 1,66-14,9; p<0,05) izlenmiştir. Tek değişkenli analizde 3 ay içindeki major kardiyovasküler olayların klopidogrelle azalmış yanıt (p=0,01), ciddi LV disfonksiyonu (p<0,001), ileri yaş (p<0,01) ve statin tedavisi (p=0,01) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (113). Kombine kardiyovasküler olayların analizinde klopidogrelle yanıtı tam olanlarda olaysız yaşam süresinde artma saptanmıştır.

Başka bir çalışmada elektif koroner stent uygulanan ve 600 mg klopidogrel yükleme dozu verilen 802 hasta değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası trombosit agregasyonu ortalama değerden

fazla olanlarda 30 günlük ölüm, miyokard infarktüsü ve hedef damar revaskülarizasyonu kombine sonlanım noktalarında 6.7 kat artmış riskle ilişkili bulunmuştur (86). Buonamici ve ark. başarılı ilaç kaplı stent uygulanan ve 600 mg klopidogrel yüklenen 804 hastada tedavi sonrası trombosit reaktivasyonunu ADP'indüklediği LTA (Light Transmission Aggregometri) ile değerlendirilmiştir. Kesinleşmiş ya da olası stent trombozları düşük yanıtı (ADP indüklediği agregasyon >%70) olanlarda tam yanıt gözlenenlere göre daha fazla gözlenmiştir (%8,6 vs %2,3;  $p<0,0001$ ) (114).

## 5. Trombosit Fonksiyon Testleri

Antitrombositler ilaçlara dirençle bebaber tromboembolik olaylar arasındaki ilişki antitrombositler ilaçların etkinliğinin ölçülmesini klinikte önemli bir durum haline getirmiştir. Pek çok çalışmada antitrombositler ilaçlara direnç ile ateroskleroza olan hastalarda klinik sonuçlar korele bulunmuştur (113, 115, 116, 117, 118).

Antitrombositler ilaçların doğrudan farmakodinamik etkilerini ölçmek için çeşitli laboratuvar testleri dizayn edilmiştir. Fizyolojik, patofizyolojik, farmakolojik ve pratik yaklaşımlar temelinde aspirin için araşidonik asit ya da tromboxane ile indüklenen yanıtlar (ışık agregometrisi, tam kan agregometrisi); klopidogrel için ise VASP (vazodilatör stimüle edilmiş fosfoprotein - vasodilatör uyarıcı fosfoprotein) ya da ADP ile indüklenen yanıtlar (ışık agregometri, tam kan agregometrisi, flow sitometri) kullanılmaktadır (119).

Kullanılacak olan test kolay, tekrarlanabilir, standardize ve özellikle antitrombositler ilacın farmakodinamik etkisini doğrudan ölçebilmelidir. Ancak bu kapsamda oldukça ideal bir test şu anda mevcut değildir (120). Tam kan değerlendirilmelerinde impedans agregometrisi izolasyon için zaman kaybına neden olmaması nedeni ile avantajlı görünmektedir.

Klopidogrel etkinliğini ölçmek için en spesifik yöntem P2Y<sub>12</sub> aracılığı ile inhibitör G protein aktivasyonunu ölçmektir (121,122). Bununla beraber P2Y<sub>12</sub> aktivasyonu bazal durumlar altındaki azalmış trombosit cAMP konsantrasyonlarında ölçülebilir değildir. P2Y<sub>12</sub> fonksiyonlarını ölçmek için G proteinlerinin eşlenmesi ve reseptörlerin uyarılması gerekmektedir. Bu bağlamda vazodilatör prostaglandin (PGE<sub>1</sub> ya da illoprost) kullanılabilir. Bu sistemde ADP (G<sub>i</sub> ile P2Y<sub>12</sub> reseptör birleşimi), reseptör aracılı (G<sub>s</sub> reseptör bileşimi) intrasellüler cAMP konsantrasyon artımını engelleyebilir. Klopidogrel ile tedavi alan bireylerden izole edilen trombositlerde ADP'in bu inhibitör etkisi P2Y<sub>12</sub> reseptör inhibisyonu ile saptanmaz. Bununla beraber cAMP düzeylerinin ölçümü zordur (radyoimmünasay ile ölçülebilir) ve değişkenliği yüksektir (şekil 5a).

Bu fonksiyonel cAMP konsantrasyonları cAMP/protein kinaz A aracılıklı VASP fosforilasyonu ile sıklıkla değerlendirilir. Bu 'Western blot' gibi biyokimyasal yöntemler ile ölçülebilmektedir (şekil 5b). Bu kapsamda ADP'in bazal VASP fosforilasyonu üzerine olan inhibitör etkisi saptanabilmektedir (123). Önemli olarak PGE-1'in indüklediği VASP fosforilasyonu ADP tarafından inhibe edilmektedir (Gi- P2Y12 eşleşmesi yoluyla). Bu inhibitör etki klopidogrel kullanan bireylerden elde edilen trombositlerde ölçülememektedir. Bununla beraber bu yöntem klopidogrelin trombositler üzerindeki etkisini saptamada oldukça spesifik olmasına rağmen trombosit izolasyonu ve plazma proteinlerinin ayrılması zaman harcayan laboratuvar tekniklerini gerektirmektedir. Hızlı izolasyon teknikleri ile en az 10 saatlik bir zaman almaktadır. Sonuçta Western blot güvenilir bir teknik olmasına rağmen klopidogrel etkisini rutin olarak ölçmekte uygun olarak görülmemektedir (121). Benzer sonuçlar enzim immunasay içinde uygulanabilir.

VASP fosforilasyon flow sitometri ile de ölçülebilir. Bu yöntemde ADP tek başına ya da vazodilatör prostoglandin (PGE1 yada illioprost) ile beraber antikoagule tam kan içine eklenir. Sonrasında metanol içermeyen formaldehit ile fikse edilir ve trombositler trombosit spesifik marker (CD61,CD41 ya da CD42b) ve yayılım özelliklerine göre geçerler. Western blot yöntemi ile tutarlı olarak klopidogrel kullanan bireylerden izole edilen trombositlerde ADP'in inhibitör etkisi saptanamaz (şekil 5c). Bu yöntem koroner stent uygulanan bireylerde klopidogrele yanıt değişkenliğini değerlendirmek için kullanılabilir (124). Önemli olarak bu yöntem klopidogrel etkisininin eş zamanlı alınan aspirin ve GIp IIB/IIIa alınmasına bakılmaksızın saptanmasına izin verir (125). Bu yöntemin bir diğer avantajı da transport sırasında ve oda ısısında kan elemanlarının yüksek stabilitede kalmasıdır (126). Flow sitometri ile trombosit yüzeyindeki CD62P ya da CD40L gibi aktivasyon markerlerinin salımının ADP uyarısıyla analiz edilmesi ile de klopidogrel etkinliği ölçülebilir (şekil 5f); ancak bu teknik oldukça pahalıdır, teknik ihtiyaçları fazladır ve bazı teknik sınırlılıkları bulunmaktadır (119).

VerifyNow –P2Y12 kartuş bazlı, P2Y12 reseptörlerinin etkisini direkt olarak ölçmek için dizayn edilmiş hızlı trombosit fonksiyon testidir. Bu teknikte prostaglandin E1 ADP'ye ek olarak kullanılır. Hücre içi cAMP düzeyi artar ve bu da testi daha spesifik ve sensitif hale getirir. Trombosit reseptörlerine bağlanması için fibrinojen kaplı kartuşlar kullanılır. Aktive trombositler fibrinojen bağlı mikropartiküllere maruz kaldığında aglütinasyon oluşur. Sonuçlar P2Y12 reaksiyon ünitesi (PRU) olarak belirtilir. VerifyNow –P2Y12 turbimetric optik tarama sistemi içerir ve trombosit indüklediği agregasyon ışık geçirgenliğini artırır. Her örnek verilmeden önce günlük elektronik kalite kontrolünün pozitif ve negatif testler ile yapılması önerilmektedir (127).

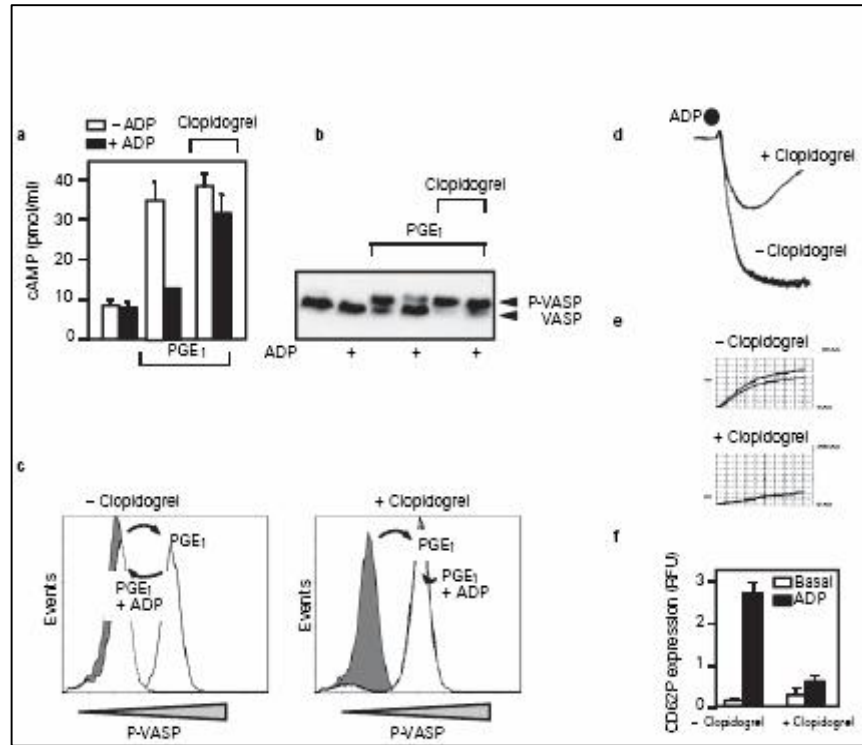
Farklı trombosit fonksiyon testleri, klopidogrelin aktif metabolitinin plazmadaki değerini yansıtması açısından karşılaştırılmışlardır. Bu çalışmada elektif perkutan koroner anjioplasti uygulanan hastalarda 600 mg kopidogrel yüklemesinden önce ve sonra trombosit fonksiyonları ölçülmüştür (128). VASP fosforilasyon, VerifyNow P2Y12 ve 20 mmol ADP indüklediği LTA'in aktif klopidogrel metabolitinin pik plazma konsantrasyonlarını yansıtma korele olduğu gösterilmiştir. Ancak tam kan agregometrisi ve IMPACT-R testi arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Bu çalışmada tam kan aggregometrisinde LTA'ya göre daha düşük dozda ADP kullanıldığına dikkat edilmelidir, korelasyon saptanmaması bu nedenle olabilir. Antitrombositer ilaçların trombosit döngüsüne olan etkisi tam kan agregometrisi ile koroner arter hastalığı olan bireylerde karşılaştırılmıştır (129). Multiple elektrod agregometrisi (MEA) ile bakılan sonuçlar VerifyNow ile bakılanlara göre trombosit sayısı ve MPV ile daha yakından ilişkili bulunmuştur ( $p<0,005$ ) (129).

Işık agregometrisi trombosit fizyolojisi ve farmokolojisini çalışmada ADP'i uyarıcı olarak kullanan en çok uygulanan yöntemdir (130,131). Işık agregometrisi klopidogrel ile yapılmış pek çok çalışmada trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmıştır (114). LTA trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede altın standart olarak düşünülmektedir (132). Bu yöntemde alınan kan santrifüj edilmekte ve trombositten zengin plazma değerlendirilmeye alınmaktadır (şekil 5d).

Tam kan agregometrisi (Multiple sistem) (şekil 5e) hızlı ve kolay analiz yapmaları nedeni ile avantaja sahiptir. Klopidogrel etkinliğini ölçmek için ADP kullanılmaktadır. Yeni bir çalışmada tam kan agregometrisi, flow sitometri ve işık agregometrisi klopidogrel etkisini saptamaları açısından karşılaştırılmıştır (133). Korelasyon analizleri sonucu tam kan agregometrisinin, işık agregometrisi ya da flow sitometrinin yerini alamayacağına dair sonuçlar belirtmiştir. Ancak P2Y12 bağımlı inhibitör G protein aktivasyonunu ölçmekte spesifiteyi arttıran prostoglandin (illiprost ya da PGE1) eklendiğinde durumun farklı olabileceği belirtilmiştir. Bu yaklaşımda prostoglandin konsantrasyonlarının dikkatli belirtilmesine ihtiyaç vardır, çünkü reseptörlerin aktive eden agonist konsantrasyonuna bağlı olarak ADP ile indüklenen agregasyon inhibe olmaktadır (123). Düşük doz prostaglandin konsantrasyonları trombosit agregasyonunu inhibe etmemesi nedeni ile kullanılmalıdır.

LTA pek çok kaynakta gold standart olarak önerilse de, kanın santrifüj edilerek diğer elemanlardan ayrılması sınırlayıcı noktayı oluşturmaktadır. Pek çok otör tam kanda trombosit agregasyonu değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bununla beraber LTA'inin zaman alıcı olması, standardizasyonun zayıf olması ve lojistik talebi nedeni ile günlük pratikte kullanımının zor hale gelmesine neden olmaktadır. Hızlı, basit, standardize yöntemlerin geliştirilmesi büyük lde önemli olacaktır (134). MEA (Multipl Elektrod Agregometrisi) tam

kanda trombosit agregasyonunu ölçen ve yeni geliştirien bir yöntemdir (135). MEA esasen dilue kanda trombosit agregasyonunu empedans agregometrisi ile değerlendirmektedir. LTA'a üstünlüğü santrifüj basamağının olmamasıdır ve yaklaşık 10 dk.'da agregasyon değerlendirilmesinin yapılmasıdır (136). MEA'de esas olan hücresel içeriğin değişmeden kalmasıdır. LTA ve MEA karşılatıran bir çalışmada trombosit agregasyonunu değerlendirmede iki yöntem arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (134). Bu çalışmada koroner anjiyografi uygulanacak 149 hastanın 600 mg klopidogrel yüklemesinden öncesinde ve sonrasında MEA ve LTA ile trombosit fonksiyonları değerlendirilmiştir. Klopidogrel tedavisi sonrası MEA ile yapılan değerlendirilmede anlamlı oranda trombosit agregasyonu azalmıştır ( $p < 0,001$ ). ADP'in indüklediği trombosit agregasyonunu değerlendirmede MEA ve LTA'in anlamlı oranda korele olduğu belirtilmiştir ( $p < 0,0001$ ; Spearman rank correlation coefficient = 0,71) (134).



Şekil 5: Klopidogrelin inhibitör etkisini ölçen yöntemler



## **6. MPV ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki**

### **6.1 MPV ( Mean Platelet Volume/Ortalama trombosit hacmi)**

Trombositler dolaşımdaki ana görevi hemostaz ile damar bütünlüğünü sağlamak olan çekirdeksiz ve şekilsiz elemanlardır. Dolaşımdaki trombosit sayısı ortalama 150 000 - 400 000 mm<sup>3</sup>'tür. Dolaşımdaki trombositler farklı boyutta ve hemostatik potansiyelindedir (137, 138).

MPV empedans teknoloji sistemlerinde lognormal trombosit volumününün transforme olmuş geometrik anlamıdır. Normal koşullarda trombosit boyutu ve sayısı arasında ters ilişki mevcuttur. Trombositlerin sayısı azaldığında kemik iliğindeki megakaryositler trombopoetin ile uyarılır ve çekirdekleri hiperlobüledir. Bu uyarılmış megakaryositler daha büyük trombositlerin oluşmasına neden olur (139, 140). Daha geniş trombositler daha fazla granül içerir, tromboxane A<sub>2</sub>, serotonin, ADP gibi vazoaktif ve protrombotik maddeleri daha fazla üretir. Sonuçta adezyon molekülleri olan P-selektin ve Glp IIb-IIIa fazla salgılanır (141, 142). Tüm bunlar sonucu daha fazla hemostaz oluşur. Artmış MPV daha kısa kanama zamanı ile ilişkili bulunmuştur (143).

### **6.2 MPV ölçümü :**

Trombosit volümünü ölçmek için kullanılan methodlar zaman içinde değişmiştir. Beckman-coulter sistemleri empedans teknolojisi ile, Bayer teknolojisi lazer bazlı ışık sistemleri ile MPV ölçülmektedir. Ölçüm tekniğinden ziyade, teknik sorun EDTA'lı tüplere alınan kanların bekleme süresinde şişmesidir ki, sitratlı tüplere alınan kan örneklerinde şişme olmaz. Bununla beraber MPV kan örneklerinin alımından sonra 1-2 saat içinde çalışılması halinde sitrat ya da EDTA'dan etkilenmez (144).

### **6.3 MPV ve kardiyovasküler sistem:**

MPV akut miyokard infarktüsü (AMI) sırasında ve takip eden ilk haftalarda artar (145-146), bu bulgu genelde trombosit sayısında geçici azalma ile ilişkilidir. Aynı zamanda koroner arter hastalığı olanlar da daha yüksek MPV değeri akut miyokard infarktüsü gelişme riskini artırır, bu durum koroner lezyonların dağılımından bağımsızdır (147).

Kristensen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, AMI olanlarda kanama zamanı kararsız angina pektoris olanlara göre daha kısa bulunmuştur. Bu durum yüksek MPV durumlarında artmış TxA<sub>2</sub> aracılığıyla oluşur (148). MPV infarkt alanından ve boyutundan bağımsızdır. Muscari ve ark. (149) MPV >8.4 fl olanlarda iskemik EKG değişikliğinde direkt ilişki bulmuştur. Pizzuli ve

ark. (150) koroner arter hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre kararsız angina pektoriste karalı angina pektorisine göre daha yüksek MPV değerinin olduğunu belirtmişlerdir. Ek olarak kararsız angina pektoriste MPV yüksek olanlarda daha acil revaskülarizasyon gerekmiştir. MPV, Sendrom X ile de ilişkili bulunmuştur.

Akut koroner sendrom ve PKG uygulanan bireylerde MPV ile prognoz arasındaki ilişki araştırılmıştır. Örneğin Martin ve ark. (151) 1716 hastanın AMI'dan 6 ay sonrasında MPV değerini ölçmüştür. İki yıllık takip sonunda ikinci iskemik atağını geçiren bireylerde daha yüksek MPV değerine sahip olduğu bulunmuştur. MPV'n koroner anjioplasti uygulanan hastalarda bozulmuş perfüzyon için etkin bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (152). Bazı yazarlar anjioplasti öncesi yüksek MPV değerine sahip hastalarda 4-8 aylık takip sonunda koroner restenoz ve ölüm riskinde artış olduğunu belirtmiştir (153, 154).

Sınırlı sayıda veri antitrombositler ilaçlar ile geniş trombositler arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Özellikle aspirinin vivo ve in vitro olarak trombosit volümünde anlamlı etki yaptığı görülmüştür. Ters olarak geniş trombositler, aspirin ve klopidogrel ikili antitrombositler tedavisini alan koroner arter hastalarında dahi artmış reaktiviteye sahiptir (155).

Toplamda 2809 hastayı içeren, MPV ile AMI ilişkisini araştıran 16 çalışmanın metanalizi yapılmıştır. AMI geçiren hastaların AMI olmayan hastalara göre anlamlı oranda daha yüksek MPV değerine sahip olduğunu belirtmiştir (ortalama fark 0,9 fl; %95 CI 0,67-1,16;  $p < 0,001$ ) (156).

Sonuç olarak artmış MPV AMI, MI sonrası mortalite artışı, koroner anjioplasti sonrası artmış restenoz ile ilişkilidir (156). MPV ile antitrombositler tedaviye yanıt ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Özellikle aspirinin trombosit volümünü anlamı ölçüde etkilediği görünmemektedir (157). Geniş trombositler ikili antitrombositler tedavi alan stabil koroner arter hastalarında dahi artmış reaktiviteye sahiptir (155). Sonuçta antiagregan tedavinin trombosit fonksiyonlarına etkisi farklı aktivasyonda olan trombositlerde de farklı olacaktır. Bu nedenle etkin antiagregan yanıt için ön gördürücü parametlerin olması tedavi etkinliği açısından faydalı olacaktır.

## B. Amaç

Günümüzde koroner arter hastalığı en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi koroner arter hastalığındaki ana tedavi prensibi trombotik olayları önlemektir ve bu amaçla da antitrombositer tedavi gerekmektedir. Bu kapsamda aspirin kullanımı ilk sırayı almış olsa bile akut koroner sendrom, perkutan koroner girişim ya da aspirine karşı intoleransı olan bireylerde ikinci bir antitrombositer ilaç gerekmektedir. Randomize kontrolü büyük çalışmalar sonucu klopidogrel in aspirine ek ya da alternatif tedavi olarak kullanımı güncel klavuzlarda yerini almıştır (31). Ancak ikili antitrombositer tedavi bazı bireylerde yeterli koruma sağlayamamaktadır (64). Bu durum antitrombositer ilaçlara karşı direnç ya da tedaviye yanıtızsızlık sonucu oluşmaktadır. Bu kapsamda antitrombositer ilaçların (aspirin ve klopidogrel) trombosit agregasyonuna etkisini gösteren testler kullanıma girmiştir. Klopidogrel ve aspirinin etkinliğini gösteren bu testler klinik açıdan faydalı olmakla beraber hemen her zaman uygulanamayabilmektedir. Bu nedenle daha basit, kolayca uygulanabilir parametrelere ihtiyaç vardır. MPV ölçümünün bu amaçla kullanılabileceğine dair ipuçları vardır. Antitrombositer tedaviye direnç ile ilgili bazı yeni çalışmalarda MPV'in önemi belirtilmiştir (158). MPV'in artması, artmış trombosit agregasyonu, TxA2 sentezi, b-tromboglobulin salınımı ve adezyon moleküllerinin salınımında artma ile ilişkilidir.

MPV trombosit büyüklüğünün ölçülmesinde ve trombosit reaktivitesi için yaygın olarak kullanılan potansiyel bir belirteçdir (156). Daha önce AKS nedeni ile stent uygulanan hastalarda erken stent trombozları ile ilgili yapılmış bir çalışmanın subgrup analizlerinde VerifyNow tekniği kullanılarak residual platelet aktivasyonu ile MPV arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (159). Ancak antitrombositer tedavinin geniş tüm uygulama alanlarında, MPV'in değerine ait bilgiler netleşmiş değildir.

Bu çalışmada amaç akut koroner sendrom ya da anjioplasti uygulaması nedeni ile klopidogrel kullanan ve trombosit agregasyonu bakılan hastalarda MPV ile klopidogrelle yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. MPV ile klopidogrelle yanıt arasında ilişki saptanması halinde klopidogrel kullanan hastalarda MPV değeri baz alınarak tedavi dozunun yeniden değerlendirilmesi ve tedavinin şekillenmesi günlük pratikte faydalı olacaktır.

## C. Materyal ve Metod

DEÜTF kardiyoloji servisi ya da koroner yoğun bakım ünitesinde akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI ve kararsız angina pectoris) ile başvuran ve kararlı angina nedeniyle anjioplasti uygulanması sonucu klopidoğrel alan hastalar alınmıştır.

Hastaların fizik muayeneleri yapılmış, vücut kitle indeksi (VKI) hesaplanmıştır. Ayrıca hastaların rutin tetkikleri (hemogram, kreatinin-kreatinin klirensi, AST/ALT) bakılmıştır. Sigara kullanımı, kullanılan ilaçlar (statin, antienflamtuar, ACE inh/ARB, b-bloker, kalsiyum kanal blokeri, antiagregan tedaviye ek olarak GlpIIb/IIIa inh, heparin), komorbid durumları ki özellikle diyabetes mellitus varlığı ve diyabetik olan hastalarda kontrol amaçlı bakılan HgbA1c düzeyleri kayda geçmiştir. Ek olarak inflamasyonun göstergesi olarak CRP değerlerine de bakılmıştır.

Akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI ve UAP) ile başvuran hastalarda 300 mg klopidoğrel yükleme dozu verilmiştir. 75 yaşın üzerinde olan hastalarda yükleme dozu verilmemiştir. Koroner anjioplasti planlanan stabil koroner arter hastalarına klopidoğrel almıyorsa işlemden en az 24 saat öncesinde 300 mg yükleme dozu verilmiş, klopidoğrel 75 mg/gün alıyorsa ek yükleme yapılmamıştır. Ancak koroner arter hastalığı ya da başka neden ile daha önceden klopidoğrel idame tedavisi alan hastalar akut koroner sendrom ile başvurması halinde ek 300 mg yükleme dozu almıştır. Daha önceden klopidoğrel almayan ve koroner anjiografi sırasında perkutan koroner girişim uygulanması planlanan hastalara işlem sırasında 600 mg klopidoğrel yükleme dozu verilmiştir. Primer perkutan koroner girişim uygulanacak STEMI hastalarına da işlemden hemen önce 600 mg yükleme dozu verilmiştir.

MPV, trombosit ve hemoglobin için kan örnekleri periferik antekubital ven yolu ile EDTA (Ethylenedinitro tetraacetic acid)'lı standart tüplere klopidoğrel yüklemesinden önce alınmıştır. Alınan örnekler 1-2 saat içinde Beckman Coulter LH 780 Anyalyzer cihazı ile çalışılmıştır. EDTA'lı tüplerde 2 saat ve üzerinde bekleme ile trombosit şişmesi ile sonucunda MPV'da yalancı artış olmasından dolayı alınan hemogram örneklerinin ilk 1 saat içinde çalışılmasına özen gösterilmiştir.

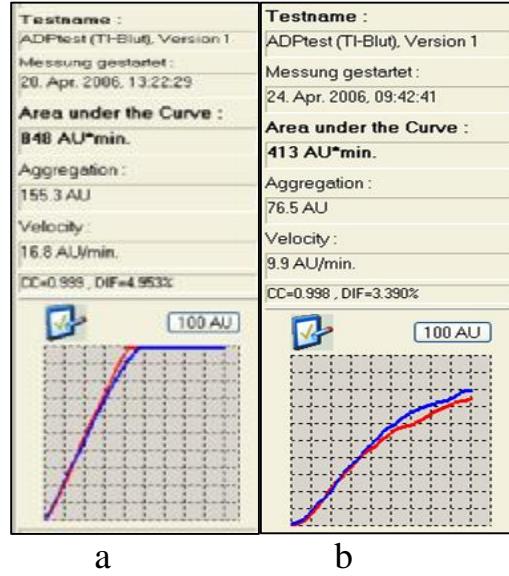
Trombosit agregasyonuna Multiplate MP- 0120 cihazı ile (multiple elektrod tam kan aggregomterisi - MEA) ile bakılmıştır. Trombosit agregasyonu için periferik antekubital ven yolu ile Hirudinli tüplere kan örnekleri alınmıştır. Klopidoğrel etkin kan düzeyine 75 mg/ gün dozunda alındığında 3-7. günde, 300 mg yükleme sonrası 24-48. saatte, 600 mg yükleme sonrası 2. saatte ulaşmaktadır. Trombosit agregasyonuna 300 mg/gün yükleme dozu sonrası en az 2.günde, 600 mg yükleme dozundan minimum 4 saat sonra, 75 mg/gün ile başlanan hastalarda ise minimum 5.günde bakılmıştır. Sonuç olarak trombosit agregasyonuna klopidoğrel tedavisinin

verilmesinden sonra etkin kan düzeyine ulaşması dikkate alınarak yükleme yapılanlarda en az 24-48 saat içinde, yapılmayanlarda ortalama 4-7 gün içerisinde bakılmıştır. Yükleme dozundan sonraki ilk 24 saat içinde bakılanların dışında, kan örnekleri klopidogrel son tedavi dozundan 16-18 saat sonra alınmıştır. Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) 1 mg/kg 2x1 olacak şekilde, ileri yaş grubunda ve kreatin klirensi 30 ml/dk'ın altında olanlarda ise LMWH dozu azaltılarak verilmiştir. Tirofiban infüzyonu almış hastalarda ise kan örnekleri tirofiban infüzyonu bitiminden en az 4 saat sonra alınmıştır.

Alınan örnekler 30 dk içinde hematoloji laboratuvarına gönderilmiştir ve 30-180 dk içinde empedans yöntemi kullanılarak trombosit agregasyonu değerlendirilmiştir. Kan örnekleri 30 dk'lık süreç içinde oda ısısında bekletilmiştir. Hirudinli 300 mikrolitre tam kan oda ısısında 300 mikrolitre %0,9 salin ile sulandırılmıştır ve 180 sn inkübasyon süresi sonrası 20 microlitre ADP test reaktifi eklenerek test başlatılmıştır. Sonuçlar, 6 dk'lık süreç ölçüm süreci sonunda AUC cinsinden belirtilmiştir. Platelet agregasyon için referans değerler laboratuvar tarafından belirlenmiştir. Elde edilen değer referans aralığında ise yanıtın az olduğu belirtilmiştir. Referans aralığı genelde 510-1130 arasında belirtilmiştir ancak pek çok kaynakta referans aralığının alt sınırı ortalama 500 AUC olarak alınmıştır. Çalışmamızda da MEA sonucu elde edilen değer >500 AUC üzerinde ise az yanıtı olarak kabul edilmiştir. Hastalar klopidogrelle yanıtı az ve yanıtı tam olarak gruplandırılmıştır. Multiplate analyzer cihazı resim 1'de, analiz örneğide resim 2'de gösterilmiştir.



resim 1: Multiplate® analyzer cihazı



Resim 2: ADP testi sonuç örneği; a) 75 mg/kg doz alımı sonrası klopidogrele yanıt az saptanmış, 848 AUC (>500 AUC); b) Doz 150 mg/gün'e çıkarıldıktan sonra klopidogrele tam yanıt gözlenmiş, 413 AUC (< 500)

### Dışlama kriterleri:

Klopidogrel kullanamayan; derin anemisi, aktif kanaması, MDS ya da kemik iliği hastalığı, heparine bağlı trombositopenisi olanlar, kan transfüzyonu almış olanlar değerlendirilmeye alınmamıştır. Ayrıca alınan hemogram örneği 1 saati geçen sürede çalışılmış ve agregometri için alınan kan örneği 30 dk. içinde işleme alınamayanlar değerlendirmeden çıkarılmıştır.

## D.İstatistiksel analiz

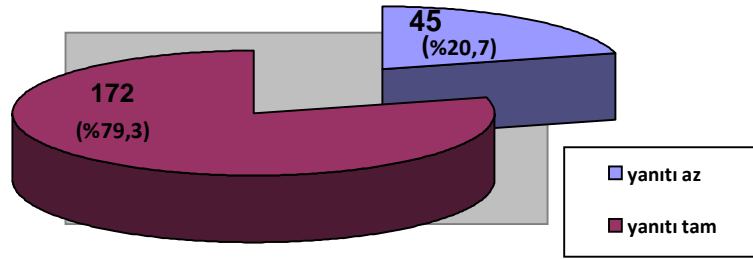
İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 versiyonu kullanıldı. İstatistiksel analizde ilk olarak frekans tabloları oluşturuldu. Hastalar öncelikli olarak klopidogrele yanıtı az ve tam olmak üzere gruplara ayrıldı. Ardından hastaların klinik özellikleri klopidogrele yanıtı tam ve az olan gruplar arasında karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonların saptanmasında Pearson Chi Square, Mann-Whitney testi, Wilcoxon W, t-testi kullanıldı. Numerik veriler arasındaki ilişki açısından korelasyon analizleri yapıldı. Yapılan analizler sonucu p değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

## E. Sonuçlar

Hastaların klinik özellikleri klopidogrel yanıtı tam ve az olan hasta gruplarında değerlendirildi. Ayrıca hastaların klinik özellikleri ile MPV ve klopidogrele yanıt arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

### 1. Hastaların klopidogrele olan yanıtlarına göre dağılımı :

Çalışmaya alınan hasta sayısı toplam 217 ve klopidogrele yanıtı az olan hastaların sayısı 45 (%20,7) olarak saptandı (Şekil 6).



Şekil 6: Klopidogrele yanıt oranı

### 2. Hasta zellikleri

Klopidogrele yanıtı az ve tam olan hastalar klinik, demografik ve çeşitli laboratuvar verileri açısından ayrıca karşılaştırıldı (tablo 3). Özellikle sigara, CRP, trombosit sayısı, AST/ALT yüksekliği ve HgbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu. Sigara içen bireylerde içmeyenlere göre klopidogrele yanıt anlamlı oranda daha fazlaydı. Karaciğer enzimlerinde artış olanlarda klopidogrele karşı yanıt anlamlı oranda daha azdı. Klopidogrele yanıt ile diyabet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı, ancak HgbA1c  $\geq 6,5$  olan bireylerde klopidogrele yanıtın anlamlı olarak daha az olduğu görüldü (%38,2 vs. %12,5; p=0,03).

Tablo 3: Hasta özelliklerine göre dağılım, klopidogrel yanıtı ile aralarındaki ilişki,

Özellik	Yanıtı az olan (n=45)	Yanıtı tam olan (n=172)	P değeri
Yaş	62 ± 12,7	58 ± 11,0	0,1
Kadın (sayı/%)	12 (%26,6)	38 (%22,9)	0,5
Erkek (sayı/%)	33 (%73,3)	134 (%77,9)	
VKI	27,1	27,1	0,6
Hipertansiyon (sayı/%)	27 (%60)	90 (%52,3)	0,3
Diyabetes mellitus (sayı/%)	17 (%37,7)	43 (%25)	0,08
HgbA1c ≥6,5 (sayı/%)	13 (%28,8)	21 (%12,2)	<b>0,03*</b>
HgbA1c <6,5 (Sayı/%)	3 (%6,6)	21 (%12,2)	
LDL (mg/dl)	110	116	0,2
HDL (mg/dl)	35,2	36,2	0,4
TG(mg/dl)	160	163	0,8
Sigara (sayı/%)	24 (%53,3)	120 (%69,7)	0,03
Trombosit sayısı	266 622	226 308	<b>&lt;0,001*</b>
Hemoglobin (g/dl)	12,7	13,4	0,07
CRP (median ort)	6,7	3,8	<b>&lt;0,001*</b>
AST/ALT normal (sayı/%)	19 (%42,2)	104 (%60,4)	<b>0,028*</b>
AST/ALT yüksek (sayı/%)	26 (%57,7)	68 (%39,5)	
Kreatinin Klirensi	95,4ml/dk	101 ml/dk	0,1

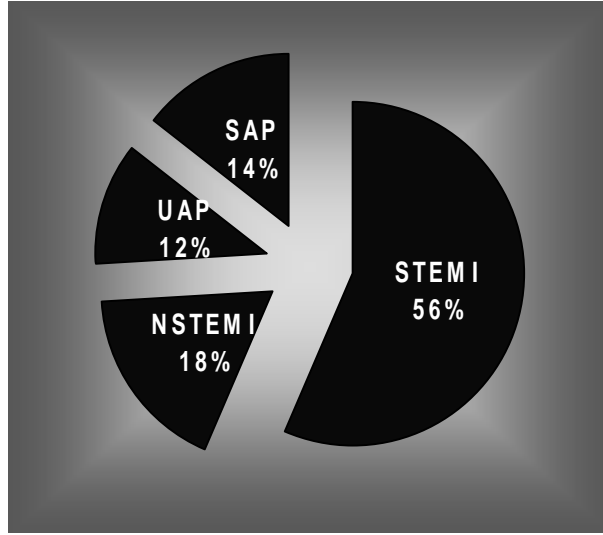
VKI: vücut kitle indeksi; TG:Trigliserid

### 3. Hastaneye yatış tanıları ve tedavileri :

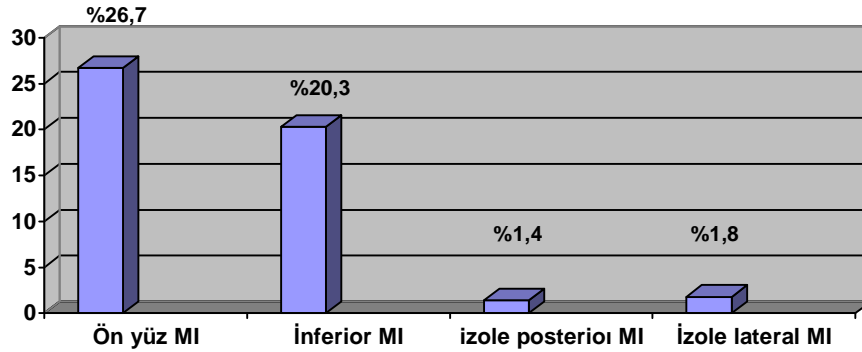
Hastaların yarısından fazlası ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) ile başvurdu. Grup ayırımı yapmadan geliş tanılarına göre hasta dağılımı şekil 7’de gösterildiği gibidir.

STEMI ile başvuran hastaların büyük çoğunluğunu ön yüz MI ile başvuran hastaların oluşturduğu saptandı. STEMI hastalarının kalbin etkilenen alanına göre dağılımları şekil 8’de gösterildiği gibidir





Şekil 7: Hastaların tanılarına göre dağılımı, SAP: kararlı angina pektoris; UAP: kararsız angina pektoris, NSTEMI: ST yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü, STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü



Şekil 8. STEMI ile başvuran hastaların kalbin etkilenen alanına göre dağılımları

STEMI ile başvuran hastaların 15'i (%12,2) acil revaskülarizasyon ya da fibrinolitik tedavi uygulanmasına gerek kalmadan spontan rekanalize oldu. Diğer STEMI olan hastaların 60 (%49,1) tanesine trombolitik tedavi (t-PA) verildi ve t-PA alanların 52'si (%86,6) klinik olarak rekanalize kabul edildi. Klinik olarak rekanalize olmayan hastalara kurtarıcı perkutan koroner girişim uygulandı. Primer perkutan koroner girişim (PKG) STEMI hastalarının 31'ine (%25) uygulandı.

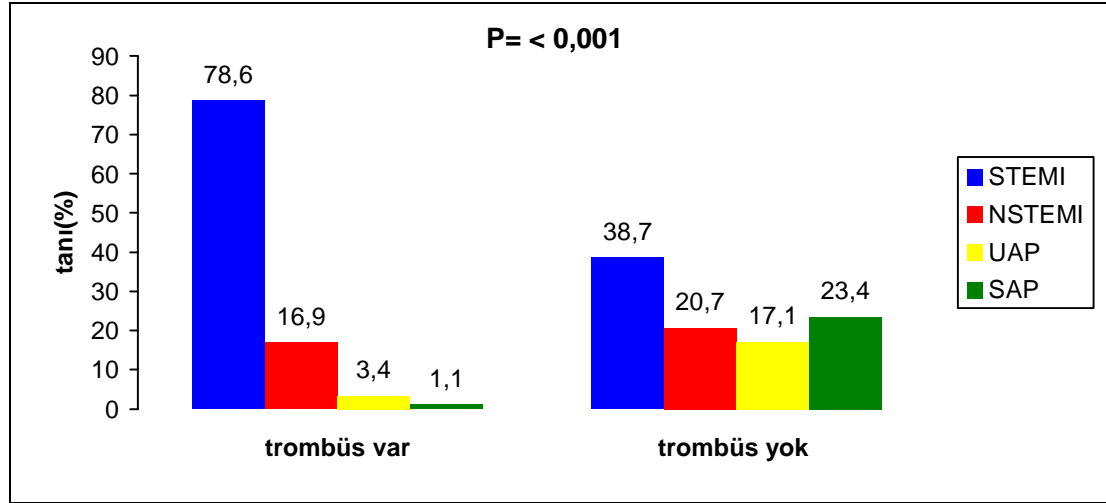
Akut koroner sendrom (UAP, NSTEMI, STEMI) ile başvuran ve primer PKG ya da kurtarıcı PKG yapılmayanlar ilk 4-72 saat içinde KAG işlemine alındı. KAG sonucu visual trombüs 89 (%41) hastada, instent darlık ise 16 (%7,4) hastada saptandı. Toplam 178 hastaya (%82,4) anjioplasti uygulandı. STEMI ile başvuran 2 ve UAP ile başvuran 1 hastaya sosyal güvence

sorunu nedeni ile KAG yapılamadı. KAG’de visual trombüs STEMI tanısı olanlarda daha fazla gözlemlendi (tablo 4). Geliş tanılarına göre KAG’de trombüs dağılımı şekil 9’da gösterilmiştir. Klinik olarak rekanalize kabul edilen sadece 2 hastada infarkt ile ilişkili arterde tam okluzyon görüldü.

Tablo 4: KAG’de trombüs ve geliş tanıları arasındaki ilişki

KAG de visual trombüsü olanlar	SAP N=28	UAP N=25	NSTEMI N=38	STEMI N=122	p değeri
Sayı(%)	1(%3,5)	3(%12)	15(%39,4)	70(%53,7)	<0,001*

STEMI: ST yükselmeli MI, NSTEMI: ST yükselmez MI, UAP: kararsız angina pektoris, SAP: Kararlı angina pektoris



Şekil 9: Trombüs olan ve olmayan hastaların tanılarına göre dağılımı

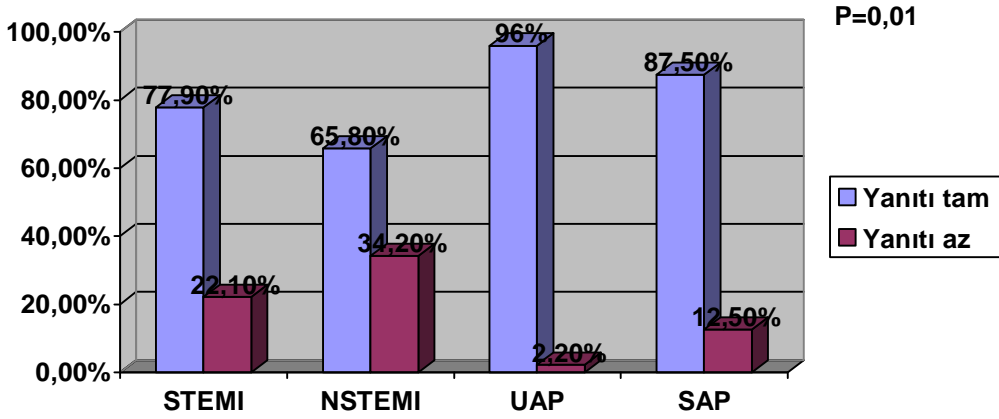
### 3.1 Klopidoğrel yanıtı ve geliş tanıları arasındaki ilişki:

Klopidoğrelle karşı azalmış yanıtın büyük çoğunluğunu akut koroner sendrom ile başvuran hastaların (%91,1) oluşturduğu saptandı. Bu hastaların %60’ı STEMI ile başvuran hastalardan oluşmaktaydı. STEMI ile başvuran hastaların ise %22,1’inde klopidoğrelle yanıt az saptandı (tablo 5). Geliş tanıları ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki şekil 10’da gösterilmiştir.

Tablo 5: Klopidoğrele yanıtı az olan hastaların klinik tanılarına göre dağılımı ve aralarındaki ilişki,

Klopidoğrele yanıtı az olan hasta (n=45)	SAP N=32	UAP N=25	NSTEMI N=38	STEMI N:122	p değeri
Sayı(%)	4(%12,5)	1(%4)	13(%34)	27(%22,1)	0,01*

STEMI: ST yükselmeli MI, NSTEMI: ST yükselmez MI, UAP: kararsız angina pektoris, SAP: kararlı angina pektoris



Şekil 10: Klinik tanılarına göre klopidoğrele yanıtının dağılımı. STEMI: ST yükselmeli MI, NSTEMI: ST yükselmez MI, UAP: kararsız angina pektoris, SAP: kararlı angina pektoris

Akut koroner sendrom ve kararlı angina pektoris açısından gruplandırılarak yapılan değerlendirmede klopidoğrele yanıt açısından anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,246).

### 3.2 Klopidoğrele yanıtı ile KAG'de trombüs varlığı arasındaki ilişki :

KAG'de trombüs STEMI ile başvuran hastalarda anlamlı olarak daha fazlaydı. Klopidoğrele yanıt ile KAG'de trombüs varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Benzer şekilde instent darlık saptanan hastalarda da klopidoğrele yanıt açısından fark gözlenmedi. (instent darlık olanlarda azalmış yanıt oranı %18,8; diğer grupta ise %20,5; p=0,86). KAG'de trombüs ile klopidoğrele yanıt arasındaki ilişki tablo 6'da gösterilmiştir, instent darlık saptanan hastalar tabloya dahil edilmemiştir.

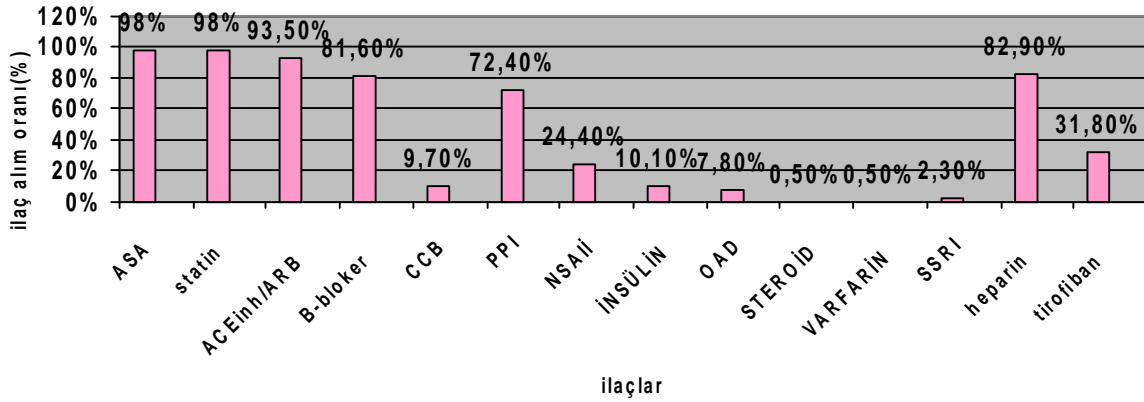
Tablo 6: KAG’de trombüs varlığı ve klopidogrel yanıtı arasındaki ilişki,

KAG de trombüs olan n=89	Yanıtı tam N=159	Yanıtı az N=41	P değeri
Sayı(%)	72 (%45,3)	17(%41,5)	0,6

#### 4. Hastaların ilaç dağılımı :

##### 4.1 Alman ilaçların genel dağılımı :

Hastaların klopidogrel tedavisine ek olarak aldığı ilaçlar şekil 11’de gösterildiği gibidir. Bunların dışında sadece 1 hasta romatizmal bağ dokusu hastalığı nedeni ile steroid, bir hasta mekanik aort kapak replasmanı nedeni ile varfarin almaktaydı. SSRI alan 4 hasta mevcuttu. Sayılarının az olması nedeni ile steroid, varfarin ve SSRI alımı değerlendirme kapsamına alınmadı. Sadece 2 hasta mide kanama öyküsü nedeni ile aspirin tedavisi almıyordu. Statin alan hastaların ise %91.7’si atorvastatin, %6.9’u rosuvastatin almaktaydı.



Şekil 11: Hastaların klopidogrelle ek olarak aldığı ilaçların dağılımı

Çalışmada tirofiban 69 (%31,8), heparin 180 (%82,9) hastada kullanıldı. Tirofiban ve heparin kullanımı akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda daha fazlaydı. Tirofiban alan hastaların tanı dağılımları tablo 7’de gösterildiği gibidir.

Tablo 7: Tirofiban kullanılan hastaların klinik tanılarına göre dağılımı

Tirofiban alan hasta	STEMI N=122	NSTEMI N=38	UAP N=25	SAP N=32	P değeri
Sayı(%)	48(%39,3)	14(%36,8)	5(%20)	2(%6,25)	<b>0,002</b>

#### 4.2 Klopidoğrel yanıtı ile ilaçlar arasındaki ilişki :

Klopidoğrel yanıtı ile hastalarda eş zamanlı uygulanan diğer tedaviler karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı ilişki saptanmadı. Klopidoğrel yanıtı ile çeşitli ilaç tedavileri arasındaki ilişki tablo 8’de gösterildiği gibidir..

**Tablo 8: klopidoğrel yanıtına göre ilaç dağılımı ve aralarındaki ilişki,**

ilaç		Yanıtı Az N=45	Yanıtı tam N=172	P değeri
tirofiban	alıyor	14 (%31,1)	55 (%31,8)	0,9
	almıyor	31 (%68,8)	117 (%68)	
heparin	alıyor	41 (%91,1)	139 (%80,8)	0,12
	almıyor	4 (%8,8)	33 (%19,1)	
PPI	alıyor	32 (%71,1)	125 (%72,6)	0,85
	almıyor	13 (%28,8)	47 (%27,3)	
b-bloker	alıyor	36 (%80)	141 (%81,9)	0,76
	almıyor	9 (%20)	31 (%18)	
ACE inh/ARB	alıyor	43 (%95,5)	160 (%93)	0,53
	almıyor	2 (%5,5)	12 (%6,9)	
KKB	alıyor	4 (%8,8)	17 (%9,8)	0,84
	almıyor	41 (%91,1)	155 (%90,1)	
NSAİ	alıyor	12 (%26,6)	41 (%23,8)	0,69
	almıyor	33 (%73,3)	131 (%76,1)	
statin	rosuvastatin	3 (%6,6)	12 (%6,9)	0,69
	atorvastatin	42 (%93,3)	157 (%91,2)	
ASA	Eski	9 (%20)	58 (%33,7)	0,085
	yeni	35 (%77,7)	113 (%65,6)	
OAD/insülin	İnsülin	11 (%24,4)	11 (%6,3)	0,008
	OAD	3 (%6,6)	14 (%8,1)	

NSAİ: Nonsteroid antiinflatuar, PPI: proton pompa inhibitörü, KKB: kalsiyum kanal blokleri, OAD: oral antidiyabetik, ASA: asetil salisilik asit

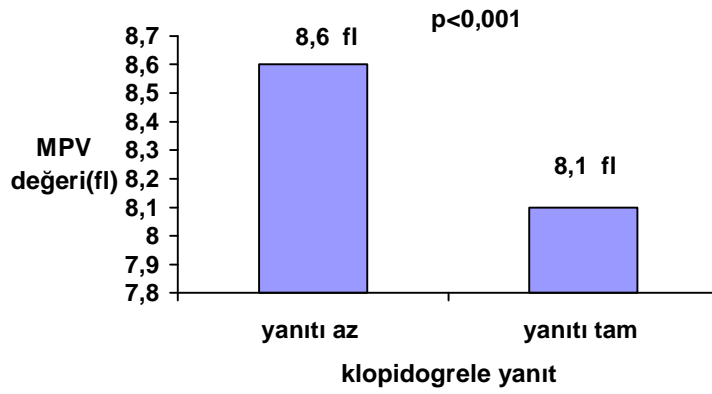
#### 5. MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki:

Klopidoğrel yanıt ile MPV arasındaki ilişki çalışmanın birincil amacını oluşturmaktadır. Klopidoğrel yanıtı az ve tam olan hastaların MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (tablo 9, şekil 12). ROC analizleri kullanılarak elde edilen koordinat değerlerinde MPV için sınır değer 8,4 fl (sensitivitesi %66,7 ve özgüllüğü %68, Negatif prediktif değeri %88,6 ve pozitif prediktif değeri ise %64) bulundu (tablo 10, şekil 13).  $MPV \geq 8,4$

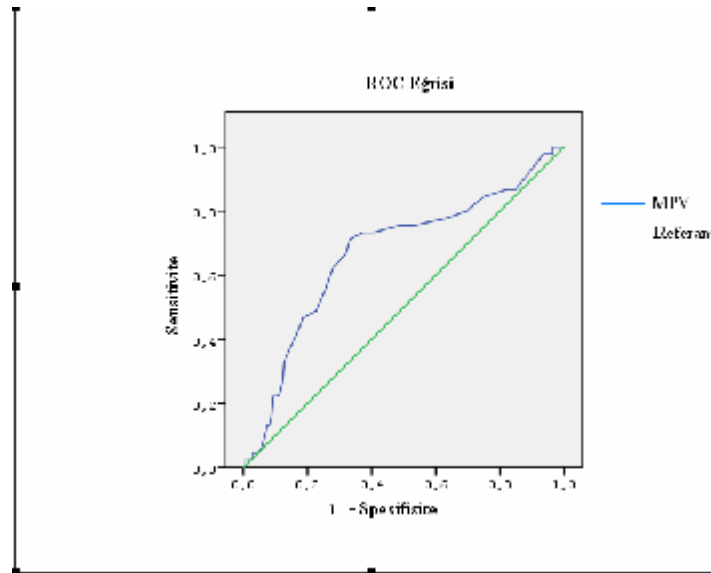
fl olan hastalar klopidogrelle yanıt açısından karşılaştırıldı. Klopidogrelle yanıtı az olan hastaların MPV'ü anlamlı oranda sınır değer ve üzerindediydi (OR: 4,2; %95 CI 2,1-8,5;  $p<0,001$ ) (tablo 11).

Tablo 9: MPV ile klopidogrelle yanıt arasındaki ilişki

MPV	Yanıtı tam	Yanıtı AZ	P değeri
MPV (fl)	8,1±0,84	8,6±0,85	<0,001*



Şekil 12: MPV ile klopidogrel yanıtı arasındaki ilişki



Şekil 13: MPV ile klopidogrel yanıtı arasındaki ilişki, Roc analiz eğrisi, (AUC:0,609; Standart sapma: 0,048; %95 CI 0,57-0,76;  $p<0,001$ )

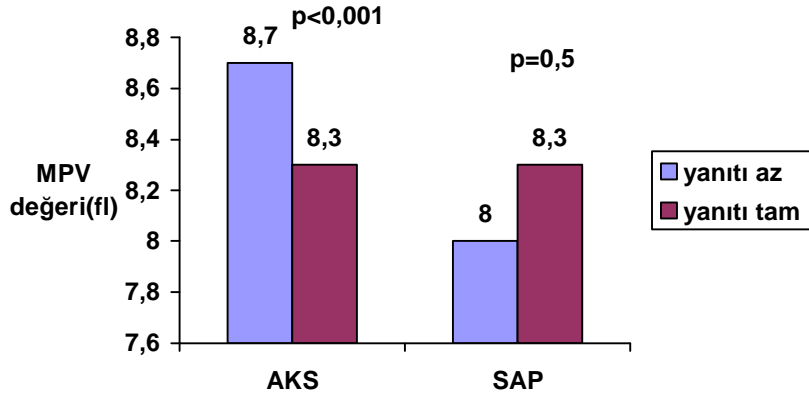
Tablo 10: Klopidoğrele yanıtı az olanlarda bulunun koordinat verileri;

Yanıtı az olan MPV	Sensitivite	Spesifisite
5,2	1	0
6,25	1	0,006
6,45	1	0,012
6,65	1	0,023
6,8	1	0,035
6,95	0,978	0,035
7,05	0,978	0,052
7,15	0,978	0,064
7,25	0,933	0,099
7,35	0,867	0,15
7,45	0,867	0,186
7,55	0,844	0,25
7,65	0,822	0,27
7,75	0,8	0,30
7,85	0,778	0,36
7,95	0,756	0,46
8,05	0,756	0,51
8,15	0,733	0,59
8,25	0,733	0,62
8,35	0,711	0,66
<b>8,45*</b>	<b>0,667</b>	<b>(0,68)</b>
8,55	0,622	0,721
8,65	0,556	0,744
8,75	0,489	0,773
8,85	0,467	0,814
8,95	0,422	0,831
9,05	0,333	0,872
9,15	0,267	0,878
9,25	0,222	0,890
9,35	0,222	0,907
9,45	0,156	0,913
9,55	0,133	0,919
9,65	0,133	0,924
9,75	0,067	0,942
9,85	0,044	0,953
9,95	0,044	0,971
10,1	0,022	0,971
10,3	0,022	0,977
10,45	0,022	0,988
10,55	0,022	0,994
10,8	0	0,994
12	0	1

Tablo 11: Klopidoğrele yanıtı tam ve az olan hastaların MPV  $\geq 8,4$  fl olmasına göre dağılımı, (OR:4,2; %95 CI 2,1-8,5)

MPV $\geq 8,4$ fl	Yanıtı az N=45	Yanıtı tam N=172	P değeri
(sayı/%)	30 (%66,6)	55 (%31,9)	<0,001*

MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki bazı hasta gruplarında ayrıca değerlendirildi. AKS ile başvuran hastalarda MPV ile klopidoğrele yanıt arasındaki ilişki anlamlılığını korumaktaydı. Ancak kararlı angina pektoris olanlarda MPV ile klopidoğrel yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (şekil 14).



Şekil 14: AKS ve SAP grupları arasında MPV ile klopidoğrel arasındaki ilişki, AKS: akut koroner sendrom , SAP: kararlı angina pektoris

Tirofiban ve heparinin trombosit fonksiyonlarına ve koagülasyon kaskadına olan etkisi nedeni ile bu ilaçları alanlarda MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Ayrıca PPI ile klopidoğrel yanıtı arasında önceden kanıtlamış veriler ışığında PPI alan ve almayan hastalarda MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki araştırıldı. Tirofiban, heparin ve PPI alan bireylerde almayanlara göre klopidoğrele yanıt azlığı ve MPV arasında anlamlı ilişki saptandı. Tirofiban alan ve almayanlarda MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki tablo 12’de gösterildiği gibidir.



Tablo 12 : Heparin , tirofiban ve PPI alınma göre MPV ve klopidogrel yanıt arasındaki ilişki,

İlaç	Yanıtı tam olanlarda MPV(fl)	Yanıtı az olanlarda MPV(fl)	P değeri
Tirofiban almayan	8,19 ± 0,8	8,53 ± 0,9	0,055
Tirofiban alan	<b>8,1 ± 0,9</b>	<b>8,9 ± 0,6</b>	<b>0,001*</b>
Heparin almayan	8,1 ± 0,9	8,0 ± 1,1	0,5
Heparin alan	<b>8,16 ± 0,8</b>	<b>8,7 ± 0,8</b>	<b>&lt;0,001*</b>
PPI almayan	8,17 ± 0,7	8,47±0,6	0,1
PPI alan	<b>8,18 ± 0,8</b>	<b>8,72 ± 0,9</b>	<b>&lt;0,001*</b>

Koagulasyon kaskadını etkilemesi nedeni ile tirofiban ve heparinin MPV üzerine olan etkisine de bakıldı. Tirofiban ve heparin alanlarda almayanlara göre MPV değeri açısından anlamlı fark saptanmadı.

## 6. Klopidogrel yanıtı ve yükleme dozu arasındaki ilişki

Klopidogrelin yükleme dozu çoğunlukla (%75,6) 300 mg olarak verilmiştir. Yükleme dozunun ya da kronik klopidogrel alımının (ek yükleme yapılmaksızın) klopidogrel yanıt azlığını etkilemediği görülmüştür. Ayrıca yükleme yapılan hastalarda MPV değerinde farklılık saptanmamıştır. Yükleme dozu, MPV ve klopidogrel yanıtı arasındaki ilişki sırasıyla tablo 13 ve tablo 14'de belirtilmiştir.

Tablo 13: Yükleme dozu ile ADP test yanıtı arasındaki ilişki

Yükleme dozu / mg	Yanıtı tam N=72	Yanıtı AZ N=45	P değeri
300 (sayı/%)	128 (%78)	36 (%80)	0,1
600 (sayı/%)	30 (%17)	5 (%11)	
75 (sayı/%)	3 (%1,7)	3 (%6,7)	
Kronik (yükleme yapılmamış) (sayı/%)	11 (%6,4)	1 (%2,2)	

Tablo 14: Yükleme dozu ve MPV arasındaki ilişki , K: kronik klopidogrel alan hasta

MPV	Yükleme dozu /mg				P değeri
	600	300	75	Kronik	
MPV (fl)	8,28 ± 0,8	8,26 ± 1,0	8,48 ± 1,1	7,91 ± 0,7	0,3

## 7. Klopidogrel yanıtı ile kan alınma zamanı arasındaki ilişki

Hastalara ait kanlar ortalama olarak tedavinin 3.5 ( $3,5 \pm 1,2$ ) gününde alınmıştır. İki grup karşılaştırıldığında klopidogrel yanıtı az olanlarda ortalama kan alınma zamanı tam yanıtı olanlara göre daha geçtir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15: Kan alınma zamanları ve klopidogrel yanıtı arasındaki ilişki

Kan alım zamanı	Yanıtı Tam	Yanıtı Az	p değeri
Ortalama gün	3,39 ± 1,1	3,96 ± 1,5	0,038

## 8. Mean Platelet Volume (MPV) :

Klopidogrele yanıt ile MPV arasındaki ilişkiye ek olarak MPV ile hasta özellikleri ve geliş tanıları arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

### 8.1 MPV ile hasta özellikleri arasındaki ilişki:

MPV değeri ile hasta özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. MPV ve hasta özellikleri arasındaki ilişki tablo 16'daki gibidir.

MPV ile yaş, kreatin klirensi, VKI, lipid değerleri arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı (tablo 17).

Tablo 16: MPV ile hasta özellikleri arasındaki ilişki

Özellik		MPV	P değeri
cinsiyet	kadın	8,3 ± 0,7	<b>0,4</b>
	erkek	8,2 ± 0,8	
Diyabetes Mellitus	var	8,2 ± 0,8	<b>0,6</b>
	yok	8,2 ± 0,8	
HgbA1c	< 6,25	8,1 ± 0,8	<b>0,7</b>
	≥6,25	8,2 ±0,9	
Hipertansiyon	Var	8,2 ± 0,9	<b>0,6</b>
	Yok	8,2 ± 0,8	
sigara	var	8,2 ± 0,8	<b>0,8</b>
	yok	8,2 ± 0,8	
ASA	Eski	8,1 ± 0,8	<b>0,3</b>
	yeni	<b>8,2 ± 0,8</b>	

VKI:vücut kitle indeksi; ASA: asetil salisilik asit

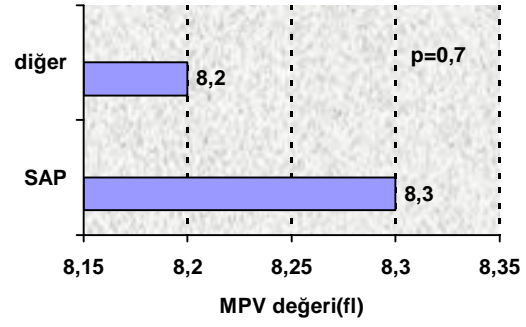
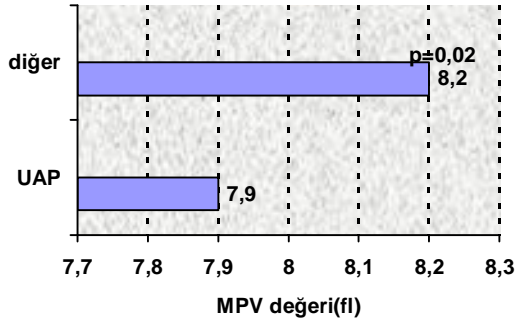
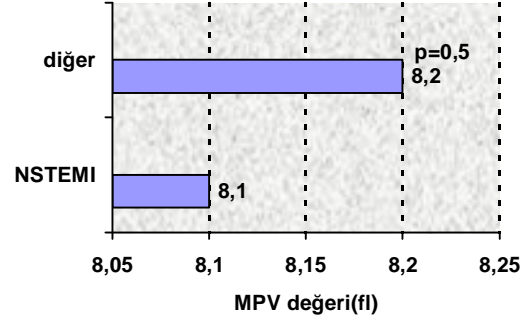
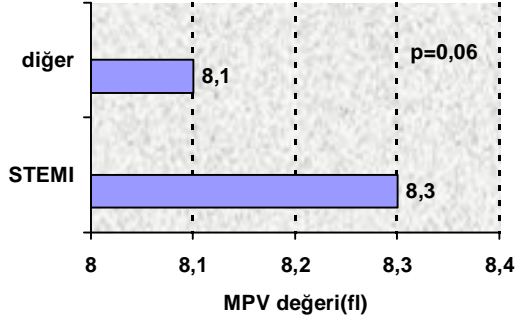
Tablo 17: MPV ile yaş, Kreatin klirensi (kre.kl), VKİ (vücut kitle indexi) ve lipid değerleri arasındaki ilişki r : korelasyon katsayısı,

	MPV	
	r	P değeri
Yaş	-0,13	0,84
VKİ	-0,2	0,76
Kre.Kl	-0,03	0,5
LDL	-0,17	0,8
TG	-0,74	0,2
HDL	0,45	0,5

VKİ:vücut kitle indeksi, TG:trigliserid, Kre. KL : kreatinin klirensi

### 10.8.2 MPV ile geliş tanları arasındaki ilişki :

Çalışma dahilindeki hastaların ortalama trombosit hacimleri (MPV) 8,2 fl olarak bulundu (MPV 6,2fl - 11fl ). Klinik tanılar karşılaştırıldığında ise STEMI ile başvuranlarda MPV 8,3 fl olarak saptandı. KAH ciddiyeti arttıkça MPV değerinde anlamlı olmayan artış gözlemlendi. Kararsız angina pektoris (UAP) ile başvuranlarda MPV diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda daha düşüktü. Klinik tanıları ve MPV arasındaki ilişki şekil 15’de gösterildiği gibidir.



Şekil 15 : MPV ile klinik tanıları arasındaki ilişki, STEMI: ST yükselmeli Myokard infarktüsü, NSTEMI: ST yükselmez myokard infarktüsü, UAP:kararsız angina pektoris, SAP:Karalı angina pektoris

STEMI ile başvuran ve trombolitik alan hastalarda rekanalize olmayanlarda MPV'ün daha yüksek olduğu gözlemlense de bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (MPV rekanalize olmayanlarda 8,6 fl, rekanalize olanlarda ise 8,3 fl; p=0,3). Trombosit sayısı açısından bakıldığında ise benzer sonuçlar saptandı. Ayrıca rekanalize olan ve olmayan hastalar klopidoğrele yanıtına göre karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmadı. KAG'de trombüs saptanması ya da saptanmaması açısından ya da instent darlık açısından MPV değerleri arasında fark saptanmadı (ortalama MPV her ikisinde 8,1 fl ).

## F.TARTIŞMA

Akut koroner sendrom ve diğler aterotrombotik olaylarda antitrombositer tedavi önemlidir. Girişimsel işlem çağında antitrombositer tedavinin önemi daha da artmıştır. Antitrombositer tedaviye rağmen aterotrombotik olaylar tekrarlayabilmektedir. Antitrombositer tedaviye yanıt azlığı olarak belirtilen bu durum istenmeyen klinik sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle antitrombositer ilaçlara karşı yanıtızlığı öngördürebilecek pratik, maliyeti az ve kolay ulaşılabilir parametrelere ihtiyaç vardır. Yapılan bu çalışmada MPV ile klopidogrel yanıt azlığı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi. Daha önce akut koroner sendromlarda MPV ile klopidogrel yanıtı arasındaki ilişkiyi belirten bir araştıma bulunmamıştır ve bu açıdan yapmış olduğumuz çalışma bir ilki oluşturmaktadır.

Akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI ya da UAP) ya da SAP nedeni ile koroner stent uygulaması yapılan 217 hasta çalışmaya alındı. Klopidogrel yanıtı az olan hasta sayısı 45 (%20,7) olarak bulundu. Bu oran daha önceki verilerde belirtilen bir metaanaliz ile uyumluydu; metaanalizde klopidogrel yanıtı az olan hastaların oranı %21 olarak belirtilmişti (69). Yaptığımız çalışma sonucunda ortalama MPV, klopidogrel yanıtı az olanlarda 8,6 fl ve yanıtı tam olanlarda 8,1 fl olarak saptandı. Bu iki MPV değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). MPV için sınır değeri 8,4 fl olarak (Sensitivite %66 ve spesifite %68; Negatif prediktif değeri %88,6 ve pozitif prediktif değeri %64) bulundu.  $MPV \geq 8,4$  fl olan hastalar klopidogrel yanıtı açısından karşılaştırıldı. Anlamlı oranda klopidogrel yanıtı az olan hastaların MPV'ü sınır değeri ve üzerinde (OR: 4,2; %95 CI 2,1-8,5;  $p < 0,001$ ) bulundu. Daha önce yapılan bir araştırmada erken dönem stent trombozlarında bazal trombosit aktivitesi ile rezidü trombosit aktivasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. 108 hastanın alındığı bu çalışmada erken dönem stent trombozları ile kontrol grubu karşılaştırılmış (36 stent trombozu ve 72 kontrol) ve antitrombositer tedaviye yanıtı değerlendirilmede VerifyNow yöntemi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda bazal trombosit aktivitesi (MPV veya geniş trombosit oranı) ile P2Y12 reaksiyon ünitesi (PRU) arasındaki korelasyon anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,0004$ ). Klopidogrel karşı yanıtı iyi olanlarda MPV değerinin anlamlı oranda daha düşük olduğu belirtilmiştir ( $p = 0,0004$ ) (159).

Koroner stent uygulanan hastaların yanı sıra akut koroner sendromda da antitrombositer tedavi önemlidir ve akut koroner sendromlarda klopidogrel yanıt azlığı daha fazladır. PKG uygulanan 72 hastayı içeren bir çalışmada ortalama trombosit agregasyon inhibisyonu sınıf 2 ve 3 kararsız anginası olanlarda daha düşük bulunmuştur (%19 vs. %32,  $p = 0,004$ ). Çok değişkenli analizlerde de daha yüksek angina sınıfının düşük trombosit agregasyon inhibisyonunu predikte

edebileceği belirtilmiştir (72). Klopidoğrele karşı azalmış yanıtın büyük çoğunluğunu akut koroner sendrom ile başvuran hastaların (%91,1) oluşturduğu saptandı ( $p=0,01$ ). Bu durum AKS'da trombosit aktivasyonunun ve heterojenitesinin daha fazla artması ile ilişkilidir. Trombosit aktivasyonu ve heterojenitesindeki artış MPV değerinde artma ile birlikte. Toplamda 2809 hastayı içeren 16 çalışmanın metaanalizinde AMI olan hastalarda AMI olmayanlara göre MPV anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (ortalama fark 0,9 fl, %95 CI 0,67-1,16;  $p<0,001$ ) (156). Çalışmamızda STEMI ile başvuran hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MPV daha yüksek bulundu. Ayrıca AKS ile başvuran hastalarda MPV ile klopidoğrel yanıtı arasındaki ilişki de anlamlılığını korumaktaydı (yanıtı az olanlarda MPV 8,7 fl; yanıtı tam olanlarda MPV 8,1 fl;  $p<0,001$ ). SAP ile başvuran hastalarda ise MPV ile klopidoğrel yanıtı arasında ilişki saptanmadı. Sonuç olarak koroner arter hastalığının ciddiyeti arttıkça klopidoğrele olan yanıt azalmakta ve MPV değeri artmaktadır. Yaptığımız çalışma özellikle akut koroner sendromla başvuran hastalarda artmış MPV değerinin klopidoğrel yanıt azlığı açısından ön gördürücü olabileceğini gösterdi.

#### **Hasta özellikleri ve klopidoğrele yanıt arasındaki ilişki:**

Klopidoğrele yanıtı az ve tam olan hasta gruplarında demografik veriler açısından anlamlı fark saptanmadı. Önceki yayınlarda VKİ, diyabetes mellitus gibi faktörlerle klopidoğrel yanıtı azlığı arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmişti. Koroner anjioplasti uygulanan ve VKİ  $\geq 25$  ya da  $< 25$  olan hasta gruplarında klopidoğrel yanıtı azlığının değerlendirildiği bir araştırmada artmış VKİ suboptimal trombosit yanıtının bağımsız bir prediktörü olarak belirtilmiştir (72). Araştırmamızda hastalar VKİ'ne göre gruplandırılmamış ve çalışma dahilindeki hastaların ortalama VKİ  $\geq 25$  saptanmıştır. Klopidoğrel yanıtı az ve tam olanlarda ortalama VKİ değeri açısından fark bulunmamıştır. Sonuçta klopidoğrel tedavisi standart dozlarda uygulanmaktadır ve hastaların vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapılmamaktadır. VKİ  $\geq 25$  olanlarda doz artımına ait yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Diyabetes mellitus için daha önceki araştırmalardan farklı sonuçlar bulundu. Geisler ve ark. diyabetik olmayanlara göre daha az trombosit yanıtı olduğunu göstermiştir ( $p=0,01$ ) (96). Bu çalışmadaki diyabetik hasta sayısı, araştırmamızdaki diyabetik hasta sayısından daha fazladır (161'e karşı 60 hasta). Ayrıca kan şekeri regülasyonu ile klopidoğrele azalmış yanıt arasında daha önce net bir ilişki belirtilmemiştir ve bu hastalarda HgbA1c düzeyinin sınırı '7' olarak alınmıştır. Yaptığımız araştırmada diğerlerinden farklı olarak HgbA1c  $\geq 6,5$  olanlar ile HgbA1c  $< 6,5$  olanlarda klopidoğrel yanıtı karşılaştırıldı. Sonuçta HgbA1c  $\geq 6,5$  olanlarda

istatistiksel olarak klopidogrele daha az yanıt saptandı (%38,2 vs %12,5; p=0,03). Sonuçta diyabet ile net bir ilişki saptanmamasına karşın diyabet regülasyonu ile aralarında anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi.

Trombosit sayısı açısından bakıldığında ise daha önceki araştırmalardan farklı olarak azalmış yanıtı olanlarda trombosit sayısı anlamlı oranda daha fazla bulundu (266 000 vs. 226 000; p=<0,001). Stent uygulanan ve stabil olan hasta gruplarını içeren araştırmalarda azalmış yanıt ile trombosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (159,160). Bu araştırmada farklı olarak akut koroner sendromu olan hastalar çoğunlukta idi. Klopidogrele yanıtı az olan hastaların da çoğunu akut koroner sendrom tanısı olanlar oluşturuyordu.

Klopidogrele yanıtı az olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek CRP düzeyi saptandı. Kyung Woo ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada koroner anjiyografi sonrası PKG uygulanan hastalarda VeriyfNow tekniği kullanılarak klopidogrel yanıtının klinik prediktörelere bakılmıştır. hs-CRP düzeyleri klopidogrel tedavisi sonrası yüksek trombosit reaktivitesi olanlarda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (4,2 ± 12,1 mg/L vs. 6,6 ± 20,5 mg/L; p=0,02) (160). Aynı çalışmada hs-CRP düzeyi hastaların geliş tanılarının ciddiyeti arttıkça anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (kararlı anginada 3,8 ± 12,1 mg/L, kararsız anginada 5,3 ± 16,7 mg/L, AMI'da ise 14,2 ± 28,6 mg/L; p<0,001). Sonuç olarak yoğun inflamasyon daha fazla inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasına ve bu da agregasyonun artmasına neden olmaktadır.

Sigara ile klopidogrele azalmış yanıt arasındaki ilişki hakkında farklı yayınlar mevcuttur ancak çoğunluk sigarının klopidogrele yanıtı arttırdığı belirtilmektedir. Matetzky ve ark. sigara içenlerin klopidogrele daha yanıtısal olduğunu göstermiştir (91). Yine Gremmel ve ark.'nın (92) yaptığı bir araştırmada sigara içiminin klopidogrel etkinliğini artırma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum nikotin ve aromatik hidrokarbonların karaciğer p450 enzim sistemini aktiflenmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (91). Yaptığımız araştırma bu sonuçlar ile tutarlı olarak, sigara içenlerde klopidogrele yanıtın daha fazla olduğunu saptadık ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi (%69,7 vs %53,3; p=0,03).

MPV bazı parametrelerden etkilenmektedir. Diyabetiklerde, obezitesi olanlarda, düşük klirens vb. durumlarda düzeyinin artabildiği bazı yayınlarda belirtilmiştir. Yaptığımız bu araştırmada ise MPV değerinin demografik verilerden etkilenmediği görüldü.



### **Klopidogrele yanıt ve kullanılan ilaçlar arasındaki ilişki:**

Hastaların büyük çoğunluğu ASA, b-bloker, ACE inh/ARB, statin ve heparin tedavileri almaktaydı. Daha önce yapılan küçük çalışmalarda ARB/ACE inh. ve b-bloker alımı ile klopidogrele yanıtın azalmasına ait veriler olsa da bunlar küçük kapsamlı verilerdi ve klinik uygulamayı çok fazla etkilememişti.. Yaptığımız bu çalışmada ACE inh/ARB, b-bloker, KKB, ASA ya da diğer NSAİ ilaçlar ile klopidogrele yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Steroid, SSRI ve antikoagulanları kullanan hastalarda hasta sayısının oldukça az olması nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Günlük pratikte daha çok üzerinde durulan PPI ve statin tedavilerine bakıldığında ise aralarında bir ilişki bulunmadı. Özellikle CYP3A4 enzimini etkileyen atorvastatin ile yapılmış çalışmaların bir kısmında klopidogrele karşı azalmış yanıt ile ilişkisi gösterilmiştir (101). Ancak klopidogrele yanıtı azalttığına dair kesinleşmiş yayınlar bulunmamaktadır ve ilaç değişimi önerilmemektedir (103). Yaptığımız araştırma sonucunda statin alımı ile azalmış yanıt arasında ilişki bulunmadı. Çalışma kapsamındaki hastalarda büyük oranda atorvastatin, daha az oranda ise rosuvastatin kullanıldı. Diğer statinler ise kullanılmadı.

PPI ve klopidogrel aktivitesi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle CYP2C19 enzimini inhibe eden proton pompa inhibitörlerinin klopidogrel aktivitesini diğerlerine göre daha fazla azalttığı gösterilmiştir (105, 106, 107). CYP2C19 enzimini en az etkileyen pantoprozol ve bazı kaynaklarda da esmoprozolün klopidogrele yanıtı etkilemediği, diğer PPI'lerine göre daha güvenli olabileceği belirtilmiştir (106). Yaptığımız araştırma sonucu PPI alımı ile klopidogrel yanıtı arasında ilişki saptanmadı. Klopidogrele yanıtı az olan hastalarda PPI alımı fazla olmasına rağmen PPI alan ve almayanlarda klopidogrele yanıtı az olan hasta sayısı benzer oranlarda bulundu. Araştırmamız dahilinde pantoprozol ve esmoprozolün daha çok kullanıldığı gözlemlendi. Bundan dolayı PPI alımının klopidogrele yanıtı etkilemediği düşünüldü. Bu pantoprozol ve esmoprozolün güvenle kullanılmasını destekler bir sonuç oluşturmuştur.

Antiagreganların koagulasyon kaskatına etkisi düşünüldüğünde klopidogrel yanıtı üzerine olan etkileri araştırıldı ancak aralarında fark saptanmadı. Tirofiban ve heparinin MPV ya da klopidogrele yanıtı etkilediğine ait anlamlı veri bulunmadı. Ancak tirofiban ve heparin alan hastalarda almayanlara göre klopidogrele az yanıt ile MPV arasında anlamlı ilişkinin devam ettiği, ayrıca PPI alan hasta grubunda da MPV ile klopidogrel yanıtı arasındaki ilişkinin anlamlılığını koruduğu gözlemlendi. Aslında bu durumun ilaç etkisinden ziyade tirofiban, heparin ve PPI'nin akut koroner sendrom hastalarında daha fazla kullanılmasına ve daha öncede belirtildiği gibi akut koroner sendrom ile başvuranlarda klopidogrele azalmış yanıt ile MPV arasında anlamlı

ilişki saptanmasına bağlı olduğu düşünöldü. Sonuçta tirofiban ya da heparin alan hastalarda MPV ile azalmış yanıt arasındaki anlamlı ilişki, akut koroner sendromda MPV ile azalmış yanıt arasındaki anlamlı ilişkiyi güçlendirmiştir.

#### **Çalışmanın kısıtlılığı :**

KAG'de visual trombüs olmasının klopidogrele yanıtı etkilediği düşünölerek KAG'de trombüs olup olmamasına göre analiz yapıldı, ancak klopidogrele yanıt ile KAG'deki trombüs varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çünkü bu değerlendirme oldukça heterojen gruba içermekteydi ve KAG'de trombüs yükü genel bir tanım olarak belirtilmişti. Sonuçta hastaların trombüs yükü açısından sınıflandırılması halinde daha farklı sonuçlar elde edilebilirdi. Bir diğer taraftan KAG'de trombüs olan hastaların çoğuna eş zamanlı tirofiban verilmiş olması da klopidogrele karşı olan yanıtı etkileyebilir. Bu çalışmada klopidogrel kullanımı ile ilgili genel bir havuz bulunmaktaydı. Hastalar endikasyonları dahilinde klopidogrel tedavisi aldı ve klopidogrel tedavisi alan hastalar değerlendirme kapsamındaydı. Birincil amaç klopidogrel yanıtı ve MPV arasındaki ilişkili olması nedeni ile ek kontrol grubu bu çalışmada oluşturulmadı. Çalışma kapsamında instent darlık ya da stent okluzyonun olan hastaları birbir karşılatıracak stent açıklığı olan hasta grubu bulunmamaktaydı. Bu nedenle instent darlıklar genel hasta popölasyonu ile karşılaştırıldı ve klopidogrele yanıt ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sonuç olarak klopidogrel yanıtı ile KAG'de trombüs yükü ya da instent darlık ile arasındaki ilişkili daha kapsamlı randomize çalışmaların yapılması ile değerlendirilebilir. Bu nokta bizim çalışmamızdaki kısıtlılıklardan birini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda trombosit fonksiyon testi referans aralığı belirlemek için kontrol grubu yoktur. Test sonuçları ırklar arasında farklılık gösterebilir, her merkezin kendi referans aralığını belirlemesi daha doğru sonuçlar verecektir.

## G. SONUÇ

Aterotrombozun engellenmesinde antitrombositer tedavi ana tedavi prensibini oluşturur. Antitrombositer ilaçlara olan yanıt azlığı, tekrarlayan aterotrombotik olaylara neden olmaktadır. Günümüzde önemli sorun haline gelen klopidogrel yanıt azlığı için ön gördürücü parametrelere ihtiyaç vardır. Yaptığımız çalışmada MPV değerinin klopidogrel yanıt azlığı için ön gördürücü olabileceğini gösterdik. Klopidogrel yanıtı az olanlarda MPV değeri, yanıtı tam olanlara göre anlamlı oranda yüksek bulundu (8,6 fl'ye karşı 8.1 fl;  $p<0,001$ ). Özellikle AKS ile başvuran hastalarda MPV ile klopidogrel yanıt azlığı arasındaki ilişki anlamlılığını korumaktaydı. Öngördürlük açısından sınır değer 8.4 fl olarak bulundu.  $MPV \geq 8,4$  fl olan hastalar klopidogrel yanıtı az olan grupta anlamlı oranda daha fazlaydı (OR 4,2; % 95 CI 0,57 – 0,72;  $p<0,001$ ). Bu değer için spesifisite %68, sensitivite ise %66 ve negatif prediktif değeri %88, pozitif prediktif değeri ise % 66,7 olarak bulundu. Yapmış olduğumuz çalışma, özellikle AKS'da, MPV ile klopidogrel yanıt azlığı arasındaki ilişkiyi göstermesi ve sınır değer belirtmesi bakımından bir ilki oluşturmaktadır. Ayrıca AKS ile başvuran hastalarda klopidogrel yanıtı azlık daha fazla gözlendi. Sonuçta klopidogrel yanıt azlığının fazla olduğu AKS hastalarında MPV, klopidogrel yanıt için ön gördürücü parametre olarak kullanılabilir. Klopidogrel tedavisine yanıt azlığının daha önceden belirlenmesi de tedavinin ve tedavi dozlarının şekillenmesinde yol gösterici olacaktır.

Son yıllarda antitrombositer etkinliği daha fazla olduğu düşünülen prasugrel, tikagrelor gibi ilaçlar geliştirilmiştir. Klopidogrel ile yapılmış kontrollü çalışmalarda bu ilaçların etkinlikleri gösterilmiştir. Ancak bu ilaçlar henüz yaygın olarak rutin kullanıma girmemiştir. Klopidogrel halen rutinde en sık kullanılan ve en etkin antitrombositer ilaç olma özelliğini korumaktadır. Hastalarda optimum antitrombositer etkinlik ve minimum yan etkinin gözlenmesi için en uygun antitrombositer ilacın seçilmesinde MPV klopidogrel yanıt azlığını ön gördürmede faydalı olacaktır. Klopidogrel yanıtın az olduğu hastalarda klopidogrel dozunun 150 mg/gün'e çıkılması ya da prasugrel gibi ilaçların verilmesi alternatif olabilir.

Antitrombositer tedavinin şekillenmesinde MPV değeri baz alınarak yeni jenerasyon ilaçları ve klopidogrel karşılaştıran çalışmalar yapılabilir.

## H. KAYNAKÇA

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al (eds): Global Burden of Disease and Risk Factors, Oxford, England, Oxford University Press and Washington, DC. The World Bank 2006.
2. Joseph G. Murphy, Margaret A. Lloyd: Mayo Clinic Cardiology concise text book, third edition, 2007, section VII. p 688.-710, Mayo Clinic Scientific Press.
3. Kauhansky K: The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin Invest* 2005, 115: 3339
4. Mendolicchio GL, Ruggeri ZM: New Perspectives on von Willibrand Factor in function and hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol* 2005, 42:5
5. Furie B, Frue BC: Thrombus formation in vivo . *J Clin Invest* 2005, 115:3335
6. Jurk K, Kehrel BE: Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb Haemost* 2005, 31: 381,
7. Yu Y, Cheng Y, Fan J, et al. Differential impact of prostoglandin H synthase 1 knockdown on platelets and parturition. *J Clin Invest* 2005, 115; 986
8. Braunwald E, Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes DP, Braunwald's Heart disease textbook, 2008, Chapter 82; 2049-2053.
9. Kitchens CS; The Contact System. *Arch Pathol Lab Med.* 2002, 126; 1382
10. Mosesson MW: Fibrinogen structure and fibrin clot assembly. *Semin Thromb Haemost* 1998 24; 169,
11. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V .Basic Pathology textbook, 2000, 6th edition. part 4.p 65-71, W.B Saunders Company
12. Antithrombotic 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
13. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330; 1287
14. Wallentin LC and the RISC group. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: Long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1587
15. Joseph G. Murphy, Margaret A. Lloyd: Mayo Clinic Cardiology concise text book, third edition, 2007. Chap 10 p.1284, Mayo Clinic Scientific Press.

16. 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
17. 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
18. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 175
19. Steinhubl SR, et al. Ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events: data from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) trial. *Circulation* 2001; 103: 1043-1409
20. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart*, 2005, 6th edition, Chapter 9, Antithrombotic Agents, p. 275-310. Elsevier Inc.
21. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic - drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665.
22. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084.
23. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Double-blind 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.
24. Dangas G, Mehran R, Abizaid AS, et al. Combination therapy with aspirin plus clopidogrel versus aspirin plus ticlopidine for prevention of subacute thrombosis after successful native coronary stenting. *Am J Cardiol* 2001; 87:470.
25. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:9.
26. Bhatt DL, Bertrand Me, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:9
27. Joseph G. Murphy, Margaret A. Lyod : *Mayo Clinic Cardiology concise text book*, 2007, third edition, chapter 110, p. 1283-1290. Mayo Clinic Scientific Pres.

28. 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
29. 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
30. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 106:1622
31. Anderson J, Adams C, Antman E et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/nonST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 Guidelines for the management of patients with unstable angina/nonST elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency physicians, American College of Physicians, Society for Academic emergency Medicine, Society For Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1.
32. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-580
33. Bhatt DL, Topol EJ. Does Creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Periprocedural cardiac enzyme elevation predicts adverse outcomes. *Circulation* 2005;112:906-915
34. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, et al. For the PRAGUE-8 Trial Investigators. Clopidogrel pretreatment in stable angina: for all patients >6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicenter trial PRAGUE -8. *Eur Heart J.* 2008;29: 1495-1503
35. 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.
36. Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of Percutaneous Coronary Intervention – Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent events (PCI-CURE) study: A US perspective. *Circulation* 2002; 106:2284

37. Topol EJ, Moliterno, Herrmann HC et al . for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet GpIIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2001; 344:1888
38. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: arandomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:288-2411
39. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. Opitimal timing for the initiation of pretreatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:939
40. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. 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.
41. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARYMDA-2 (Antiplatelet therapy for reduction of mtocardial damage during angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111:2099-2106
42. Triocco P, Harrington RA. Letters regarding article by Patti et al.’’ Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARYMDA-2 (Antiplatelet therapy for reduction of mtocardial damage during angioplasty) study’’ *Circulation* 2005;112:e282
43. Wolfram R, Torguson RL, Hassani S-E, et al. Clopidogrel loading dose (300 mg versus 600 mg) strategies for patients with stable angina pectoris subjected to percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006; 97:984-989
44. Lotrionte M, Biondi –Zoccai GGL, Agostoni P, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007;100:1199-1206
45. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati a et al. Inflence of treatment duration with a 600 mg loading dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Cardiol* 2004.;44:2133-2136
46. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300 mg, 600 mg and 900 mg loading doses of clopidogrel. Results of ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antitrombotic Regimen : Choose

- Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. 2005; 112: 2946-2950
47. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, *Circulation* 113:2863,2006.
  48. 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
  49. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006, 354:1706
  50. Boden WE, Flather MD, Bhatt DL, Role of Dual antiplatelet therapy in symptomatic patients with established vascular disease: putting the CHARISMA trial into Therapeutic Perspective. *cardiovasc Drugs Ther* (2010)24: 207-216
  51. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al..Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005, 366:1607-21.
  52. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation .*N Engl. J Medicine* 2005a, 352: 1179-89
  53. Tran H, Mehta S, Eikelboom JW, et al. Clinical update on the therapeutic use of clopidogrel: treatment of acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Vaskuler Health and Risk Management* 2006; 2(4) 379-387
  54. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005b, 294:1224-32.
  55. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading dose on platelet function: Magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation . *Am Heart J.* 2007; 153:66-69
  56. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-2015
  57. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous intervention for ST –elevation myocardial infarction (TRITON TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:723-731



58. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines For the Management of Patients With ST-elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 AHA/ACC Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009, p; 120: 2271-2306
59. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl Med J.* 2009; 361:1045-1057
60. Angiollo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, et al. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol.* 2009;103:40A-51A
61. 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
62. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl. J Med.* 2009;361:2318-2329
63. Maintenance of Platelet Inhibition with Cangrelor (Bridge). This study is currently recruiting participants. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov).
64. 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
65. Cairns JA, Eikelboom J. Clopidogrel resistance: more grist for the mill. *J Am Cardiol.* 2008;51:1935
66. Sharma RK, Reddy HK, Singh VN, Sharma R, Voelker DJ, Bhatt G. Aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness in patients with coronary artery stenting. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009;5:965-972
67. Gasparayan 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
68. 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
69. 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
70. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1157-1164
71. 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
72. 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
73. Simon T, Verstuyft C, Mary –Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl. J Med.* 2009; 360 849:363-375
74. Suh JW, Koo BK, Zhang SY, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ.* 2006; 174 (12): 1715-1722
75. Lepantalo A, Virtanen KS, Heikkila J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur.Heart J* 2004; 25(6): 476-83
76. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll. Cardiol.* 2007; 50(16):1541-1547.
77. Hamann GF, Weimar C, Glahn J, et al. Adherence to secondary stroke prevention strategies—results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:282
78. Serebrunay V, Cherala G, Williams C, et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: role of compliance in the assessment of ‘resistance’. *Am Heart J* 2009; 158.925
79. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in undergoing coronary stenting. *J Am Coll. Cardiol.* 2005; 45:1392
80. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:631

81. Lordkipanidze M, Pharand C, Nguyen TA, et al. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *Eur Heart J* 2008;29:2877
82. Umemura K, Furuta T, Kondo K, et al. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2008;6 :1439
83. Blaisdell J, Mohrenweiser H, Jackson J et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19. *Pharmacogenetics*.2002; 12(9) 703-711
84. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360(4): 354-362
85. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON TIMI 38 trial. Subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9621): 1353-1363
86. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of periprocedural platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:1742
87. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome p-450 CYP2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1925
88. Fontana P, Dupont A, Gandrielle S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003;110: pp989-995
89. Fontana P, Gaussem P, Aiach M, Fiessinger JN, Emmerich J, Reny JL. P2Y12 haplotype is associated with peripheral artery disease: a case control study. *Circulation* 2003;110 pp. 2791-2793
90. 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
91. 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

92. 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
93. 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
94. Lerkevang Grove E, Hvas AM, Dalby Kristensen S. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2009;101:151
95. 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
96. 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
97. Ferreira IA, Mocking AIM, Fejge MAH, Gorter G, van Haften TW, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:417-422
98. 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
99. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* .2007;50:291
100. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hoop AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107(1):32-7
101. 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(11):1335-8
102. Muller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg J, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2003; 108(18) 2195-7
103. Trenk D, Hochholzer W, Frundi D, et al. Impact of Cytocrome p-450 3A4 – metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600 mg loading dose clopidogrel and on

- clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2008; 99:174
104. Gillard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomised, double-blind OCLA( Omeprazole Clopidogrel Aspirin ) study . *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:256
  105. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and pasugrel with or without a proton pump inhibitor: a analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:939
  106. Siller- Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148
  107. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150 mg clopidogrel maintenance dose the PACA ( Proton –Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomised study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1149
  108. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton-pump inhibitors following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009; 301:937
  109. Siller –Matula JM, Lang I, Chrsit G, Jilma B. Calcium –channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1557
  110. 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
  111. 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
  112. Gurbel PA: The relationship of platelet reactivity to the occurrence of post-stenting ischemic events: emergence of a new cardiovascular risk factor. *Rev Cardiovasc Med.*2006;7:S20-S28
  113. Geisler T, Gawaz M: Variable response to Clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:196-202
  114. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Panizza R, Moschi G, Gori AM, Abbate R, Anonucci D. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2312-2317

115. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High-posttreatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non ST-elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2007; 97:282-7
116. Schafer A, Bonz AW, Eigenthaler, et al. Late Thrombosis of a drug eluting stent during combined anti-platelet therapy in a clopidogrel nonresponsive diabetic patients: shall we routinely test platelet function?. *Thromb Haemost* 2007; 97: 862-5,
117. Schor K, Weber AA, Hohlfeld T. Clopidogrel 'resistance' *Thromb Haemost* 2004; 92: 229-31
118. Valles J, Santos MT, Fuset MP, et al. Partial inhibition of platelet thromboxane A2 synthesis by aspirin is associated with myonecrosis in patients with ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99: 19-25
119. Weber AA, Adamzik M, Hagen S, et al. Methods to evaluate the pharmacology of oral antiplatelet drugs. *Herz* 2008; 33: 287-296
120. Mani H, Linnemann B, Luxembourg B, et al. Response to aspirin and clopidogrel monitored with different platelet function methods. *Platelets* 2006;17:303-10
121. Geiger J, Teichman L, Grossman R, et al. Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods. *Clin Chem* 2005;51:957-65
122. Weerakkody GJ, Brandt JT, Payne CD, et al. Clopidogrel poor responders: an objective definition based on Bayesian classification. *Platelets* 2007;18:428-35
123. Weber AA, Hohlfeld T, Schrör K. cAMP is an important Messenger for ADP-induced platelet aggregation. *Platelets* 1999;10:238-41
124. Grossman R, Sokolava O, Schnurr A, et al. Variable extent of clopidogrel responsiveness in patients after coronary stenting. *Thromb Haemost* 2004;92:1201-6
125. Dropinski J, Jaikela B, Sanak M, et al. The additive antiplatelet action of clopidogrel in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *Thromb Haemost* 2007;98:201-9
126. Aleil B, Meyer N, Cazenave JP, et al. High stability of blood samples for cytometric analysis of VASP phosphorylation to measure the clopidogrel responsiveness in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2005; 94:886-7
127. Malinin A, Pkov A, Spergling M, Defranco A, Schwartz K, Schwartz D, Mahmud E, Atar D, Serebruany V. Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12 rapid analyzer: The VERIfy Thrombosis risk ASsessment (VERITAS) study. *Thrombosis Research* 2007 119, 277-284

128. Bouman HJ, Parlak E, Van Werkum JW, Breet NJ, ten Cate H, Hackeng CM, Ten Berg JM, Taubert D. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 482-8.
129. Grove E.L, Hvas A.M, Mortensen S.B, Larsen S.B, Kristensen S.D. Effects of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011; 9: 185-191
130. Beckerath N von, Pogatsa –Murray g, Wiczorek A, et al. Correlation of a new point – of-care test with conventional optical aggregometry for the assessment of clopidogrel responsiveness . *Thromb Haemost* 2006; 95:910-1
131. Kobzar G, Mardla V, Ratsep I, et al. Platelet activity before and after coronary artery bypass grafting. *Platelets* 2006, 17:289-91
132. Angiolillo DJ, Fernandez –Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007 ;49 : 1505-1516
133. Hochholzer W, Trenk W, Frundi D, et al. Whole blood aggregometry for evaluation of the antiplatelet effects of clopidogrel . *Thromb Res.* 2007;119:285-91
134. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehilli J, Schöming A, Kastrati A, Beckerath N. Assessment of ADP –Induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment . *Thromb Haemost* 2008; 99: 121-126
135. Toth O, Calatzis A, Penz S, et al. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood . *Thromb Haemost* 2006; 96: 781-788
136. Cardinal DC, Flower RJ, The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods* 1980;3:135-158
137. Frojmovic MM, Milton JG. Human platelet size, shape, and related functions in health and disease. *Physiol Rev.* 1982, 62:185-261
138. van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10:109-23.
139. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: Laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev* 1993; 7: 104.
140. Corash L. Platelet sizing: techniques, biological significance and clinical applications. *Curr Top Hematol* 1983: 4:99

141. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, Physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-61.
142. Thompson CB, Jakubowski JA, Quin PG, Deykin D, Valeri Cr. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 205-13.
143. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxane B<sub>2</sub> production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983; 32: 443-60.
144. Dastjerdi MS, Emani T, Najafian A, Amini M. Mean platelet measurement, EDTA or citrate? *Hematology* 2006; 11: 317-9.
145. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 449-51
146. Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 456-9
147. Damodar S, Ganesh KV, Murthy S. Mean platelet volume does not predict risk of myocardial infarction or coronary artery disease in Indian patients. *Platelets* 2008; 19: 80-1
148. Kristensen SD, Bath PM, Martin JF. Differences in bleeding time, aspirin sensitivity and adrenaline between acute myocardial infarction and unstable angina. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 19-23
149. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1079-84
150. Pizzuli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable compared to stable angina or noncardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998; 19: 80-4
151. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1049-11.
152. Huvzek Z, Kochman J, Filipiak KJ et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 284-90
153. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, Bucknall CA, Jewitt DE. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 361-7.
154. Yang A, Pizzuli L, Lüderitz B. Mean platelet volume as a marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb Res* 2006; 117: 371-7.



155. Guthinkonda S, Alviar CL, Vaduganathan M et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 743-9.
156. S.G. Chu, R.C Becker , P.B Berger, D.L. Bhatt, J .W Eikelboom , B. Konkle, E:R Mohler, M.P Reilly and J.S Berger. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systemic review and meta-analysis *J Thoromb Haemost* 2010 ;8 .148-56
157. Erhart S, Beer JH, Reinhart WH. Influence of aspirin on platelet count and volume in humans . *Acta Haematol.* 1999; 101(3):140-144
158. Aksu H, Ozer O, Unal H, et al. Signiface of mean platelet volume on prognosis of patients with and without aspirin resistnace in settings of non ST segment elevated acute coronary synderomes. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009 Aug 27m
159. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case control study . *Thromb Res.* 2009 Sep. 26
160. Woo K, Joo J, Jeon KH, Kang SH, Yang HM, Cho HJ, Lee HY, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Park YB, Kim HS. Clinical predictors of high posttreatment platelet reactivity to clopidogrel in Koreans. *Cardiovascular Therapeutics* 00 (2010) 1-7.