

ANTİTROMBOSİTER TEDAVİ

Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

Trombositlerin doku bütünlüğü bozulduğunda aşırı kanamayı engelleyici, organizmayı koruyucu rolleri yanında, trombotik olaylarda ve özellikle arteriyel trombozda yaşamı tehlikeye sokabilecek rolleri vardır. Antitrombositer tedaviler özellikle aspirin, trombotik olayların engellenmesinde etkinliği kanıtlanmış ve uzun yıllardır kullanılmakta olan bir ilaçtır. Belli bir yaşın üstünde hemen herkes “kalbim için günde bir aspirin alıyorum” söylemini kullanır ki, bu tedavi yönteminin halka nasıl mal olduğunu göstermektedir. Bu söylemin doğru ve yanlış yanları vardır. Metin içinde bu konulara değinilecektir. Bu yazımızda temel olarak günlük pratiğimize girmiş antitrombositer tedavi yöntemleri, kısa farmakolojik özellikleri, arteriyel trombotik olayların akut tedavisinde, birincil ve ikincil korumadaki yerleri kısaca incelenecektir.

Trombositlerin hemostazdaki rolleri

Damar endoteli bütünlüğünün bozulduğu durumlarda ilk hemostatik yanıt damar kasılmasıdır. Kısa süreli bu kasılmayı izleyen dönemde, trombositlerin ve sonrasında pıhtılaşma sisteminin devreye girmesi gerekir. Endotel altı dokudaki kolajen ve endotel hücrelerinden salınan von Willebrand Faktör (vWF) kan ve trombositlerle temasa geçmekte, trombositler vWF aracılığı ile kolajene yapışarak hasarlanmış bölgeyi ince bir trombosit tabakası ile kaplamaktadırlar (*trombositlerin yapışma işlevi*). Trombosit tabakası hem trombositlerin kolaylıkla bu bölgeye agregre olmasına hem de pıhtılaşmanın uyarılmasına katkıda bulunmaktadır. Yapışan trombositler aktive olarak şekil değiştirmekte, sitoplazmik çıkıntılar (podosit) oluşturmakta ve granüllerinde var olan biyolojik aminleri ortama salmaktadırlar (*trombositlerin salınım işlevi*). Adenozin difosfat (ADP), epinefrin, tromboxan A₂ (Tx A₂) gibi moleküller diğer trombositleri aktive ederek, yüzeylerindeki reseptörler aracılığı (glikoprotein-GP IIb/IIIa) ve fibrinojen ile birlikte agregasyonu kolaylaştırmaktadırlar (trombositlerin agregasyon işlevi). Trombosit membranı fosfolipidlerden zengin olup, fosfolipidler pıhtılaşma olaylarında bir kofaktör görevi görerek, trombin oluşumunu arttırmaktadırlar (trombositlerin pıhtılaşma uyarılmasında-

Tablo 1. Günümüzde kullanılan antitrombositer ilaçlar

İlaç	Örnek	Geliştirilmekte olan ilaçlar
Asetil salisilik asit	Aspirin®	
Aspirin dışı NSAİİ*	COX-1 ve COX-2 inhibitörleri	
Fosfodiesteraz inhibitörleri	Dipridamol	NSP-513; KW-7
Tienopiridinler	Tiklopidin; klopidoğrel	Prasugrel (CS-747) AR-C69931MX
**GP IIb/IIIa İnhibitörleri		
Parenteral	Abciximab (Rheo-Pro®) Eptifibatide (Integrilin®) Tirofiban (Aggrastat®)	
Oral	Orofiban Sibrafiban Xemilofiban Lotrafiban	Roxafiban

*NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar;

**GP: Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri

ki işlevleri) (1). Antitrombositer tedavinin ana mekanizması yukarıda sayılan trombosit işlevlerinin baskılanmasına bağlıdır (2). Antitrombositer tedavide kullanılan güncel ilaçların listesi Tablo 1’de verilmiştir.

Aspirin

Aspirin, dünya genelinde en fazla kullanılan ilaçların başında gelmekte, sadece Birleşik Devletler’de yılda ortalama 20-30 milyar adet kullanılmaktadır (3). Bu kadar çok kullanılan aspirin, gerçekten antitrombotik olarak etkin midir? Bu soruya yanıt verebilmek için yapılan bir metaanalizde, yüksek riskli grupta aspirin damarsal kaynaklı ölümleri %15, ölümcül olmayan damarsal olayları ise yaklaşık %30 olarak azaltmaktadır (4). Etkinliği ve iyi bilinmesi nedeniyle antitrombositer tedavinin öncüsü olarak kabul edilmektedir.

Aspirin nasıl antitrombositer etki meydana getirir?

Aspirinin temel etki mekanizması, COX-1 ve COX-2 (prostaglandin-PG- H sentaz-1 ve 2 olarak da adlandırılır) enzim aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesidir. Bu inhibisyon COX-1 enziminin 529. noktasındaki serinin (ser529), COX-2'de ise 516 noktasındaki serinin (ser516) asetillenmesi ile olmaktadır. Asetillenen enzimin aktivitesi geri dönüşümsüz olarak baskılanmaktadır. Trombosit membranındaki fosfolipaz A₂ enziminin aktivasyonu sonrası, araşidonik asit (AA) salınımı artar. COX-1 ve COX-2 izoenzimleri AA'ı PG H₂'ye dönüştürürler. PGH₂ bir ara ürün olup, PG D₂, E₂, F_{2α}, I₂ ve Tx A₂'nin öncüsüdür. Sonuçta PG'lerin oluşumu ve bilinen en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan olan Tx A₂ oluşumu azalmaktadır. Aspirinin COX-1'i COX-2 göre daha fazla inhibe eder. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar yanıt gösterebilen hücrelerde daha fazla oranda bulunmaktadır. COX izoenzimlerin inhibisyonu aspirin dozu ile ilişkilidir. Düşük doz aspirin COX-1'i inhibe edebilirken, COX-2'nin inhibisyonu için ise, yüksek dozlar gerekmektedir. Aspirinin antiagregan ve antiinflamatuvar dozunun farklı olması bundan kaynaklanmaktadır (5). Sağlıklı bireylerde 100 mg tek doz aspirin, Tx A₂ oluşumunu %80 oranında azaltır. Tek doz aspirinden 5-6 gün sonra trombositlerin %50'sinden fazlasında inhibisyon ortadan kalkmaktadır. Çünkü trombositlerin her gün %10'u yenilenmektedir.

Aspirinin Farmakokinetiği

Aspirin, mide ve ince bağırsağın üst kısmından hızlı bir şekilde emilir. Alınımından 30-40 dakika sonra plazmada en üst düzeye ulaşır ve ortalama bir saat sonra trombosit inhibisyonu görülmektedir. Enterik kaplı aspirinlerde plazmada üst düzey konsantrasyona ulaşmak için 3-4 saat gerekmektedir. Acil etkinlik istenilen durumlarda (kararsız anjina veya akut miyokard infarktüsü-AMI- gibi) enterik kaplı aspirinlerin çiğnenmesi önerilmektedir. Oral biyoyararlanımı ortalama %40-50 arasındadır ve enterik kaplı, uzun salınımlı ve mikrokapsüllü formülasyonların biyoyararlanımı daha düşüktür. Aspirinin yarılanma ömrü 15-20 dakika olup, dolaşımdan hızla temizlenir. Trombositlerin asetilasyonu daha portal dolaşımda başladığından ve düşük dozda bile COX-1'in inhibisyona çok duyarlı olmasından, yarılanma ömrünün kısa olması fazla önemli değildir.

Aspirinin yan etkileri

Genel olarak en sık görülen yan etkileri, sindirim sistemi üzerine olan etkileri ve deri kanamalarıdır. Bazı risk etmenleri sindirim sistemi kanama oluşumunu kolaylaştırır. Kullanılan doz, kullanım süresi, eşlik eden durumlar (peptik ülser, helicobakter pilori infeksiyonu gibi), kalıtsal ve/veya edinilmiş kanamaya yatkınlık tabloları ve birlikte kullanılan ilaçlar (non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi) bilinen risk etmenleridir. Düşük dozda (<150 mg/gün) ve kısa süreli (<4-6 hafta) kullanımda genellikle sorun olmaz. Fakat aspirinin endi-

ke olduğu aterosklerotik hastalıklar geçici olmadığından ve kullanım belki de hayat boyu olacağından düşük-etkin dozda kullanmak önem kazanmaktadır. Eşlik eden durumlara ve ilaç kullanımına dikkat etmek kanama riskini azaltacaktır. Enterik kaplı veya diğer formülasyonların kanama riskini azalttığı gösterilmemiştir. Gerektiğinde proton pompa inhibitörü eklenmesi kanama riskini azaltmaktadır (3).

Aspirinin klinik pratikteki yeri

Aspirinin etkinliği hastanın riskinin değerlendirilmesine göre değişmektedir. Düşük riskli bireylerde (sağlıklı ve damarsal hastalıklar için yatkınlık oluşturan etmenlerin olmaması durumu) fazla bir etkinliği yok iken, yüksek riskli grupta (kararsız anjina, miyokard infarktüsü veya iskemik inme öyküsünün varlığı) ise, etkin olduğu gösterilmiştir (6). "Kalbim için bir aspirin alıyorum" cümlesi aslında çok doğru değildir. Aspirini alan kişi daha önceden damarsal bir olay geçirmiş midir? Yoksa hiç olay öyküsü olmayan kişi mi aspirin almak istemektedir? Aspirin alacak kişinin risklerinin belirlenmesi ve ona göre reçete edilmesi hem yan etkileri azaltma hem de etkinliği açısından önemlidir. Yüksek riskli grupta ise, yan etki oluşturmayan-etkin dozda aspirin kullanmak gerekir.

Birincil korumada aspirinin yeri

Birincil korumada aspirinin yeri tartışmalıdır. Yapılan meta-analizlerde birincil korumada aspirin kullanımı trombotik olayların sıklığını azaltmış olmasına rağmen, ölüm oranlarını azaltmamıştır. Ayrıca aspirin kullanımı kanama riskini de artırmıştır. Kalp-Damar hastalıkları için riskleri olan ve kanama riskine rağmen aspirin kullanımının iyi olacağı düşüncesinin olduğu olgularda kullanılmalıdır. Yıllık kalp-damar hastalığı risk hesaplaması yaşa, cinsine, kan lipid düzeylerine, sigara kullanımına, kan basıncı düzeyine ve diyabetin varlığına göre yapılmaktadır. Buna göre riskin yüksek olduğu durumlarda önerilmelidir. Birincil korumada etkinlik açısından cinsler arasında farklılıklar da vardır. Erkeklerde MI riski azalırken, iskemik inme riski azalmamaktadır. Fakat kadınlarda tam tersine iskemik inme riski azalmakta, fakat MI riski azalmamaktadır (7). Yüksek riskli bile olsa birincil korumada aspirine klopidogrel eklenmesinin bir yararı gösterilmemiştir (8).

İkincil korumada aspirinin yeri

İkincil korumada antitrombositer tedavinin (özellikle aspirinin) yeri tartışmasızdır. Damarsal nedenlere bağlı ölümleri, ölümcül olmayan damarsal olayları (MI veya iskemik inme) azaltmaktadır. Kabaca, ölümcül olmayan MI ve iskemik inmeleri üçte bir oranında, ölümcül olayları ise dörtte bir oranında azaltmaktadır.

Plasental yetersizlikte aspirin

Plasental damar yetersizliklerinde, preeklampsi, düşük doğum tartılı bebekler, erken doğum veya bebekte gelişme geriliği görülebilmektedir. Bu tabloların oluşumu plasental



Tablo 2. Dozuna göre damarsal olaylarda aspirinin etkinliği (2)

Aspirin dozu (mg/gün)	Çalışma sayısı	Uygulanan Hasta Sayısı	Risk azalması (%)
50-1500	34	22.451	19±3
160-325	19	26.513	26±3
75-150	12	6.776	32±6

kan akımının azalmasına ve küçük damarlardaki tromboza bağlanmıştır (2). Aspirin kullanımının bu komplikasyonları azaltmadığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen (9,10), yapılan bir sistemik gözden geçirmede 60 mg/gün aspirinin preeklampsi riskini %15, erken doğum riskini %8 ve fetal ölümü %14 azalttığı bildirilmiştir (11). Gebelikte kullanılan aspirin dozu mutlaka düşük olarak kullanılmalıdır. COX-2 enzim aktivitesi doku yapılımasını ve büyümeyi etkilediğinden inhibe olmaması gerekmektedir. Yüksek dozda aspirin COX-2 aktivitesini baskılayacağından fütüste sorunlar yaratabilmektedir (2).

Derin ven trombozu (DVT)

DVT'unun gerek tedavisinde ve gerekse birincil-ikincil korumasında günümüz bilgilerine göre aspirinin yeri yoktur.

En uygun aspirin dozu hangisidir?

Aspirinin antitrombotik etkinliği için uygun olan doz konusunda hala bir tartışma vardır. Aspirinin dozu düşünülen endikasyona göre değişmektedir. Birincil ve ikincil korumadaki doz ile acil antitrombotik etki istenildiğinde uygulanacak doz farklı olmaktadır. İkincil korumada uzun süreli kullanım için uygun doz düşük doz olarak kabul edilen 75-150 mg'dır (2,4,12). Akut MI, iskemik inme veya kararsız anjina gibi acil etki istendiğinde bir yükleme dozunun uygulanması en azından 150-325 mg (orta doz) verilmesi uygundur. Birincil korumada aspirinin hem yeri ve hem de dozu tartışmalı olduğundan, yüksek riskli gruba düşük doz uygulanması önerilmektedir (13). Düşük, orta ve yüksek doz aspirinin damarsal olayların ne oranda azalttığı Tablo 2'de verilmiştir (2).

Aspirin direnci

Aspirin direnci tanımlanmasında hala sorunlar yaşanmaktadır. Çünkü direncin geçekten var olup olmadığı ve tanımlamanın klinik ve/veya laboratuvar verileri mi yapılacağı konusu açık değildir. Laboratuvar yöntemlerinden trombosit agregasyonunun altın standart olarak kabul edilmesi yanında yeni ve daha pratik yöntemlerin kullanılabilmesi kafa karıştırmaktadır. Klinik olarak yeteri süre ve dozda aspirin kullanıldığına emin olunan hasta grubunda arteriyel tromboembolik olayların görülmesi diye tanımlanmaktadır (14,15). Laboratuvar olarak; a) kanama zamanının uzamaması, b) PFA-100'de kapanma zamanının uzamaması, c) Tromboxan

biyosentezinin baskılanmaması (plazma ve idrarda 11-dehidro-tromboxan B2 düzeyi), d) trombosit agregasyon yönteminde, en üst düzey ortalama agregasyon amplitüdünün 10 µM ADP ile ≥ 70 ve 0.5 mg/ml araşidonik asit ile ≥ 20 olması olarak tanımlanmaktadır.

Çeşitli kalp-damar hastalıklarında farklı yöntemlerle yapılan çalışmalarda, aspirin direnci %5.5-45 arasında bildirilmiştir (14). Direnç mekanizmasının oluşumunda farklı patofizyolojik durumlar tanımlanmıştır. Aspirinin yeterli süre ve dozda alınmaması, sigara içimine bağlı trombosit aktivasyonu, birlikte kullanılan NSAİİ, trombositlerin duyarlılığını arttıran durumlar, inflamatuvar uyarıların prostanooid (isoprostanlar) sentezini arttırmaları ve COX enzimi ve trombosit yüzey proteinlerinin polimorfizmleri en çok bilinen direnç mekanizmalarıdır (16).

Fosfodiesteraz inhibitörleri

Dipridamol bu grup ilaçların öncüsü olup, fosfodiesteraz enziminin inhibe ederek, ADP'nin trombosit içine alınmasını bloke eder. ADP olmayınca siklik adenzin monofosfat (cAMP) yolağı bloke olur ve böylece cAMP yolağına bağlı, hem vazodilatasyon hem de trombosit agregasyonu inhibe olur (2). İlk çalışmalarda dipridamolün iskemik inmelerin önlenmesinde düşük doz aspirin ile aynı sonuçlar vermesine rağmen daha sonraki çalışmalarda dipridamol+aspirin ve sadece aspirin kıyaslandığında dipridamolün bir katkısının olmadığı görülmüştür. Birleşik Devletler FDA organizasyonu, uzun etkili dipridamolün aspirin ile kombinasyonunun ikincil iskemik inme korumasındaki yeri konusunda onayı vardır. Ancak son yıllarda özellikle inme korumasında birinci basamakta aspirinin tek başına daha iyi olabileceği kanısı vardır (17).

Tienopiridinler (tiklopidin ve klopidogrel)

Her iki ilaç da, trombositlerin ADP aracılığı ile uyarılmasını inhibe eder. Bilindiği gibi, ADP en önemli trombosit uyarıcı ajanlarından biridir. Trombosit yüzeyinde üç adet purinerjik reseptör vardır (P2X1, Y1 ve Y12). P2Y12 tienopiridinler için hedef molekül olup, tiklopidin ve klopidogrel her ikisinde bu reseptörü geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Görüldüğü gibi, araşidonik asit metabolizması ile ilişkisi olmayıp, aspirinin etki mekanizmasından bağımsızdır. Farklı yolları etkilediklerinden birlikte kullanımlarının etki mekanizması açısından bir sakıncası yoktur.

Tiklopidin önceleri aspirine alternatif olarak tekrarlayan serebral iskemiler ve inmelerin önlenmesi için öne sürülmüştür. Fakat neden olduğu ölümcül yan etkiler (ciddi nötropeni ve trombotik trombositopenik purpura gibi) nedeniyle şu anda kullanılmamaktadır. Klopidogrel, tiklopidine alternatif olarak geliştirilmiş ve şu anda bu grubun birincil ilacı durumundadır.

Klopidogrel oral alınımında hızla absorbe ve metabolize olur. Bir prodrug olup, aktive olabilmesi için, karaciğerde metabolize olması gerekir. Yarılanma ömrü ortalama 8 saattir. Doza bağımlı olarak ADP aracılıklı trombosit inhibisyonu yapar. 400 mg oral yükleme dozu ile 2 saat içinde trombositlerin yaklaşık %40'ı inhibe olur. Geri dönüşümsüz inhibisyon yaptığından düşük ve tekrarlayan dozlarda alındığında ortalama 4-6 gün sonra yeterli trombosit inhibisyonu sağlanabilmektedir. Günde 50, 75 veya 100 mg kullanıldığında, eşit oranda trombosit inhibisyonu görüldüğünden, günlük doz için bir kez 75 mg önerilmektedir. Tiklopidine benzer yan etkilerinin görülmemesine rağmen, özellikle yükleme dozlarında oldukça nadiren trombotik trombositopenik purpura görüldüğü bildirilmiştir (18).

Pek çok klinik çalışmada klopidogrel'in etkinliği kanıtlanmıştır. Kısa süreli tek başına veya aspirin ile birlikte kullanımının etkinliği bilinmektedir (8). Ancak uzun süreli kullanımda aspirine üstünlüğü bildirilmemiştir. Koroner stent uygulaması gibi durumlarda, bir yıl süre ile aspirin ile birlikte kullanımı standart tedavi olarak kabul edilmektedir (17). Aspirin direncine benzer olarak klopidogrel kullanımında da direnç tanımlanmıştır. Yeterli ve uygun dozda klopidogrel kullanımında, ADP aracılıklı trombosit inhibisyonunun görülmemesi olarak bilinir. Aspirin direnci kadar yoğun olarak çalışılmamış olmasına rağmen, özellikle hangi labortauvar yönteminin kullanılacağı konusunda çalışmalar devam etmektedir.

Glikoprotein iib/iiia reseptör antagonistleri

Trombositler aktive olduğunda yüzeyinde bulunan GP IIb/IIIa reseptörlerinin hem sayısı artar ve hem de reseptörde yapısal değişimler meydana gelir. Fibrinojen bu reseptörler arasında köprü görevi görerek trombositlerin agregasyonuna neden olur. GP IIb/IIIa reseptörü, yeni antiagregan ajanlar için iyi bir hedef moleküldür. Bu reseptörün yaklaşık %80'inin inhibe olması, yeterli antiagregan etki meydana getirir. Parenteral kullanımda olan 3 grup GP IIb/IIIa inhibitörü vardır. 1) Kimerik bir antikör olan (murine ve insan kökenli) abciximab, 2) peptid yapısında olan eptifibatide, 3) non-peptid sentetik yapıda olan tirofiban ve lamifiban. Bu ilaçlar fibrinojenin bu reseptöre bağlanmasını inhibe ederler. Özellikle akut koroner sendromda ve girişimsel kardiyojide ortaya çıkacak tromboembolik olayların engellenmesinde kullanılmaktadır (19).

KAYNAKLAR

1. Becker RC, Fintel DJ, Green D. Antithrombotic therapy. 4th Ed. New York: Professional Communications Inc.; 2006: 25-34.
2. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl):2345-2645.

Bu grup ilaçların tedavi aralıkları dar olup, yan etki açısından dikkatli olmak gerekir. En sık olarak kanama ve trombositopeni riski vardır (özellikle abciximabta). Yüksek riskli akut koroner sendromda ve girişimsel kardiyojide aspirin+heparinle birlikte abciximab, tirofiban ve eptifibatide ile ilgili yapılmış çalışmalar olup, bu grup ilaçların eklenmesinin yararı gösterilmiştir. Rutin kullanımları önerilmesine rağmen, yüksek riskli grupta kullanılmalıdır. Özellikle abciximabın girişimden önce başlanması önerilmektedir.

Oral olarak da kullanılacak GP IIb/IIIa inhibitörleri vardır (Tablo 1). Oral yol, uzun süreli koruma amaçlı kullanım için çok uygun verilme şeklidir. Çok yararlı olabilecek bir grup olarak düşünülmesine rağmen, yapılan faz III çalışmalarda elde edilen sonuçlar pek ümit verici görülmemiştir. Büyük damarsal olayları azaltmasında bir yarar göstermemesi yanında, aksine ölüm olayların arttığı görülmüştür (20). Yeni oral ajanların etkinliğinin ve güvenliğinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç

Trombositlerin normal hemostaz ve yara iyileşmesi gibi durumlar yanında, aterotrombotik olaylarda önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Bu işlevlerin yerine getirilmesinde pek çok trombosit içi ve dışı yolak rol oynamaktadır. İdeal bir antitrombositler ilacın bu yolların pek çoğunu baskılaması ve fizyolojik işleyişe etki etmemesi gerekmektedir. Bugün bilinen antitrombositler ilaçlar genellikle sadece bir yolağa etki etmekte ve bu yüzden de zayıf antitrombositler etki meydana getirmektedirler. Yüksek riskli durumlarda iki ilaç birlikte kullanılabilir. Bu nedenle güçlü ve birden fazla yolağa etkili ilaçların araştırılması halen devam etmektedir. Acil antitrombotik etki istendiğinde parenteral kullanılacak antitrombositler ilaçlarda mevcuttur. İlaçlara özgü yan etkiler dışında, antitrombositler tedavinin yadsınamayacak yan etkisi kanamadır. İlaçlara yönelik antidot(lar) olmadığından ve trombosit işlevleri çoğunlukla geri dönüşümsüz baskılandığından kanama olaylarında sağlıklı hücreleri yerine koyma işlemi unutulmamalıdır. Başlangıçta hastanın risk değerlendirilmesinin yapılması ve sonrasında kullanılacak ilaç ve doz seçimi yapılması gerekir. Aterotrombotik olayların engellenmesinde birinci basamakta tek başına aspirin veya aspirin+klopidogrel birlikteliği halen günlük antitrombositler tedavi pratiğimizi oluşturmaktadır.

3. Becker RC, Fintel DJ, Green D. Antithrombotic therapy. 4th Ed. New York: Professional Communications Inc.; 2006: 89-114.
4. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
5. Clappers N, Brouwer MA, Verheugt FWA. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. Heart 2007;93:258-265



6. Awtry EH, Loscalozo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-1218.
7. Verheugt FW, Smith SC, Jr. The lady aspirin for cardiovascular disease. *Lancet* 2005;366:1148-1150.
8. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. for CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
9. Italian study of aspirin in pregnancy. Low dose aspirin in prevention and treatment of intrauterin growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;329:396-400.
10. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Eng J Med* 1993;329: 1213-1218.
11. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, et al. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systemic review. *BMJ* 2001;322:329-333.
12. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:513-548.
13. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-160.
14. Pamukçu B. A review of aspirin resistance: definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:213-222.
15. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-2336.
16. Hanjin C, Frishman WH, Lerner RG. Aspirin: mechanism and clinical applications. *Cardiol Rev* 2006;14:18-25.
17. Mayr FB, Jilma B. Current developments in anti-platelet therapy. *Wien Med Wochenschr* 2006;156(17-18):472-480.
18. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Eng J Med* 2000;342:1773-1777.
19. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004;80:155-164.
20. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIa/IIIb antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103:201-206.

