

Prevalensi Resistensi Anti Platelet pada Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta

Rizaldy Taslim Pinzon¹, Rosa De Lima Renita Sanyasi²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

²Dokter Internship RSAU dr. Efram Harsana

drpinzon17@gmail.com

ABSTRAK

Respon anti platelet yang tidak adekuat berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit iskemik berulang. Data mengenai resistensi anti platelet pada pasien stroke iskemik di Indonesia masih terbatas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengukur prevalensi resistensi anti platelet pada pasien stroke iskemik. ini menggunakan metode potong lintang. Subjek yang terlibat adalah pasien stroke iskemik. Data subjek diperoleh dari register stroke Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta. *Verify Now* (Accumetrics, San Diego, CA) digunakan untuk mengukur respon terhadap terapi anti platelet. Resistensi aspirin didefinisikan sebagai ARU (*aspirin reaction unit*) ≥ 550 . Resistensi clopidogrel didefinisikan sebagai P2Y12 ≥ 230 . Terdapat 260 subjek yang memperoleh terapi anti platelet. Subjek terdiri dari 90 (34.6%) perempuan dan 170 (65.4%). Prevalensi resistensi aspirin adalah 19.9%, sedangkan prevalensi resistensi clopidogrel adalah 33.8%. Terdapat 17 subjek yang menjalani dua buah pemeriksaan resistensi, 2 diantaranya (11.8%) mengalami resistensi ganda. Prevalensi resistensi anti platelet pada pasien stroke iskemik termasuk tinggi.

Kata Kunci: aspirin, clopidogrel, resistensi obat, *Verify Now analyzer*, stroke

The Prevalence of Anti Platelet Resistance in Patients with Ischemic Stroke at Bethesda Hospital, Yogyakarta

ABSTRACT

Inadequate anti platelet responsiveness correlates with an increased risk of recurrent ischemic vascular events. There are limited data about anti platelet resistance on patients with ischemic stroke in Indonesia. This study aimed to measure the prevalence of anti platelet resistance in patients with ischemic stroke. The data were collected from stroke register at Bethesda Hospital, Yogyakarta, with cross sectional method. The subjects were ischemic stroke patients. A point-of-care analyzer, *Verify Now* (Accumetrics, San Diego, CA), was used to measure the responsiveness of anti platelet therapy. Aspirin resistance was defined as an ARU (*aspirin reaction units*) ≥ 550 . Clopidogrel resistance was defined as P2Y12 ≥ 230 . The data were obtained from 260 patients with ischemic stroke that use anti platelet medications. The data consist of 90 (34.6%) female and 170 (65.4%) male. The prevalence of aspirin resistance is 19.9% and the prevalence of clopidogrel resistance is 33.8%. There were 17 subjects who got double test. Two out of 17 subjects were double resistance (11.8%). The prevalence of anti platelet resistance on ischemic stroke patients is high.

Keywords: aspirin, clopidogrel, drug resistance, *verify now analyzer*, stroke

PENDAHULUAN

Aktivasi platelet merupakan bagian dari mekanisme yang penting untuk terjadinya serangan stroke iskemik (Mijajlovic *et al.*, 2013). Anti platelet merupakan terapi utama pada pasien dengan stroke iskemik. Pemberian anti platelet tersebut meningkatkan luaran dan status fungsional yang baik. (Hsu & Fuh, 2012) Kejadian stroke iskemik berulang umum dijumpai, dan sepertiga diantaranya terjadi pada para pengguna anti platelet (Lloyd-Jones *et al.*, 2010). Resistensi anti platelet merujuk pada kegagalan anti platelet menghambat agregasi platelet.

Fungsi anti platelet dapat diukur dengan beberapa metode, diantaranya: pengukuran waktu perdarahan, pemeriksaan produksi tromboksan, *optical aggregometry*, *platelet function analyzer* (PFA)-100, *impedance aggregometry*, *light transmission aggregometry* (LTA), *ultegra rapid platelet function assay* (RPFA)-ASA, *thromboelastogram platelet mapping system*, *vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation* (Pusch *et al.*, 2008; Braunwald *et al.*, 2008; Kasotakis *et al.*, 2009). Saat ini dikembangkan pemeriksaan fungsi anti platelet yang cepat dan akurat. *Verify Now* merupakan salah satu metode pemeriksaan fungsi anti platelet yang cepat, mudah, dan sensitif untuk menentukan resistensi suatu anti

platelet (aspirin dan clopidogrel) (Van Werkum *et al.*, 2009).

Verify Now termasuk dalam jenis pemeriksaan *ultegra RPFA* yang menggunakan asam arakidonat, adenosin difosfat, dan *thrombin receptor activating peptide* (TRAP) sebagai agonis dalam pemeriksaan (Guyer, 2009). *Verify Now* dapat digunakan untuk memeriksa sensitivitas terhadap aspirin, clopidogrel, dan penghambat GPIIb/IIIa (Neki, 2009). Kelebihan dari *Verify Now* adalah cepat, otomatis, mudah digunakan, terstandarisasi, dan paling berkorelasi dengan LTA yang dianggap sebagai *gold standard* dalam memeriksa resistensi anti platelet (Vlachojannis *et al.*, 2011). Kekurangan dari *Verify Now* adalah mahal, spesifisitas dan sensitivitas yang terbatas (Zimmermann *et al.*, 2008).

Penelitian tentang respon anti platelet pada pasien stroke iskemik masih sangat terbatas. Hal serupa teramati pula di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur prevalensi resistensi anti platelet pada pasien dengan stroke iskemik.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah potong lintang. Penelitian ini dilakukan di

Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta. Data subjek yang terlibat diperoleh dari register elektronik Rumah Sakit Bethesda.

Subjek Penelitian

Stroke didefinisikan sebagai gangguan neurologis yang bersifat fokal atau global dengan onset singkat selama lebih dari 24 jam atau hingga menyebabkan kematian dan disebabkan oleh gangguan vaskular.(NCCCC, 2008) Diagnosa stroke iskemik dalam penelitian ini dibuat berdasarkan klasifikasi *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)* yang meliputi: (i) atherosklerosis arteri besar, (ii) kardioembolisme, (iii) infark lakuner, (iv) stroke akibat penyebab lain, (v) stroke akibat penyebab yang tidak diketahui (Chung *et al.*, 2014). Anti platelet merupakan salah satu obat yang digunakan dalam tata laksana stroke iskemik. Pada penelitian ini terdapat 2 anti platelet yang diteliti, yaitu: aspirin dan clopidogrel. Aspirin, yang biasa juga disebut asetilsalisilat, merupakan anti platelet yang bekerja dengan cara menghambat aktivasi platelet melalui penghambatan tromboksan A2 (Espinosa *et al.*, 2012), sedangkan clopidogrel bekerja dengan cara menghambat agregasi platelet melalui pembentukan ikatan ireversibel dengan P2Y12. P2Y12 merupakan subtype reseptor adenosin

difosfat yang terletak di permukaan platelet (Jiang *et al.*, 2015).

Subjek dalam penelitian ini adalah pasien stroke iskemik. Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Kriteria inklusi subjek penelitian meliputi: (i) usia > 18 tahun, (ii) laki-laki maupun perempuan, (iii) terdiagnosa stroke iskemik yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan fisik neurologi lengkap dan data radiologi CT Scan atau MRI kepala, dan (iv) memperoleh terapi aspirin dan/atau clopidogrel. Pasien yang tidak berkenan terlibat dalam penelitian akan dieksklusikan.

Alat dan Bahan

Resistensi dalam penelitian ini didefinisikan sebagai penurunan tingkat efektivitas dan/atau sensitivitas suatu obat dalam tubuh seseorang untuk menangani kondisi atau penyakit tertentu. Pemeriksaan resistensi anti platelet dilakukan dengan metode *Verify Now* terstandar sebagai berikut: darah vena yang diambil oleh laboran terlatih dikumpulkan dengan *tube* yang mengandung 3,2% sodium sitrat. *Verify Now* menggunakan sistem deteksi optikal turbidimetrik. Kit pemeriksaan resistensi aspirin *Verify Now* mengandung komponen mikropartikel yang dibungkus oleh fibrinogen. Penilaian fungsi platelet diukur dengan kemampuan platelet

teraktivasi mengikat fibrinogen. Transmisi sinar meningkat saat platelet yang aktif berikatan dengan fibrinogen. Tingkat agregasi dinyatakan dalam bentuk ARU (*Aspirin Reaction Unit*). Resistensi aspirin didefinisikan sebagai nilai ARU ≥ 550 , sedangkan resistensi clopidogrel didefinisikan dengan nilai P2Y12 ≥ 230 . (Collet & Montalscott, 2009; Lordkipanidze *et al.*, 2007)

Kelaikan Etik

Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta dengan nomor 246/C.16/FK/2016.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data penelitian diperoleh dari 260 pasien dengan stroke iskemik yang menjalani pemeriksaan resistensi anti platelet. Data terdiri atas 90 (34.6%) perempuan dan 170 (65.4%) laki-laki. Pemeriksaan aspirin dilakukan pada 206 subjek, sedangkan pemeriksaan resistensi clopidogrel dilakukan pada 17 subjek. Tujuh belas subjek di antaranya menjalani pemeriksaan ganda.

Dari hasil pemeriksaan tersebut, 19.9% subjek mengalami resistensi aspirin, sedangkan resistensi clopidogrel dijumpai pada 33.8% subjek. Terdapat dua subjek (11.8%) yang mengalami resistensi ganda.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik		n	%
Jenis Kelamin	Laki-laki	170	65.4
	Perempuan	90	34.6
Pemeriksaan ARU	Ya	206	79.2
	Tidak	54	20.8
Pemeriksaan P2Y12	Ya	71	27.3
	Tidak	189	72.7
Pemeriksaan ARU dan P2Y12	Ya	17	6.5
	Tidak	243	93.5

ARU: Aspirin Reaction Unit

Tabel 2. Resistensi Anti Platelet

Pemeriksaan		n	%
ARU (206 subjek)	Resisten	41	19.9
	Tidak Resisten	165	80.1
P2Y12 (71 subjek)	Resisten	24	33.8
	Tidak Resisten	47	66.2
ARU and P2Y12 (17 subjek)	Resistensi Ganda	2	11.8
	Tidak Ada Resistensi Ganda	15	88.2

ARU: Aspirin Reaction Unit

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian resistensi aspirin adalah 19.9% untuk aspirin dan 33.8% untuk clopidogrel. Kejadian resistensi aspirin dan clopidogrel pada penelitian ini dibandingkan dengan berbagai penelitian terdahulu yang juga menggunakan metode *Verify Now* (tabel 3). Hasil penelitian ini serupa dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan kisaran prevalensi resistensi adalah antara 11.5%-47.1%.

Tabel 3. Prevalensi Resistensi Anti Platelet pada Penelitian Terdahulu

Peneliti (tahun)	Obat (dosis [mg])	Jumlah Subjek	Prevalensi
Bennet, <i>et al.</i> (2008)	Aspirin (100)	50	30%
Seok, <i>et al.</i> (2008)	Aspirin (100)	88	12%
Kim, <i>et al.</i> (2009)	Aspirin (100)	178	14%
	Clopidogrel (75)	139	38.8%
Lee, <i>et al.</i> (2010)	Aspirin (100)	244	11.5%
Jeon, <i>et al.</i> (2010)	Aspirin (100)	117	13.7%
Maruyama, <i>et al.</i> (2011)	Clopidogrel (75)	77	29%
Maruyama, <i>et al.</i> (2014)	Clopidogrel (75)	129	47.1%

Prevalensi resistensi anti platelet yang berbeda dapat dipengaruhi oleh perbedaan metode pemeriksaan. (Nidhinandana & Changchit, 2010; Fukuoka, 2011) Penelitian Kim, *et al* dan Jeon, *et al.* 21 menunjukkan prevalensi sebesar 14% dan 13,7%. Penelitian ini menarik untuk disimak karena dilakukan pada ras Asia. Penelitian Maruyama, *et al.* (2014) menemukan angka yang lebih tinggi karena dilakukan pada populasi dengan stroke iskemik dan faktor risiko vaskuler yang multipel. Terdapat berbagai mekanisme yang memengaruhi kejadian resistensi anti platelet. Tabel 4 merumuskan berbagai faktor yang memicu resistensi anti platelet dari berbagai penelitian.

Mekanisme terjadinya resistensi aspirin dapat disebabkan oleh karena 2 hal, yaitu: (1) penghambatan COX-1 yang tidak adekuat, dan (2) aktivasi platelet diluar jalur COX-1. (Maruyama *et al.*, 2011) Mekanisme terjadinya penghambatan COX-1 yang tidak adekuat dapat

disebabkan oleh karena berkurangnya bioavailabilitas obat (tidak patuh, dosis sub-optimal, absorpsi yang kurang, interaksi obat) atau karena faktor polimorfisme genetik. Resistensi aspirin dapat pula terjadi akibat aktivasi platelet diluar jalur COX-1 (misalnya: peningkatan sensitivitas platelet terhadap ADP dan kolagen dan aktivasi melalui jalur epinefrin). (Maruyama *et al.*, 2011; Maruyama *et al.*, 2014)

Pasien dengan resistensi aspirin lebih rentan untuk mengalami perburukan neurologis dan mengalami serangan iskemik berulang. (Spanos *et al.*, 2017). Zytkeiwicz, *et al.* (2008) menyatakan hal serupa, resistensi aspirin menunjukkan peningkatan risiko stroke berulang (p: 0.029) (Zytkeiwicz *et al.*, 2008). Penelitian oleh Oh, *et al.* (2016) Menyatakan resistensi aspirin terkait dengan peningkatan derajat keparahan stroke dan volume infark yang lebih besar. Sebuah studi meta analisis yang

melibatkan 2781 pasien memperlihatkan bahwa kejadian serangan iskemik berulang lebih umum dijumpai pada pasien dengan resistensi aspirin (OR:3,8, 95% CI: 2,3-6,1) (Gengo *et al.*, 2008).

Tabel 4. Berbagai Mekanisme pada Resistensi Aspirin dan Clopidogrel (Kasotakis *et al.*, 2009; Feher *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2017)

<p>Bioavailabilitas</p> <ul style="list-style-type: none"> Ketidak patuhan dalam meminum obat Dosis kurang <p>Variasi dalam farmakodinamik dan farmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> Absorpsi yang buruk (contoh: <i>enteric-coated</i> aspirin) Pemberian obat-obatan lain secara bersamaan <ul style="list-style-type: none"> NSAID (ibuprofen, indometasin, naproksen) Atorvastatin PPI CCB Peningkatan ekskresi <ul style="list-style-type: none"> Peningkatan pH urin
<p>Fungsi Platelet</p> <ul style="list-style-type: none"> Supresi tromboksan A2 Percepatan siklus hidup platelet <i>Stress-induced</i> COX-2 pada platelet (aspirin) Peningkatan sensitivitas terhadap ADP dan kolagen
<p>Polimorfisme genetik</p> <p>Reseptor</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspirin: GPIa/IIa, GPIIb/IIIa, GPIIb, vWF (GP IIIa), reseptor kolagen, reseptor tromboksan Clopidogrel: P2Y1, P2Y12 <p>Enzim:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspirin: COX-1, COX-2, tromboksan A2 Clopidogrel: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, ABCB1
<p>Faktor lain</p> <ul style="list-style-type: none"> Usia tua, merokok, hiperkolesterolemia, stres, indeks massa tubuh (obesitas) <p>Penyakit Penyerta</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus, penyakit ginjal kronik

NSAID: *Non Steroid Anti Inflammatory Drug*, PPI: *Proton Pump Inhibitor*, CCB: *Calcium Channel Blocker*, COX: *cyclooxygenase*, ADP: *adenosine diphospat*

Bagaimana tatalaksana pasien dengan resistensi aspirin? Pertanyaan kritis yang muncul adalah apakah pilihan strategi yang digunakan untuk pasien dengan resistensi aspirin: (1) mengganti jenis antiplatelet (Milicic *et al.*, 2009; Gladding *et al.*, 2008), (2) menaikkan dosis antiplatelet

(Hovens *et al.*, 2007; Uchiyama, 2011), atau (3) memberikan kombinasi 2 anti platelet. Sampai saat ini belum ada data dari uji klinik skala besar yang menentukan strategi yang terbaik untuk pasien dengan resistensi anti platelet. Peningkatan dosis anti platelet dapat

meningkatkan respon aspirin pada pemeriksaan laboratorium, namun tidak memberikan manfaat klinik dan bahkan meningkatkan risiko perdarahan (Topcuoglu *et al.*, 2011; Snoep *et al.*, 2007). Kepatuhan minum obat dan interaksi obat harus diperhatikan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. Pengendalian faktor risiko vaskuler yang lain juga sangat diperlukan (Maruyama *et al.*, 2011).

KESIMPULAN

Penelitian menunjukkan bahwa prevalensi resistensi aspirin adalah sebesar 19.9% dan klopidogrel adalah 33.8%. Hal ini serupa dengan berbagai penelitian epidemiologi terdahulu yang menunjukkan kejadian resistensi aspirin antara 11.5% sampai dengan 47.1%.

DAFTAR PUSTAKA

- Bennet D, Yan B, Macgregor L, et al. A pilot study of resistance to aspirin in stroke patients. *J Clin Neurosci* 2008;15(11):1204-9.
- Braunwald E, Angiolillo D, Bates E, et al. Assessing the current role of platelet function testing. *Clin Cardiol* 2008;31:110-6.
- Chung JW, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001119.
- Collet JP, Montalscott G, Platelet Function Testing and Implications for Clinical Practice, *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009;14(3):157-69.
- Espinosa EVP, Murad JP, Khasawneh FT. Aspirin: pharmacology and clinical applications. *Thrombosis* 2012;DOI: 10.1155/2012/173124.
- Fukuoka T, Furuya D, Takeda H, et al. Evaluation of clopidogrel resistance in ischemic stroke patients. *Intern Med* 2011;50:31-5.
- Feher G, Feher A, Pusch G, et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World J Cardiol* 2010;2(7):171-86.
- Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1829-43.
- Guyer KE. The present state of aspirin and clopidogrel resistance *Hämostaseologie* 2009; 29:285-90.
- Gengo FM, Rainka M, Robson M, et al. Prevalence of platelet non-responsiveness to aspirin in patients treated for secondary stroke prophylaxis and in patients with recurrent ischemic events. *J Clin Pharmacol* 2008;48(3):335-43.
- Gladding P, Webster M, Ormiston J, et al. Antiplatelet drug nonresponsiveness. *Am Heart J* 2008;155(4):591-9.
- Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153(2):175-81.
- Hsu LC, Fuh JL. Aspirin resistance and ischemic stroke outcome: Fact or fiction? *Journal of the Chinese Medical Association* 2012;75:549e550.
- Jeon SB, Song HS, Kim BJ, et al. Biochemical aspirin resistance and recurrent lesion in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2010;64(1):51-7.
- Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clin Pharmacokinet* 2015;54(2):147-66.
- Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *Journal of Vascular Surgery* 2009;50(6):1500-11.
- Kim H, Lee HK, Han K, Jeon HK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease, *Ann Clin Lab Sci* 2009;39(3):289-94.
- Lee JH, Cha JK, Lee SJ, Kwon SU. Addition of cilostazol reduces biological aspirin resistance in aspirin users with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;23(17):117-24.

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update from American Heart Association, *Circulation*, 2010, 121(7); 46-215
- Lordkipanidze M, Phanad C, Schampert E, Turgeon J, et al. Comparison of Six Major Platelet Function Test to Determine The Prevalence of Aspirin Resistance in Patients with Stable Coronary Artery Disease, *Eur Heart J* 2007;28(14):1702-8.
- Maruyama H, Takeda H, et al. Clopidogrel resistance and the effect of combination cilostazol in patients with ischemic stroke or carotid stenting using the Verify Now P2Y12 Assay. *Intern Med* 2011;50:695-8.
- Maruyama H, Fukuoka T, Deguchi I, et al. Response to clopidogrel and its association with chronic kidney disease in noncardiogenic ischemic stroke patients. *Intern Med* 2014;53(3): 215-9.
- Mijajlovic MD, Shulga O, Bloch S, et al. Clinical consequences of aspirin and clopidogrel resistance: an overview. *Acta Neurol Scand* 2013;128:213-9.
- Milicic D, Skoric B, Lovric D. Drug-specific thienopyridine resistance in patient with recurrent coronary stent thrombosis. *J Invasive Cardiol* 2009;21(8):E157-E160.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Stroke: National Clinical Guideline for Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischemic Attack (TIA). London: Royal Collage of Physicians (UK); 2008:NICE Clinical Guideline, no. 68, p.1.
- Neki NS. Aspirin Resistance – Current Issues. *JACM* 2009;10(3):134-9.
- Nidhinandana S, Changchit S. Prevalence of aspirin resistance in stroke patients in Phramongkutklao hospital. *J Med Assoc Thai* 2010;93(Suppl. 6):S51-S54.
- Oh MS, Yu KH, Lee JH, et al. Aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volume. *Neurology* 2016;86:1808e17.
- Pusch G, Feher G, Kotai K, et al. Aspirin resistance: focus on clinical endpoints. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 475-84
- Seok JI, Joo IS, Yoon JH, et al. Can aspirin resistance be clinically predicted in stroke patients? *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(2):110-6.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(15):1593-9.
- Spanos K, Kouvelos G, Matsagkas M, et al. Antiplatelet resistance in ischaemic stroke patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54:3e4.
- Topcuoglu MA, Arsava EM, Ay H. Anti platelet resistance in stroke. *Expert Rev Neurother* 2011;11(2):251-63.
- Uchiyama S. Clopidogrel resistance: identifying and overcoming a barrier to effective antiplatelet treatment. *Cardiovascular therapeutics* 2011;29:e100-e111.
- Van Werkum JW, Harmsze AM, Eisenberg EH, et al, The Use of Verify Now System to Monitor Anti Platelet Therapy: A Review of Current Evidence. *Platelets* 2008;19:479-88.
- Vlachojannis GJ, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions. *Hellenic J Cardiol* 2011;52:236-45.
- Zimmermann N, Hohlfeld T. Clinical implications of aspirin resistance. *Thromb Haemost* 2008;100:379-90.
- Zhang YJ, Li MP, Tang J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel: evidences and perspectives. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017;14:301.
- Zytkiewicz M, Gielwanowska L, Wojtasinska E, et al. Resistance to acetylsalicylic acid in patients after ischemic stroke. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(12):727-33.