

## Kararlı koroner arter hastalığında aspirin direnci ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki

The relationship between aspirin resistance and endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease

Dr. Burak Pamukçu, Dr. İmran Önür, Dr. Hüseyin Oflaz, Dr. Ali Elitok,  
Dr. Zehra Buğra, Dr. Yılmaz Nişancı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Amaç:** Endotel disfonksiyonu düzenli aspirin kullanımına rağmen trombosit agregasyonunu artırabilir. Bu çalışmada, kararlı koroner arter hastalarında aspirine dirençli trombosit agregasyonu ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki araştırıldı.

**Çalışma planı:** Çalışmaya, kronik kararlı koroner arter hastalığı nedeniyle tıbbi tedavi görmekte olan 98 ardışık hasta (60 erkek, 38 kadın; ort. yaş 62±8) alındı. Trombosit fonksiyonları kollajen ve epinefrin (Col/Epi) ile kollajen ve adenosin difosfat kartuşları kullanılarak Platelet Function Analyzer (PFA)-100 cihazı ile incelendi. Düzenli aspirin kullanımına rağmen Col/Epi kartuşları ile ölçülen kapanma zamanının 186 saniyeden kısa olması aspirin direnci olarak kabul edildi. Endotel fonksiyonları brakial arter ultrasonografisi ile, akıma bağlı dilatasyon ölçülerek değerlendirildi.

**Bulgular:** Yirmi hastada (%20.4) PFA-100 ile belirlenen aspirin direnci saptandı. Aspirin direnci olan ve olmayan olgular arasında günlük ortalama aspirin dozu açısından anlamlı fark yoktu; uygulanan tıbbi tedavi rejimleri de benzerdi. Bazal brakial arter çapı aspirin direnci olan hastalarda ortalama 4.11 mm, direnç görülmeyen hastalarda 4.14 mm ölçüldü ( $p>0.05$ ). Akıma bağlı dilatasyon (bazal çapın % değişimi), aspirin direnci olan ve olmayan olgularda sırasıyla %4.7 ve %5.3 bulundu ( $p>0.05$ ). İki hasta grubunda karotis intima-media kalınlık ölçümleri de benzer bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda, aspirin direnci olsun olmasın, kararlı koroner arter hastalarının hepsinde endotel disfonksiyonu saptandı ve bunun derecesi aspirin direnciyle ilişkili bulunmadı.

**Anahtar sözcükler:** Aspirin/yan etki; koroner hastalık; ilaç direnci; endotel, vasküler/ilaç etkisi; trombosit agregasyonu/ilaç etkisi.

**Objectives:** Endothelial dysfunction may enhance platelet aggregation despite regular aspirin therapy. We investigated the relationship between aspirin-resistant platelet aggregation and endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease.

**Study design:** The study included 98 patients (60 males, 38 females; mean age 62±8 years) receiving medical treatment for stable coronary artery disease. Platelet function assays were performed with the Platelet Function Analyzer (PFA)-100 with collagen and epinephrine (Col/Epi) and collagen and adenosine diphosphate cartridges. Aspirin resistance was defined as a closure time of less than 186 seconds with Col/Epi cartridges despite regular aspirin therapy. Endothelial function was assessed via measurement of flow-mediated dilatation by brachial artery ultrasonography.

**Results:** Twenty patients (20.4%) were found to be aspirin-resistant by the PFA-100. There were no significant differences between patients with and without aspirin resistance with respect to the mean aspirin dose administered and other medications. The mean basal diameter of the brachial artery was 4.11 mm and the mean flow-mediated dilatation (percentage change from basal diameter) was 4.7% in patients with aspirin resistance. The corresponding figures were 4.14 mm and 5.3% in the absence of aspirin resistance ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In our study, endothelial dysfunction was found in all the patients with stable coronary artery disease, without any association of its presence and severity with aspirin resistance.

**Key words:** Aspirin/adverse effects; coronary disease; drug resistance; endothelium, vascular/drug effects; platelet aggregation/drug effects.

Geliş tarihi: 24.09.2007 Kabul tarihi: 21.02.2008

Yazışma adresi: Dr. Burak Pamukçu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 34093 Çapa, İstanbul.  
Tel: 0212 - 414 20 00 / 31404 Faks: 0212 - 534 07 68 e-posta: bpamukcu@gmail.com

Endotel antikoagulan, antiagregan ve fibrinolitik özelliklere sahip bir dokudur. Trombositler ve endotel hücreleri arasında karmaşık bir etkileşim mekanizması vardır. Trombositleri aktive eden trombin ve adenozin difosfat (ADP) gibi faktörler aynı zamanda endotelden prostasiklin salınımını da uyarılmaktadır. Prostasiklin trombosit tıkaçı oluşumunu engellemektedir.<sup>[1]</sup> Sağlıklı endotel dokusunun asetilkoline doza bağımlı biçimde vazodilatasyon yanıtı verdiği bilinmektedir. Buna karşın, aterosklerotik damarda asetilkolin nitrik oksit salınımını uyaramamakta ve vasküler düz kas hücrelerinde kasılma yolu ile de vazokonstriksiyona neden olmaktadır.<sup>[2,3]</sup> Hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, sigara, ileri yaş ve ateroskleroz endotel disfonksiyonunun önde gelen nedenlerindedir.

Aspirin direnci, klinik olarak aspirinin terapötik dozlarda kullanımına rağmen trombotik ve embolik vasküler olayların gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır.<sup>[4,5]</sup> Laboratuvar yöntemleri ile, aspirin direnci, düzenli aspirin kullanımına rağmen PFA-100 cihazında Col/Epi kartuşları ile yapılan ölçümlerde kapanma zamanının 186 saniyenin altında oluşu olarak tanımlanmaktadır. Bu değer, yapılan çalışmalarda hastaların %95'lik persantil dilimine denk gelen değerdir.<sup>[6,7]</sup> Kararlı koroner arter hastalığı olan ve aspirin ile ikincil koruma altına alınmış hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %23,4'ünde PFA-100 yöntemi ile aspirin direnci saptanmıştır.<sup>[8]</sup> Aspirin direnci bazı hasta gruplarında majör kardiyak olumsuz olay (akut koroner sendrom, inme ve kardiyak ölüm gibi) sıklığında artışa neden olabilmektedir.<sup>[9]</sup> Hiperkolesterolemi gibi artmış oksidatif stres durumlarının çözünebilir P-selektin düzeyinde artışa ve buna bağlı olarak endotel disfonksiyonu ile persistan trombosit etkinleşmesine neden olabileceği gösterilmiştir.<sup>[10]</sup> Koroner arter hastalığında da benzer yolla endotel disfonksiyonu ve trombosit agregasyonunda artış görülebilmektedir. Aspirin tedavisinin akut koroner ve serebral olayları azaltıcı etkisini siklooksijenaz inhibisyonu üzerinden gerçekleştirdiği, ancak antitrombotik etkinin yanı sıra endotel fonksiyonlarında düzelme sağlayıcı etkisinin de katkısının olabileceğini düşündürülen bulgular da vardır.<sup>[11-13]</sup>

Çalışmamızda, kararlı koroner arter hastalığı olan ve ikincil korunmada aspirin tedavisi görmekte olan hastalarda endotel disfonksiyonu ve aspirin direnci arasındaki ilişki araştırıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, kronik kararlı koroner arter hastalığı nedeniyle polikliniğimizde tıbbi tedavi altında izlen-

mekte olan 98 ardışık hasta (60 erkek, 38 kadın; ort. yaş 62±8) alındı. Koroner arter hastalığı, koroner anjiyografide majör epikardiyal koroner arterlerde %50 ve üzerinde darlık oluşu olarak kabul edildi. Anginalı veya anginasız geçirilmiş miyokard infarktüsü, perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas ameliyatı, anjiyografik olarak kanıtlanmış ateroskleroz veya girişimsel olmayan testlerde miyokard iskemisi kanıtlarının bulunduğu hastalar kararlı koroner arter hastalığı olan bireyler olarak kabul edildi. Anginalı hastalarda, en az iki aydan beri semptom kompleksinin kararlı olması, anginanın sıklık, süre, kolaylaştırıcı faktörlerinde değişim olmaması ve miyokard hasarı kanıtlarının olmamasına dikkat edildi.

Trombositopeni (<100 000/mm<sup>3</sup>) veya trombositoz (>400 000/mm<sup>3</sup>), anemi (hemoglobin <10 g/dl), polisitemi (hematokrit >%50), son dönem böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, hematolojik hastalıklar ve kanser varlığı dışlama ölçütleri olarak kabul edildi. Ayrıca, son 10 gün içinde steroid dışı antiinflamatuar ilaç, klopidogrel, tiklopidin, heparin veya glikoprotein inhibitörü almış hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların ilaca uyuncu sözlü bildirimlerine dayanarak değerlendirildi. Tedavisinde aksama olduğunu ifade eden bireylerin bir hafta süreyle düzenli ilaç kullanması sağlandıktan sonra testler uygulandı. Hastalara ait demografik özellikler, koroner anjiyografi bulguları, biyokimyasal ve hematolojik incelemeler Tablo 1'de özetlendi.

Çalışmamızda trombosit fonksiyonları 'Platelet Function Analyzer (PFA)-100' (Dade Behring, Marbourg, Almanya) cihazında kollajen ve epinefrin (Col/Epi) ile kollajen ve ADP kartuşları kullanılarak incelendi. PFA-100 sistemi *in vitro* koşullarda, primer hemostazı taklit eden bir düzenekten oluşmaktadır. Cihaz, içerisinde barındırdığı 147 µm çapında kollajen ve epinefrin veya ADP kaplı kapiller membran içerisinden sodyum sitrat ile antikoagüle edilmiş 800 µl tam kanı aspire eder. PFA-100, testin başlangıç anından trombüs oluşumu ile bu kapiller membranın kapanması arasında geçen süreyi ölçer ve kapanma zamanı olarak sonuç verir. Düzenli aspirin kullanımına rağmen, PFA-100 cihazında Col/Epi kartuşları ile ölçülen kapanma zamanının 186 saniyeden kısa oluşu aspirin direnci olarak kabul edilmektedir. Col/ADP kartuşları ise, diğer nedenlere bağlı kalıtsal veya edinmiş trombosit fonksiyon bozukluklarını (Glanzman hastalığı, ilaçlara bağlı, vb.) dışlamak için doğrulama testi olarak kullanılmaktadır.<sup>[6]</sup>

Çalışmamızda endotel fonksiyonları brakiyal arter ultrasonografisi ile, bazal brakiyal arter çapı ve braki-

**Tablo 1. Hastalara ait demografik, biyokimyasal ve hematolojik parametreler**

	Aspirin direnci var (n=20)			Aspirin direnci yok (n=78)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			64.6±10.1			63.0±9.1	0.48
Cinsiyet (kadın)	9	45.0		28	35.9		0.45
Hipertansiyon	12	60.0		54	69.2		0.43
Diyabetes mellitus	6	30.0		25	32.1		0.86
Sigara kullanımı	5	25.0		29	37.2		0.31
Alkol kullanımı	–			3	3.9		0.37
Koroner arter tutulumu							
Tek damar hastalığı	9	45.0		30	38.5		0.59
Çok damar hastalığı	11	55.0		48	61.5		0.61
Ejeksiyon fraksiyonu		%47			%52		0.26
Kreatinin (mg/dl)			0.93±0.17			0.98±0.18	0.76
Hemoglobin (g/dl)			13.6±1.3			14.2±1.2	0.08
Trombosit (n/mm <sup>3</sup> )			260x10 <sup>3</sup> ±55x10 <sup>3</sup>			227x10 <sup>3</sup> ±51 x10 <sup>3</sup>	0.01
Total kolesterol			191±37			171±30	0.01
LDL-kolesterol			119±31			106±26	0.05
Trigliserid			135±56			132±54	0.86
Aspirin dozu			237±88			193±93	0.06

yal arterde akıma bağlı dilatasyon ölçülerek değerlendirildi. Brakiyal arter ultrasonografisi, deneyimli iki operatör tarafından, Celermajer<sup>[14]</sup> tarafından tanımlanan standart yöntem kullanılarak, sağ önkola manşon yerleştirilerek yapıldı. Ölçümler, hastalar 12 saatlik açlık sonrasında 20-24 °C sıcaklıktaki odada supin pozisyonda yatırılarak ve kol sabitleştirilmek suretiyle yapıldı. Tetkikler Wingmed System Five (GE, Oslo, Norveç) cihazında, 10 MHz lineer transduser kullanılarak yapıldı.<sup>[15,16]</sup> Çalışmamızda nitrogliserin kullanılarak akıma bağlı olmayan vazodilatasyon ölçümü yapılmadı. Karotis intima-media kalınlık ölçümleri sağ ve sol arteria karotis komünis bulbusuna 1-2 cm mesafeden yapıldı. Tüm ölçümler üçer kez alınıp ortalamaları hesaplandı.

**İstatistiksel değerlendirme.** Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmada ki-kare ve Fisher *exact* testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t-testi ve Mann-Whitney U-testinden yararlanıldı. Aspirin direnci ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki korelasyon

analizi ile incelendi. Tüm istatistiksel incelemelerde p değerinin <0.05 oluşu anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Doksan sekiz hastanın 20'sinde (%20.4) PFA-100 ile belirlenen aspirin direnci saptandı. Aspirin direnci olan ve olmayan olgular, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, sigara kullanımı, hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus varlığı açısından benzer bulundu. Aspirin direnci olan ve olmayan olguların demografik, biyokimyasal ve hematolojik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Aspirin direnci olan olgularda günlük ortalama aspirin dozu 237±88 mg/dl olarak belirlenirken, bu oran direnç görülmeyen hastalarda 193±93 mg/dl idi. Kullanılan aspirin dozu ve aspirin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmadı (r=0.058; p=0.07).

Bazal brakiyal arter çapı aspirin direnci olan hastalarda ortalama 4.11 mm, direnç görülmeyen hastalarda 4.14 mm ölçüldü. Bazal çapın yüzde değeri olarak ifade edilen akıma bağlı dilatasyon, aspirin direnci olan ve olmayan olgularda sırasıyla %4.7 ve %5.3 bulundu (p=0.09). İki hasta grubunda karotis intima-media kalınlık ölçümleri de benzer bulundu (Tablo 2).

**Tablo 2. Endotel fonksiyonları ve aspirin direnci**

	Aspirin direnci var (n=20) (Ort.±SS)	Aspirin direnci yok (n=78) (n=20) (Ort.±SS)	p
Bazal brakiyal arter çapı (mm)	4.11±0.75	4.14±0.64	0.88
Akıma bağımlı dilatasyon (mm)	4.30±0.63	4.35±0.74	0.83
Akıma bağımlı dilatasyon (% bazal çap)	4.7	5.3	0.09
Karotis intima-media kalınlığı (mm)	0.33±0.07	0.32±0.09	0.90

**Tablo 3. Aspirin direnci olan ve olmayan gruplarda tedavi rejimleri**

	Aspirin direnci var (n=20)		Aspirin direnci yok (n=78)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	17	85.0	61	78.2	0.37
Beta-bloker	15	75.0	62	79.5	0.46
Kalsiyum antagonisti	7	35.0	29	37.2	0.54
Diüretik	3	15.0	14	18.0	0.52
Statin	20	100.0	71	91.0	0.12
Fenofibrat	–		3	3.9	0.51
Anjiyotensin 2 reseptör antagonisti	–		–		

Uygulanan tıbbi tedavi rejimleri açısından, iki grupta beta-bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, kalsiyum antagonisti, diüretik, statin ve fenofibrat kullanım oranları da benzerdi (Tablo 3).

### TARTIŞMA

Çalışmamızda koroner arter hastalığı nedeniyle düzenli aspirin kullanan hastalarda aspirin direnci ve endotel disfonksiyonu arasındaki olası ilişkiyi inceledik. Aspirin direnci olan ve olmayan kronik koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonu bakımından anlamlı fark saptamadık.

Aspirin direnci, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri olan koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıkta prognozu olumsuz etkileyebileceği yönünde bulguların artmakta olduğu güncel bir sorundur. Laboratuvar yöntemleri ile rutin olarak taranmasının ne ölçüde gerekli olduğu, klinik majör kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine olan etkilerinin tam olarak ortaya konması ile aydınlanacaktır. Klinik çalışmalarda farklı hasta gruplarında aynı veya farklı yöntemlerle değişik oranlarda aspirin direnci bildirilmektedir.<sup>[17]</sup> Aspirin direncinin nedenleri ve oluşum mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>[17]</sup> Bir dizi çalışmada aspirin direncinin ileri yaştaki hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[7,18]</sup> Koroner arter hastalığında sıklıkla karşılaşılan endotel disfonksiyonunun trombosit etkinleşmesinde ve agregasyonunda artışa neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Endotel disfonksiyonu ile aspirin direnci arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, 54 hastada trombomodulin (TM) ve serbest doku faktörü inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) ölçümü ile endotel disfonksiyonu belirlenmiştir.<sup>[19]</sup> Anılan çalışmada TFPI düzeyinin aspirin direnci olan hastalarda aspirine duyarlı hastalara oranla belirgin derecede yüksek olduğu bulunmuş, buna dayanarak endotel disfonksiyonunun aspirin direnci oluşturabileceği belirtilmiştir.<sup>[19]</sup> Tek doz spesifik tromboksan A2 reseptör antagonisti S18886 tedavisinin koroner arter hastalarında endotel

disfonksiyonu üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, aspirin tedavisinin akıma bağlı dilatasyon ve asetilkolin tarafından indüklenen vazodilatasyona yol açtığı bulunmuş; ateroskleroza olan hastalarda aspirin tedavisine rağmen endojen TP reseptör agonistlerinin salınımının endotel disfonksiyonuna neden olabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>[20]</sup> Bu endojen TP reseptör agonistleri, aspirine dirençli trombosit agregasyonunun gerçekleşmesinde de rol oynuyor olabilirler.

Çalışmamızda, endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klinikte sıklıkla kullanılan bir yöntem olan brakial arter ultrasonografisi kullanılmıştır. Elektif koşullarda yapılan ölçümler sonucunda, akıma bağlı brakial arter dilatasyonunda aspirin direnci olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm hastalarda bazal çapın yüzdesi olarak tanımlanan akıma bağlı dilatasyon değişimi %10'un altında kalmıştır. Hastaların tamamında endotel disfonksiyonu bulunması koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigara kullanımına bağlanmıştır. Aterosklerozda sıklıkla izlenen oksidatif stresin P-selektin salınımında artışa ve bunun sonucunda endotel disfonksiyonu ve trombosit etkinleşmesine neden olabileceği; endotel disfonksiyonu olan hastalarda trombin, ADP gibi trombosit etkinleştirici faktörlerde artış, endotelden prostasiklin salınımında da azalma sonucu aspirin direnci sıklığında artış olabileceğini düşünmekteydik. Bu durumda aspirin direnci olan hastalarda daha belirgin endotel disfonksiyonu saptayabileceğimiz düşüncesiyle yaptığımız incelemeler sonucunda, aspirin direnci olan ve olmayan koroner arter hastalarında benzer düzeyde endotel disfonksiyonu saptadık.

Aterosklerozun sık olarak tuttuğu damarlardan olan karotislerde yaptığımız ölçümler, kararlı koroner arter hastalığı olan bireylerde karotis intima-media kalınlığında da artma olduğunu gösterdi. Ancak, çalışmamızda aspirin direnci olan ve olmayan hastalar arasında karotis intima-media kalınlaşması açısından fark saptanmadı (Tablo 2).

Çalışmamızın sınırlılıkları olarak, hastaların aspirin kullanımını değerlendirmede kişisel görüşme yöntemi kullanmamız, aspirin direncinin belirlenmesinde tek yöntem kullanmış olmamız ve endotel fonksiyonlarını değerlendirmede ek yöntemlerden yararlanmamış olmamız sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda kronik kararlı koroner arter hastalığı nedeniyle aspirin kullanmakta olan hastalarda endotel disfonksiyonu ve karotis intima-media kalınlık artışının yaygın biçimde görüldüğü saptanmıştır. Ancak, aspirin direnci ile endotel disfonksiyonunun varlığı, derecesi ve karotis intima-media kalınlık artışı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

### Teşekkür

Çalışmamızda trombosit fonksiyon testleri Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 2003 yılında kliniğimize temin edilen PFA-100 cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmalarımıza olan desteklerinden ötürü Türk Kardiyoloji Derneği'ne teşekkürlerimizi sunuyoruz.

### KAYNAKLAR

- Jaffe EA. Cell biology of endothelial cells. *Hum Pathol* 1987;18:234-9.
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
- Zeiger AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:391-401.
- Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-6.
- Vejar M, Fragasso G, Hackett D, Lipkin DP, Maseri A, Born GV, et al. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. *Thromb Haemost* 1990;63:163-8.
- Mammen EF, Alshameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system. *Semin Thromb Hemost* 1995;21 Suppl 2:113-21.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
- Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, Oncul A, Umman B, Koylan N, et al. Aspirin-resistant platelet aggregation in a cohort of patients with coronary heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:461-5.
- Pamukcu B, Oflaz H, Oncul A, Umman B, Mercanoglu F, Ozcan M, et al. The role of aspirin resistance on outcome in patients with acute coronary syndrome and the effect of clopidogrel therapy in the prevention of major cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:103-10.
- Davi G, Romano M, Mezzetti A, Procopio A, Iacobelli S, Antidormi T, et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998;97:953-7.
- Kharbanda RK, Walton B, Allen M, Klein N, Hingorani AD, MacAllister RJ, et al. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation* 2002;105:2600-4.
- Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998;97:716-20.
- Quyyumi AA. Effects of aspirin on endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1998;82:31S-33S.
- Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32 Suppl 3:S29-32.
- Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32:293-304.
- Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32 Suppl 3:S29-32.
- Pamukcu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:213-22.
- Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J* 2005;149:675-80.
- Cheng G, Shan J, Xu G, Liu P, Zhou Y, Zhu Y, et al. Relationship between endothelial dysfunction, oxidant stress and aspirin resistance in patients with stable coronary heart disease. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:287-92.
- Belhassen L, Pelle G, Dubois-Rande JL, Adnot S. Improved endothelial function by the thromboxane A2 receptor antagonist S 18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1198-204.