

Kronik Sigara İçen Koroner Arter Hastalarında Agonistlerle İndüklenmiş İn-vitro Trombosit Agregasyon Yanıtı

Uz. Dr. Abdi SAĞCAN, Doç. Dr. S. Bedii OMA*[†], Prof. Dr. Mustafa AKIN**
Atakalp Kalp Hastanesi, *Ege Tıp Fak. İç Hastalıkları ve **Kardiyoloji A.B.D., İzmir

ÖZET

Amaç: Kronik sigara içiminin trombosit agregasyonu üzerine etkileriyle ilişkili birbirleriyle çelişen farklı yayınlar bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kronik sigara içiminin koroner arter hastalarında, değişik agonistlerle indüklenmiş in-vitro trombosit agregasyonu üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Materyel ve Metod: Çalışmaya, klinik ve laboratuvar verileri sonucunda kararlı angina pectoris veya göğüs ağrısı kontrol edilmiş kararsız angina pectoris tanısı almış toplam 121 olgu alındı. Bunlardan kronik sigara içen 53 olgu Grup I, sigara içmeyen 68 olgu Grup II'yi oluşturdu.

Koroner anjiyografi öncesinde, olgulardan trombosit zengin plazma örnekleri in-vitro koşullarda adenosin difosfat (10 µmol/L), kollajen (0.6 µg/ml) ve epinefrin (20 µmol/L) ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Bohr'un Turbidometrik Yöntemi kullanılarak her bir agonist için oluşturulan trombosit agregasyon eğrilerinden aktivasyon yüzde (%) ve süreleri (sn) hesaplandı.

Bulgular: Adenosin difosfat, kollajen ve epinefrin ile indüklenmiş in-vitro trombosit agregasyon yanıtına ait aktivasyon yüzdeleri (sırasıyla p değerleri: <0.05, <0.0001, <0.0001) ve yanıt süreleri Grup I'de anlamlı olarak yükseklik göstermekteydi (p<0.05, p<0.05, p<0.0001).

Sonuç: Kronik sigara kullanan koroner arter hastalarında, aspirine eklenecek daha güçlü antiagreganlarla yapılacak klinik çalışmalara gereksinim bulunduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Sigara, koroner arter hastalığı, trombosit agregasyonu

Kronik sigara içimi, koroner ve periferik arterlerde aterosklerotik süreçlerin gelişimi için bilinen major risk faktörlerinden birisidir. Kronik sigara içiminin hemostatik dengede önemli rolleri olan trombosit fonksiyonları, eikozonoid sistem ve tromboksan A2 üretimi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu olumsuz etkilerin aktif sigara içiminin yanısıra pasif içicilerde de geliştiği gösterilmiştir (1).

Çalışmamızda, kararlı angina pectoris (KAP) veya göğüs ağrısı kontrol edilmiş kararsız angina pectoris (KSAP) kliniği bulunan, koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı kanıtlanmış olgularda, kronik sigara içiminin değişik agonistlerle indüklenmiş in-vitro trombosit agregasyonu ile tedavi gereksinimi ve sonuçları üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya koroner anjiyografi yapılmak üzere yatırılan olgular arasında klinik ve laboratuvar verileri sonucunda KAP veya göğüs ağrısı kontrol edilmiş KSAP tanısı almış, koroner anjiyografisi sonrası koroner arter hastalığı saptanan toplam 121 olgu alındı. Bunlardan kronik sigara içen 53 olgu (20 adet/gün, ort:25 paket yılı) Grup I, sigara içmeyen 68 olgu Grup II'yi oluşturdu. Kontrolsüz hipertansiyon, insülin kullanımı gerektiren diabetes mellitus, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü, son 1 yılda geçirilmiş serebrovasküler olay, göğüs ağrısı kontrol edilmemiş KSAP kliniği ve kanama diyatezi bulunan olgular çalışma dışı bırakıldılar. Olguların tamamı 100-300 mg/gün aspirin, 40-60 mg/ oral nitrat yanısıra daha azı kalsiyum kanal blokleri, B bloker, antiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü grubu ilaçlardan birisini kullanmaktaydılar. Gruplara ait demografik, klinik ve tedavi bilgileri tablo'de sunulmuştur.

Trombosit fonksiyonlarının ölçümü: Tüm olgulardan koroner anjiyografi öncesinde, sabah aç karnına, oda ısısında, istirahat halinde, minimal turnike uygulaması ile brakıyal venden kan örneği alındı. Kronik sigara içimi anamnezi bulunan hastalardaki kan örneğinin hastaneye yatış öncesi içilen son sigaradan sonraki 2 saat içinde alınması sağlandı. Alınan 9 cc. kan örneği, içinde 1 cc. %3.8'lik sodyum sitrat bulunan özel plastik tüplere konuldu. Oluşan karışım 200 g.'de ve 15 dk. süreyle santrifüje edilerek, trombosit zengin plazma örnekleri elde edildi. Bu örnekler daha sonra in-vitro koşullarda adenosin difosfat (ADP, 10µmol/L), kollajen (0.6µg/ml) ve epinefrinle (20µmol/L) ayrı ayrı karşılaştırıldı. Trombositlerin agreg oldukları plazmadaki optik dansite değişikliği esasına dayalı olarak çalışan Bohr'un Turbidometrik Yöntemi kullanılarak trombosit agregasyon eğrileri oluşturuldu. Elde edilen eğriler özel milimetrik kağıtlara kaydedildi. Her bir agonist için oluşan agregasyon eğrisinin amplitüd (% aktivasyon) ve süreleri (saniye) hesaplandı. Ayrıca koroner

Alındığı tarih: 7 Aralık 2000, revizyon 17 Nisan 2001
Yazışma adresi: Uz. Dr. Abdi Sağcan, Gediz cad. Şakirbey apt.,
9-11, K:6, D:16, 35040 Bornova-İzmir
Tlf: (0232) 374 2235 Faks: (0232) 441 6766
E-posta: Abdisagcan@superonline.com

anjyografi öncesi, olguların bazal aktive pıhtılaşma süreleri (ACT/saniye) ile fibrinojen, trombosit sayıları ve kan lipid profilleri belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme: İstatistiksel analizler için primer paket programı kullanıldı. Parametrelerin değişkenliğine göre Student t testi ve Chi-kare testi uygulandı. Tüm bulgular için ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında cinsiyet ve fonksiyonel kapasite açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Sigara içen koroner arter hastalarının yaş ortalamaları anlamlı olarak düştü ($p < 0.05$). Kararlı angina pectoris ve KSAP açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$), hipertansiyon ve geçirilmiş miyokard infarktüsü oranları Grup I'de anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Gruplar arasında kullanılan ilaç tedavileri açısından farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Lezyonlu damar sayısı ve segmenter duvar hareket bozukluğu açısından benzerlik bulunmakla birlikte ($p > 0.05$), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Grup I'de anlamlı olarak düştü ($p < 0.001$). Revaskülarizasyona yönelik toplam girişim (koroner bypass, PTCA, stent) veya PTCA stent uygulaması oranı Grup I'de, medikal tedavi gereksinimi Grup II'de anlamlı olarak fazlaydı ($p = 0.011$, $P = 0.05$, $P = 0.015$). Her 2 grupta CABG gereksinimi ile PTCA (stent uygulanan olgularda işlem öncesi darlık oranları, işlem başarısı ve işlem sonrası rezidü darlık oranları ve 6. aydaki restenoz oranları açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Bazal ACT, fibrinojen, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değerleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken ($p > 0.05$), Grup I'de trombosit sayısı anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak düştü ($p < 0.05$) (Tablo 3).

ADP, kollajen ve epinefrinle uyarılmış in-vitro trombosit agregasyon yanıtına ait aktivasyon yüzdeleri Grup I'de anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p değerleri: < 0.05 , < 0.0001 , < 0.0001). Her 3 agoniste ait agregasyon yanıt süreleri yine Grup I'de anlamlı olarak yükseklik göstermekteydi ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.0001$) (Tablo 4). Her 2 grupta agonistlerle oluşturulmuş trombosit agregasyonunun aktivasyon yüzde ve süreleri ile, fibrinojen, total, HDL, LDL koles-

Tablo 1. Olgulara ait demografik ve klinik özellikler

	Grup I n=53	Grup II n=68	P
Yaş	51±8	58±10	<0.0001
Cinsiyet			
Erkek	47 (%88)	50 (%74)	NS
Kadın	6(%12)	18 (%16)	NS
Fonk. Kapasite			
sınıf I	27(%51)	38(%56)	NS
sınıf II	22(%42)	29 (%43)	NS
sınıf III	4(%7)	1 (%1)	NS
Klinik			
KAP	22(%42)	23(%34)	NS
KSAP	31(%59)	45(%66)	NS
Daha önce Mİ	39(%73)	36(%53)	<0.05
Hipertansiyon	28(%53)	20(%29)	<0.05
Kullanılan ilaç			
Nitrat	53(%100)	68(%100)	NS
Aspirin	53(%100)	100(%100)	NS
B bloker	17(%32)	16(%24)	NS
ACEİ	10(%19)	17(%25)	NS
Ca-bloker	20(%38)	23(%34)	NS

Mİ: Miyokard infarktüsü, ACEİ: Angiotensin konverting enzim inhibitörü, NS: $p > 0.05$

KAP: Kararlı angina pectoris, KSAP: Kararsız angina pectoris

Tablo 2. Olgulara ait anjiyografik ve revaskülarizasyon özellikleri

	Grup I	Grup II	P
Lezyonlu damar sayısı			
1 damar	25(%47)	33(%48)	NS
2 damar	15(%28)	25(%37)	NS
3 damar	13(%25)	10(%15)	NS
DHB	31(%59)	29(%43)	NS
LVEF (%)	49±9	55±8	<0.0001
Öneri			
PTCA stent	39(%73)	37(%54)	=0.05
CABG	10(%19)	13(%19)	NS
Tıbbi	4(%8)	18(%27)	<0.05
Total girişim	49(%92)	50(%72)	=0.01
PTCA (stent uygulamasında)			
İÖ darlık	91±11	88±10	NS
İS darlık	15±5	13±8	NS
6.ayda restenoz	13(%34)	10(%28)	NS

DHB: Duvar hareket bozukluğu, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, İÖ: İşlem öncesi, İS: İşlem sonrası, NS: $p > 0.05$

terol ve trigliserid değerleri arasında korelasyon gözlenmedi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Sigaranın trombosit agregasyonu üzerine olan etkileriyle ilişkili sonuçları birbirleriyle çelişen farklı yayınlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda sigaranın

Tablo 3. Olgulara ait laboratuvar özellikleri

	Grup I	Grup II	P
Bazal ACT (sn)	101±22	105±15	NS
Tromb. sayısı (x10 ³ /ml)	259±80	230±63	<0.05
Kolesterol (mg/dl)			
Total	248±51	238±37	NS
HDL	33±13	47±11	<0.0001
LDL	152±28	148±20	NS
Trigliserid (mg/dl)	235±62	220±26	NS
Fibrinojen (mg/dl)	231±50	217±46	NS

NS: p>0.05

Tablo 4. Agonistlerle oluşan in-vitro trombosit agregasyon yanıtı

	Grup I	Grup II	P
ADP			
Aktivite (%)	39±15	34±12	<0.05
Süre (sn)	177±147	133±78	<0.05
Kollajen			
Aktivite (%)	46±33	24±21	<0.0001
Süre (sn)	465±184	405±138	<0.05
Epinefrin			
Aktivite (%)	29±13	21±11	<0.001
Süre (sn)	362±133	264±120	<0.0001

trombosit agregasyonunu arttırdığı, bazı çalışmalarda ise azalttığı belirtilmektedir (2). Ateroskleroz gelişimindeki rolü kesin olarak kanıtlanmış sigaranın olumsuz etkileri damar duvar endoteli, trombositler, oksidatif sistem, koagülasyon sistemi ve hatta lipit profili üzerinde olmaktadır. Sigaranın trombositler üzerine olan etkileri, daha çok sağlıklı bireylerde araştırılmış olup, koroner arter hastalığı tanısı kesinleşmiş olgulardaki etkileriyle ilişkili araştırma sayısı daha sınırlı kalmıştır. Bu durum çalışmamızın çıkış noktasını oluşturmuştur.

Kronik sigara içen olguların koronerlerinde, aterosklerotik plak olsun veya olmasın, bazal veya nitroglicerine uyarılmış vazodilatasyon yanıtı anlamlı olarak azalmaktadır (3). Yine bu olguların brakial arterlerine uygulanan 5 dakikalık geçici oklüzyon sonrası (pressure-cuff occlusion) gelişmesi gereken akım aracılı (flow-mediated) çap artışı, sigara içmeyen olgulara oranla anlamlı derecede az olmaktadır. Periferik bir arterde saptanan bu patolojik bulgu, çoğu kez bozulmuş koroner akıma paralellik göstermektedir (4). Kronik sigara içen olgularda, bradikinin ve kalsiyum iyonoforu ile uyarılmış EDRF salınımı (5) ve trombositlerden salınan nitrik oksit dü-

zeyleri de (6) anlamlı olarak azalmaktadır. Sonuçta gelişen vazomotor fonksiyon bozukluğu, koroner arter hastalığı gelişimi yanı sıra kan basıncı artışına (7) katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda, kronik sigara içen hastalarımızda hipertansiyon sıklığının anlamlı derecede arttığı ve bu bulgunun literatürle uyumluluk gösterdiği belirlendi.

Sigara içimi sonrası plazmanın oksidatif özelliklerinde değişiklikler olmaktadır. Bu olgularda antioksidan E vitamini düzeyinin azaldığı, konjuge diene, serbest yağ asidi ve lipit hidroperoksit düzeylerinde artış gözlemlendiği belirtilmektedir. Sigara içimini takiben dakikalar içinde lökositlerin damar duvarına yapışmasında ve lökosit-trombosit agregatlarının oluşumunda artış meydana gelmektedir. C vitamini suplementasyonu ile yapışma ve agregat gelişimi azalmaktadır (8,9). Çalışmaya alınan her iki gruptaki olguların hiçbirisi antioksidan ilaç kullanmadığından, alt gruplar oluşturularak bir karşılaştırma yapılmadı.

Yoğun sigara içen sağlıklı bireylerde, içmeyen bireylerle kıyaslandığında eritrosit, trombosit, total kolesterol ve trigliserid seviyelerinin farklılık göstermediği; başka bir çalışmada ise ADP ile uyarılmış trombosit agregasyonu ile HDL kolesterol düşüklüğü, epinefrinle uyarılmış trombosit agregasyonu ile trigliserid düzeyleri arasında korelasyonun bulunduğu ve sonuçta bozulmuş lipit profilinin trombosit reaktivitesini arttırdığı belirtilmiştir (10,11). Çalışmamızda, kronik sigara içen grupta, trombosit sayısı anlamlı olarak fazlayken, HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü dışında, kan lipit profili açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Ayrıca, her 3 agonist ile oluşan in vitro trombosit agregasyon yanıtı ile total, HDL, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kronik sigara içen olgularda koagülasyon sisteminde de değişiklikler olmaktadır. İlimli hipertansiyonu olan, sigara içen ve koroner arter hastalığı bulunmayan 10 hastada euglobin pıhtı erime zamanı (euglobin clot lysis time)'nin hafifçe yükseldiği, doku plazminojen aktivatörü, vonWillebrand Faktör ve fibrinojen düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise, kronik sigara içen olgularda plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) antijen düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ve plazma PAI-1 antijen ve PAI aktivitesinin paket yılı sigara içimiyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır (12-14). Çalış-

mamızda, kronik sigara içen grupta basal ACT değeri daha düşük, kan fibrinojen seviyesi daha yüksek saptanmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemekteydi. Ayrıca fibrinojen düzeyi ile agonistlerle indüklenmiş trombosit agregasyon yanıtı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Sağlıklı sigara içicilerinde, in-vivo spontan trombosit agregat sayısının anlamlı olarak arttığı, bu artışın yaş, kadın cinsiyet, fibrinojen, vonWillebrand Faktör düzeyi ve sigara içim süreleriyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu küçük spontan agregatlar GpIIb/IIIa reseptör blokerleri ile inhibe edilebilirlerken, GpIb reseptör blokerleri ile inhibe edilememektedir. Sigara içen olgulardaki trombositler, in-vitro koşullarda da herhangi bir uyarana daha fazla yanıt vermekte, yani daha duyarlı hale gelmektedir (15- 18).

Sigara içen olgularda, trombosit reaktivitesindeki artışın farklı ve kompleks mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nikotin infüzyonu, kollajen ile indüklenmiş trombosit agregasyon yanıtını etkilememektedir. Bu nedenle trombosit agregasyonu artışında sekonder mekanizmaların etkili olduğu ileri sürülmüştür (19).

Sağlıklı bireylerde, iki adet ardışık sigara içimini takiben geçici lökosit sayısı ve nötrofil aktivasyonu artışı gözlenirken, nötrofil elastaz, solubl intersellüler adezyon molekülü (sICAM), von Willebrand Faktör düzeyleri ve trombosit sayıları değişmemektedir. Kronik sigara içen olgularda trombosit tromboksan A₂ ve 5-HT₂A reseptör dansitesi anlamlı olarak artmakta, ancak reseptör duyarlılığı değişmemektedir (13,20,21). Preagregatuvar tromboksan A₂ artışına trombosit p-selektin ve plazma cp-selektin düzeyi artışı eşlik etmektedir (22). Beta-tromboglobulin, trombosit faktör-4, 6 ketoPGF₁α düzeyleri değişmemekte, trombosit cGMP ve plazma cAMP düzeyleri anlamlı olarak azalmaktadır. Sigara içen olgularda 100 mg/gün aspirin ile ADP aracılı trombosit agregasyonunun bloke edildiği, ancak trombosit alfa granüllerinden ifade edilen cp-selektin seviyelerinin yeterince azaltılmadığı belirtilmektedir. Kronik sigara içen olgularda, 40mg/gün nifedipin tedavisi ile agonistlerle indüklenmiş trombosit agregasyon yanıtı değişmemektedir (22-25). Kronik sigara içen olgularımızda 100-300 mg/gün aspirin kullanımının, sadece ADP ile değil, aynı zamanda kollajen ve epi-

nefrinle de oluşan in-vitro trombosit agregasyonunu yeterince engelleyemediği dikkati çekti.

Kronik sigara içen ve koroner arter hastalığı bulunmayan bireylerde yapılmış olan bir çalışmada, yeni içilmiş sigara ile ADP, kollajen ve trombosit aktive edici faktör aracılı in-vitro trombosit agregasyon yanıtının değişmediği saptanmıştır. Kararlı angina pektoris tanısı almış, sigara içen ve 325 mg/gün aspirin verilmekte olan 12 olguda ise trombinle indüklenmiş trombosit agregasyon yanıtının anlamlı oranda arttığı belirtilmiştir (16,26). Çalışmamızda kronik sigara içen olguların trombositlerinin in-vitro ortamda ADP, kollajen ve epinefrine, içmeyen olgularla kıyaslandığında anlamlı oranda fazla agregasyon yanıtı gösterdiği gözlemlendi. Yanıt artışı agregasyonun hem amplitüdü (%) hem de süresi için söz konusuydu. Toplam girişim (CABG, PTCA±stent) gereksinimi sigara içen olgularda, tıbbi tedavi gereksinimi ise içmeyen olgularda anlamlı oranda fazla bulundu. Gruplar arasında işlem başarısı ve işlemden 6 ay sonraki restenoz oranları açısından farklılık gözlenmedi ve sonuçlarımızın Vioalis ve arkadaşlarının (27) yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla uyumluluk gösterdiği dikkati çekti.

Sonuçta kronik sigara içen koroner arter hastalarında antiagregan tedaviye rağmen in-vitro trombosit agregasyon yanıtı anlamlı olarak artmaktadır. Bu olgularda girişimsel işlem başarısı ve restenoz hızının in-vitro trombosit agregasyon artışından etkilendiği gözlenmemekle birlikte, in-vivo trombosit agregasyon yanıtı ile işlem başarısı ve restenoz oranları arasındaki ilişkiyi araştıran ilave çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca, koroner arter hastalığının gelişiminde tartışmasız major risk faktörü olan sigaranın bırakılması, aspirine ek olarak verilecek antiagreganlarla klinik sonuçları araştırarak çalışmalara gereksinim bulunduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kritzh, Sinzinger H: Passive smoking, platelet function and atherosclerosis. Wien Klin Wochenschr 1996; 108:582-8
2. Sharp DS, Benowitz NL, Bath PM et al: Cigarette smoking sensitizes and desensitizes impedance-measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. Thromb Haemost 1995; 74:730-5
3. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J: Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary

arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92:1094-100

4. **Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA:** Smoking correlates with flow-mediated brachial artery vasoactivity but not cold pressor vasoactivity in men with coronary artery disease. *Int J Card Imaging* 1998; 14:11-7

5. **Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT:** Smoking impairs endothelium-dependent relaxation of saphenous vein. *Br J Surg* 1993; 80:1242-5

6. **Ikedo H, Takajo Y, Murohara T et al:** Platelet-derived nitric oxide and risk factors. *Hypertension* 2000; 35:904-7

7. **Rigotti NA, Pasternak RC:** Cigarette smoking and coronary heart disease: risk and management. *Cardiol Clin* 1996; 14:51-68

8. **Blache D:** Involvement of hydrogen and lipid peroxides in acute tobacco smoking-induced platelet hyperactivity. *Am J Physiol*; 268(2Pt 2): H679-85

9. **Lehr HA, Weyrich AS, Saetzler RK et al:** Vitamin C blocks inflammatory platelet-activating factor mimetics created by cigarette smoking. *J Clin Invest* 1997; 99:2358-64

10. **Maly J, Pecka M, Vodickova L et al:** Changes in the activity of thrombocytes by smoking. *Kralova* 1990; 33(3):325-33

11. **De Padua Mansur A, Caramelli B, Vianna CB, Chamone D, Ramires JA:** Smoking and lipoprotein abnormalities on platelet aggregation in coronary heart disease. *Int J Cardiol* 1997; 62:151-4

12. **Gleerup G, Winther K:** Smoking further increases platelet activity in patients with mild hypertension. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:49-52

13. **Blann AD, Kirkpatrick U, Devine C, Naser S, McCollum CN:** The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and endothelium. *Atherosclerosis* 1998; 141:133-9

14. **Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, Booth Na:** The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol* 1997; 97:208-13

15. **Rival J, Riddle JM, Stein PD:** Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45:75-85

16. **Taylor RR, Sturm M, Vandongen R, Strophair J, Beilin LJ:** Whole blood platelet aggregation is not affected by cigarette smoking but is sex-related. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14:665-71

17. **Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y:** Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999; 93:271-8

18. **Fusegawa Y, Handa S:** Platelet aggregation induced by ADP or epinephrine is enhanced in habitual smokers. *Thromb Res* 2000; 97:287-95

19. **Nowak J, Andersson K, Benthin G, Chen J, Karlberg KE, Sylven C:** Effect of nicotine infusion in humans on platelet aggregation and urinary excretion of a major thromboxane metabolite. *Acta Physiol Scand* 1996; 157:101-7

20. **Modesti PA, Abbate R, Gensini GF, Colella A, Neri Serneri GG:** Platelet Thromboxane A2 Receptors in Habitual Smokers. *Thromb Res* 1989; 55:195-201

21. **Markovitz JH, Tolbert L, Winders SE:** Increased serotonin receptor density and platelet GPIIb/IIIa activation among smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:762-6

22. **Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Stummvoll G et al:** Low-dose aspirin does not lower in vivo platelet activation in healthy smokers. *Br J Haematol* 1998; 102:1229-31

23. **Nakashima Y, Kawashima T, Nandate H, Yashiro A, Kuroiwa A:** Sustained-release nifedipine (nifedipine L) suppresses plasma thromboxane B2 and 6-keto prostoglandin F1 alpha in both young male smokers and nonsmokers. *Am Heart J* 1990; 119:1267-73

24. **Rangemark C, Wennmalm A:** Smoke-derived nitric oxide and vascular prostacyclin are unable to counteract the platelet effect of increased thromboxane formation in healthy female smokers. *Clin Physiol* 1996; 16:301-15

25. **Weber AA, Liesener S, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K:** Habitual smoking causes an abnormality in platelet thromboxane A2 metabolism and results in an altered susceptibility to aspirin effects. *Platelets* 2000; 11: 177-82

26. **Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G:** Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92:2432-6

27. **Violaris AG, Thury A, Regar E, Melkert R, Seruys PW:** Influence of history of smoking on short term (six month) clinical and angiographic outcome after successful coronary angioplasty. *Heart* 2000; 84:299-306