

Stabil Koroner Arter Hastalarında “Arterial Stiffness” ile Asetilsalisilik Asidin Etkinliği Arasında Bir İlişki Var mıdır?

Is There a Relationship Between the Arterial Stiffness and Effectiveness of Acetylsalicylic Acid in Patients with Stable Coronary Artery Disease?

Ömer Gedikli¹, Sinan Şahin², Caner Karahan³, Merih Kutlu¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

¹ Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

² Bergama Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Bergama, İzmir, Türkiye

² Department of Cardiology, Bergama State Hospital, Bergama, Izmir, Turkey

³ Özel Yıldızlı Güven Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Trabzon, Türkiye

³ Department of Biochemistry, Private Yıldızlı Guven Hospital, Trabzon, Turkey

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada stabil koroner arter hastalarında “arterial stiffness (AS)” ile asetilsalisilik asidin etkinliği arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya stabil koroner arter hastalığı olan (anjyografik olarak dokümanite edilmiş) ve en az bir hafta boyunca 100 mg asetilsalisilik asit kullanan 82 ardışık hasta alındı. AS’in değerlendirilmesinde aortik nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksi (Alx) kullanıldı. Bu parametreler SphygmoCor cihazı ile ölçüldü. Asetilsalisilik asidin etkinliği serum tromboksan (Tx) B2 düzeyleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubunun yaş ortalaması 63 ± 9 yıl idi. Çalışma grubunda aortik NDH 11.7 ± 2.8 (m/sn) ve Alx 28 ± 9 (%) olarak bulundu. Hastaların serum TxB2 düzeyleri 428 ± 1312 (mg/dL) idi. Serum TxB2 ile AS parametreleri olan aortik NDH ($r=0.01$, $p=0.8$) ve Alx ($r=0.1$, $p=0.4$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak total kolesterol ($r=0.21$, $p=0.05$) ve LDL kolesterol ($r=0.25$, $p=0.02$) düzeyleri ile serum TxB2 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları stabil koroner arter hastalarında AS ile asetilsalisilik asidin etkinliği arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Arterial stiffness, asetilsalisilik asit, tromboksan B2.

Geliş Tarihi: 24.05.2013 • **Kabul Tarihi:** 13.06.2013

Yazışma Adresi/
Correspondence

Dr. Ömer Gedikli

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Trabzon-Türkiye

e-posta
dromergedikli@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: We aimed to investigate whether arterial stiffness (AS) is associated with effectiveness of acetylsalicylic acid in patients with stable coronary artery disease.

Patients and Methods: We enrolled 82 consecutive stable coronary artery disease patients taking at least one week acetylsalicylic acid. AS was evaluated by aortic pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx). These parameters were measured with Sphygmo-Cor device. Acetylsalicylic acid efficacy was evaluated by serum thromboxane B2 (TxB2) level.

Results: The mean age was 63 ± 9 years. Aortic PWV was 11.7 ± 2.8 (m/sec) and AIx was 28 ± 9 years (%), in the study group. Serum TxB2 level was 428 ± 1312 (mg/dL). There was no significant correlation between serum TxB2 level and AS parameters. However, total cholesterol ($r=0.21$, $p=0.05$) and LDL cholesterol ($r=0.25$, $p=0.02$) levels were significantly correlated with the serum levels of TxB2.

Conclusion: The findings of this study suggest that there is no relationship between AS and efficacy of acetylsalicylic acid in patients with stable coronary artery disease.

Key Words: Arterial stiffness, acetylsalicylic acid, tromboxane B2.

Received: 24.05.2013 • **Accepted:** 13.06.2013

GİRİŞ

Yeni antiplatelet ilaçların gelişmesine rağmen asetilsalisilik asit hala birincil ve ikincil koruma amaçlı kullanılmaktadır⁽¹⁾. Asetilsalisilik asit siklooksijenaz enzimini inhibe ederek tromboksan (Tx) A2 sentezini bloke eder. Asetilsalisilik asit çok sık kullanılmasına rağmen etkinliği hastalar arasında çeşitlilik göstermektedir⁽²⁾. Bazı hastalarda asetilsalisilik asit ile trombosit fonksiyonları yeterince baskılanamaz⁽²⁾. Bu duruma asetilsalisilik asit direnci denir. Asetilsalisilik asit direncinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler ve asetilsalisilik asit direncini etkileyen faktörler önemli bir araştırma alanıdır. Stabil koroner arter hastalığı arasında asetilsalisilik asit direnci olanlarda kardiyovasküler olay insidansı üç kat artmıştır⁽³⁾. TxB2, TxA2'nin stabil inaktif yıkım ürünüdür ve asetilsalisilik asit etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan güvenilir bir belirteçtir⁽⁴⁾.

Aortik nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksi (AIx) "arterial stiffness (AS)" değerlendirmesinde kullanılan iki altın standart parametredir^(5,6). Artmış AS hem kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür hem de bu hastalığı olanlarda uzun dönem prognozun önemli bir prediktörüdür^(7,8). Yamasaki ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada aortik NDH'nin trombosit aktivasyonunun bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir⁽⁹⁾. Artmış trombosit aktivasyonu asetilsalisilik asit direncinden sorumlu potansiyel mekanizmalardan birisidir. Literatürde asetilsalisilik asit direncini etkileyen faktörleri araştırılan çok sayıda çalışmada olmasına rağmen AS ile asetilsalisilik asit etkinliği arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterince çalışma yoktur⁽²⁾. Biz bu çalışmada asetilsalisilik asit kullanan stabil koroner arter hastalarında AS ile asetilsalisilik asit etkinliğinin göstergesi olan serum TxB2 arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışma için belirlenen üç aylık bir süre içerisinde kardioloji anabilim dalı polikliniğine başvuran, stabil koroner arter hastalığı olan (anjyografik olarak dokümanite edilmiş) ve en az bir hafta boyunca 100 mg asetilsalisilik asit kullanan 82 ardışık hasta alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Atriyal fibrilasyon, A-V tam blok, bilinen ciddi valvüler ve konjenital kalp hastalığı, periferik arter hastalığı olanlar; trombosit sayısı 110.000'in altında olanlar, son bir ay içerisinde kararsız anjina veya akut miyokart enfarktüsü geçirenler; tienopiridin grubu ilaç kullananlar; aktif enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalığı olanlar ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan hastaların önce AS parametreleri ölçüldü ardından da asetilsalisilik asit etkinliğinin değerlendirilmesi için kan alındı. Asetilsalisilik asit etkinliği serum TxB2 düzeyleriyle değerlendirildi. Ayrıca, hastaların rutin biyokimyasal testleri çalışıldı. Çalışma için etik kuruldan izin alındı ve çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam formu alındı.

Serum Tromboksan B2 Ölçümü

Kan örnekleri 12 saat açlığı takiben en son alınan asetilsalisilik asit dozundan 2-6 saat sonra sabah 8 ile öğlen 12 saatleri arasında alındı. Kan örnekleri diurnal etkiden kaçınmak için her gün aynı zaman aralığında alındı. Antikoagüle edilmeyen kandan serum ayrılıp -80°C 'de analiz yapılabildi kadar bekletildi. Bütün çalışma grubunun kan örnekleri toplandıktan sonra TxB2 düzeyleri çalışıldı. Serum TxB2 düzeyleri ticari ELISA kitiyle (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA) ölçüldü.

Aortik Nabız Dalga Hızının Ölçümü

Aortik NDH, "foot to foot" yöntemiyle SphygmoCor (At-Cor Medical, Sydney, Australia) cihazı kullanılarak ölçüldü^(5,6). Bu yöntemle elektrokardiyografi (EKG) ile eş zamanlı olarak önce karotis sonra femoral nabız dalgası kaydedildi. Bu kayıtlardan EKG'de R dalgasının başlangıcı ile nabız dalgasının başlangıcı arasında geçen süre hesaplandı. Sonra femoral ve karotis için ölçülen bu sürelerin farkı cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Bu fark nabız dalgasının karotis arterden femoral artere yayılımı arasında geçen süreyi göstermektedir. Daha sonra vücut yüzeyinden karotis ve femoral arterlerde ölçüm yapılan yerler arasındaki mesafe ölçüldü. Bu ölçümün cihaza kaydedilmesiyle aortik NDH, m/sn cinsinden otomatik olarak hesaplandı. Bu işlem 10 ayrı kardiyak sıklısta yapılarak ortalama aortik NDH değerleri kaydedildi.

Augmentasyon İndeksinin Ölçümü

Alx, noninvaziv olarak SphygmoCor cihazıyla ölçüldü. Mikromanometre (Millar Instruments, Houston, Texas) kullanılarak radyal arter üzerinden basınç dalga formları SphygmoCor cihazına kaydedildi. Cihaz tarafından otomatik olarak ardışık 20 dalga formu kullanılarak santral aortik basınç dalga formu elde edildi⁽¹⁰⁾. Yine bu dalga formu üzerinde otomatik olarak nabız basıncı ve augmentasyon basıncı hesaplandı^(5,6). Alx, augmentasyon basıncının nabız basıncına bölünmesiyle elde edildi. Alx kalp hızından etkilendiği için kalp hızı 75 atım/dakika olacak şekilde normalize edildi⁽¹¹⁾.

Aortik NDH ve Alx ölçümleri yapılırken kullanılan basınç dalga kayıtlarının kalitesi cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. Analiz için, cihaz tarafından belirlenen kalite indeksi %80'den fazla olan kayıtlar kullanıldı. Ölçüm yapılan kayıtların ortalama kalite indeksi %96 idi. Bütün ölçümler, supin pozisyonda en az beş dakikalık dinlenme periyodunu takiben aynı kişi tarafından yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm değerler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Kolmogorov-Smirnov testinde serum TxB2 değerleri normal dağılıma uymadığı için analizde nonparametrik testler kullanılmıştır. Serum TxB2 düzeyleri ile sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analiziyle değerlendirildi. Çeşitli demografik özelliklerin serum TxB2 üzerine etkisi de Mann-Whitney U testiyle değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 14.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois) programıyla yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 63 ± 9 yıl olan 82 hasta alındı. Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların asetilsalisilik aside ek olarak kullandıkları ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışma grubunun serum TxB2 düzeyleri 428 ± 1312 (mg/dL) idi. Aortik NDH 11.7 ± 2.8 (m/

Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

Hasta popülasyonu (n= 82)	
Yaş (yıl)	63 \pm 9
Erkek (%)	89
HT (%)	76.8
DM (%)	19.5
Sigara (%)	8.5
BKİ (kg/m ²)	28 \pm 4
Kalp hızı	61 \pm 8
SKB (mmHg)	127 \pm 13
DKB (mmHg)	79 \pm 6
LDL (mg/dL)	108 \pm 36
HDL (mg/dL)	46 \pm 10
Total kolesterol (mg/dL)	165 \pm 44
Trigliserid (mg/dL)	122 \pm 78
PCI öyküsü (%)	41.4
CABG öyküsü (%)	32.9

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, BKİ: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, PCI: Perkütan koroner işlem, CABG: Koroner arter baypas greft operasyonu.

Tablo 2. Hastaların kullandıkları ilaçlar

Hasta popülasyonu (n= 82)	
Asetilsalisilik asit (%)	100
Beta-bloker (%)	73.2
ACE inhibitörü (%)	61
ARB (%)	18.3
Diüretik (%)	8.5
Kalsiyum kanal blokeri (%)	20.7
Nitrat (%)	14.6
Statin (%)	85.4
İnsülin (%)	3.7
OAD (%)	14.6
Amiodaron (%)	3.7

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, OAD: Oral antidiyabetik.

Tablo 3. TxB2 ile hasta karakteristikleri arasındaki ilişki

	TxB2 (mg/dL)		p
	+	-	
Erkek	466 ± 1387	118 ± 100	0.4
HT	334 ± 1142	741 ± 1768	0.3
DM	214 ± 341	480 ± 1451	0.4
Sigara	217 ± 360	265 ± 719	0.2
Beta-bloker	320 ± 1154	723 ± 1167	0.3
ACE inhibitörü	484 ± 1455	340 ± 1059	0.6
ARB	124 ± 209	496 ± 1442	0.3
Statin	439 ± 1405	362 ± 540	0.8
Kalsiyum kanal blokeri	96 ± 133	515 ± 1463	0.1
OAD	250 ± 386	459 ± 1411	0.6
PCI öyküsü	322 ± 952	503 ± 1522	0.5
CABG öyküsü	496 ± 1223	388 ± 1353	0.7

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, OAD: Oral antidiyabetik, PCI: Perkütan koroner işlem, CABG: Koroner arter baypas greft operasyonu, "+": Sol sütundaki hasta karakteristiklerinin varlığı, "-": Sol sütundaki hasta karakteristiklerinin yokluğu.

sn) ve Alx 28 ± 9 (%) olarak bulundu. Korelasyon analizinde asetilsalisilik asit etkinliğinin göstergesi olan serum TxB2 ile AS parametreleri olan aortik NDH ($r=0.01$, $p=0.8$) ve Alx ($r=0.1$, $p=0.4$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak total kolesterol ($r=0.21$, $p=0.05$) ve LDL kolesterol ($r=0.25$, $p=0.02$) düzeyleri ile serum TxB2 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Hastaların klinik özelliklerinin ve kullandıkları ilaçların serum TxB2 düzeylerini etkilemediği görüldü (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada AS'ın asetilsalisilik asidin etkinliği ile ilişkisi araştırıldı. AS parametreleri olan aortik NDH ve Alx ile asetilsalisilik asit etkinliğinin göstergesi olan serum TxB2 arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Korelasyon analizinde LDL ve total kolesterolün serum TxB2 ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.

Asetilsalisilik asidin etkinliği, hastalar arasında oldukça değişkendir ve bazı hastalarda trombosit fonksiyonları yeterince baskılanamamaktadır⁽²⁾. Bu durum asetilsalisilik asit direnci olarak adlandırılmaktadır. Asetilsalisilik asit direncini etkileyen çok sayıda faktör vardır. Yaş, diyabet, obezite, sigara ve hiperlipidemi gibi çeşitli faktörler, asetilsalisilik asit direnciyle ilişkili bulunmuştur⁽²⁾. Bu faktörler aynı zamanda AS'ı artırmaktadır⁽⁵⁾. Yamasaki ve arkadaşları AS'ın trombosit aktivasyonunun bağımsız belirleyicisi olduğunu gös-

termişlerdir⁽⁹⁾. Cooper ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da aortik NDH ile trombosit aktivasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur⁽¹²⁾. Asetilsalisilik asit direncinin birçok sebebinden birisi de trombosit aktivasyonunun artmasıdır⁽¹³⁾. Bu nedenle biz AS'ın trombosit aktivasyonunu artırarak asetilsalisilik asit etkinliğini azaltabileceğini düşündük. Ancak çalışmamızda AS parametreleri ile serum TxB2 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

AS ile asetilsalisilik asit etkinliği arasında ilişki bulunmasının çeşitli sebepleri olabilir. İlk olarak çalışmamızda AS değerlendirilmesinde aortik NDH ve Alx kullanıldı. Bu yöntemler AS değerlendirmesinde altın standart olmasına ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olmalarına rağmen arteriyel sistemin genel ve bölgesel özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Arteriyel sistemin lokal özellikleri hakkında bilgi veren "distensibilite" gibi AS parametreleri bu çalışmada kullanılmadı. Bu nedenle lokal AS parametrelerinin asetilsalisilik asit etkinliği ile ilişkisi ileriki çalışmalarda araştırılması gereken bir konudur. Optik agregometri, Verifynow, tromboelastogram, PFA-100, serum veya idrar TxB2 ve "platelet surface p selektin" gibi asetilsalisilik asit etkinliğini veya direncini değerlendiren çok sayıda test mevcuttur^(14,15). Bu testlerin asetilsalisilik asidin antitrombosit etkisini değerlendirmedeki başarısı yüksek değildir^(14,15). Ayrıca, bu testlerin birbiriyle korelasyonu da zayıftır^(14,15). Ancak serum TxB2 düzeyleri asetilsalisilik asit etkinliğini değerlendirmede güvenilir bir yöntemdir⁽¹⁴⁾. Bu nedenle biz bu çalışmada asetilsalisilik asidin etkinliğini sadece serum TxB2 düzeyleriyle değerlendirdik. Yakın zamanda Blann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, koroner arter hastalarında asetilsalisilik asit direnci birçok yöntemle birlikte değerlendirilmiştir⁽¹⁶⁾. Bu çalışmada asetilsalisilik asit direnci olanlar ile olmayanlar arasında aortik NDH ve Alx ölçümleri benzer bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Bu çalışma AS ile asetilsalisilik asit direnci arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bizim sonuçlarımız da bu çalışmayı desteklemektedir.

Bu çalışmada LDL ve total kolesterol düzeyleri ile serum TxB2 arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Petra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artmış LDL düzeylerinin araşidonik asidi üzerinden TxB2 düzeylerini artırdığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Friend ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada statin almasına rağmen LDL düzeyi yüksek olan hastalarda asetilsalisilik asit yanıtının kötü olduğunu göstermişlerdir⁽¹⁸⁾. Bizim çalışma grubumuzda hastaların %85'i statin almasına rağmen LDL değerleri (108 ± 36) bu hasta grubundaki hedef değerlerin üzerindeydi. Bizim bulgularımız literatürdeki hiperlipidemi ile Tx düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarını doğrulamaktadır.

Çalışmanın Sınırlamaları

Bu çalışmada AS değerlendirilmesinde lokal parametreler kullanılmamıştır. Ayrıca, asetilsalisilik asidin etkinliği sadece serum TxB2 ile değerlendirilmiştir. Bu konuda kesin kaniya varmak için değişik yöntemlerin eklendiği daha geniş hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada stabil koroner arter hastalarında AS parametreleri olan aortik NDH ve AIX ile asetilsalisilik asit etkinliğinin göstergesi olan serum TxB2 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bulgu, stabil koroner arter hastalarında AS'ın asetilsalisilik asit etkinliği ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Power RF, Hynes BG, Moran D, Yagoub H, Kiernan G, Ruggiero NJ, et al. Modern antiplatelet agents in coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1261-72.
2. Abaci O, Kilickesmez KO. Asetilsalisilik asit resistance: where are we now? *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:370-3.
3. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of asetilsalisilik asit resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;19:961-5.
4. Niccoli G, Giubilato S, Russo E, Spaziani C, Leo A, Porto I, et al. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2008;29:1843-50.
5. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
6. Tomlinson LA. Methods for assessing arterial stiffness: technical considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:655-60.
7. Palatini P, Casiglia E, Gąsowski J, Głuszek J, Jankowski P, Narkiewicz K, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health and Risk Manag* 2011;7:725-39.
8. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2010;138:112-8.
9. Yamasaki F, Furuno T, Sato K, Zhang D, Nishinaga M, Sato T, et al. Association between arterial stiffness and platelet activation. *J Hum Hypertens* 2005;19:527-33.
10. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932-7.
11. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000;525:263-70.
12. Cooper JN, Evans RW, Mori Brooks M, Fried L, Holmes C, Barinas-Mitchell E, et al. Associations between arterial stiffness and platelet activation in normotensive overweight and obese young adults. *Clin Exp Hypertens* 2013 (doi: 10.3109/10641963.2013.789045).
13. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Asetilsalisilik asit resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:986-93.
14. Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, Lattanzio S, Pietrangelo L, Habib A, et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose asetilsalisilik asit is not reflected consistently by platelet function assays: implications for asetilsalisilik asit "resistance". *J Am Coll Cardiol* 2009;53:667-77.
15. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Pali-saitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of asetilsalisilik asit resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:1702-8.
16. Blann AD, Kuzniatsova N, Lip GY. Vascular and platelet responses to asetilsalisilik asit in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2013;43:91-9.
17. Petra D, Bernd E. Low-density lipoproteins supply phospholipid-bound arachidonic acid for platelet eicosanoid production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998;275:777-84.
18. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: platelet responsiveness to asetilsalisilik asit in patients with hiperlipidemia. *BMJ* 2003;326:82-83.