

# KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA PLATELET FUNCTION ANALYZER-100 VE VERIFY-NOW SİSTEMLERİ KULLANILARAK ÖLÇÜLEN TROMBOSİT İŞLEVLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burak Pamukçu, Dr. Oğuzhan Arif Çimen, Dr. Kartal Emre Aslanger, Dr. Ebru Gölcük, Dr. İmran Önür, Prof. Dr. Hüseyin Oflaz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı kronik kararlı koroner kalp hastalığı nedeni takip edilmekte olan hastalarda antiagregan tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılan yöntemlerden 'Platelet Function Analyzer (PFA)-100' ve 'VerifyNow' sistemlerinin karşılaştırılmasıdır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamıza kararlı koroner kalp hastalığı nedeni ile kliniğimizden takip edilen ve düzenli olarak antiagregan dozda aspirin kullanan 42 hasta alındı. Hastalardan eş zamanlı olarak alınan kan örnekleri 1 saat içerisinde 'PFA-100' ve 'VerifyNow' sistemlerinde incelendi. PFA-100 sisteminde kollagen ve epinefrin (Col/Epi) ile kollagen ve ADP (adenozin difosfat) (Col/ADP) kartuşlarında ölçümler alındı. Col/Epi kartuşları ile alınan ölçümlerde kapanma zamanının 186 saniyenin altında oluşu aspirin direnci olarak kabul edildi. VerifyNow sisteminde de Aspirin kartuşları ile ARU >550 IU sonucu aspirin direnci olarak kabul edildi. Hastaların bazal demografik bulguları, tedavi rejimleri ile trombosit işlev testlerinin sonuçları karşılaştırıldı. Her iki yöntem arasında korelasyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Hastalardan PFA-100 ile %14,2'sinde, VerifyNow ile de %11,9'unda aspirin direnci mevcuttu.

Aspirin direnci olan ve olmayan hastaların demografik bulguları benzerdi. Yöntemler arasında korelasyon incelendiğinde korelasyon katsayısı  $r=0,60$  olarak bulundu ( $p=0,706$ ). Her iki yöntemle aspirin direnci saptanan hastalar benzer oranlarda olmakla beraber farklı hastalarda aspirin direnci saptanması nedeni ile yöntemler arası konkordans düşük bulundu (~%17).

**Sonuç:** Hastabaşı kullanıma elverişli iki farklı teknik ile yapılan ölçümlerde farklı trombosit fonksiyon sonuçlarına erişildi. Çalışmamızda karşılaştırılan yöntemler olan PFA-100 ve VerifyNow sistemleri arasında düşük konkordans saptandı. Trombosit fonksiyonlarının takibinde yararlı olan yöntemler arasında tutarsızlık halen antiagregan tedavinin rutin monitörizasyonu önünde engel teşkil etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Trombosit işlevleri, koroner kalp hastalığı, aspirin direnci, PFA-100, Verify-Now. Nobel Med 2011; 7(1): 79-83

## COMPARISON OF THE PLATELET FUNCTIONS MEASURED BY PLATELET FUNCTION ANALYZER-100 AND VERIFY-NOW SYSTEMS IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of our study was to compare the two methods 'Platelet Function Analyzer (PFA)- 100' and 'VerifyNow' systems which are used in the evaluation of the efficiency of antiplatelet therapy in patients with stable coronary heart disease.

**Material and Method:** Forty-two patient who were on follow-up from our outpatients clinic with the diagnosis of stable coronary heart disease treated with regular aspirin therapy were enrolled in the study. Blood samples were studied in a hour by the 'PFA-100' and 'VerifyNow' systems. In the 'PFA-100' system measurements were performed with the collagen and epinephrine (Col/Epi) and collagen and adenosine diphosphate cartridges. A closure time of <186s with Col/Epi cartridges was accepted as aspirin resistance. Aspirin resistance was defined as having an ARU>550 IU with the aspirin cartridges by

the 'VerifyNow' system. Baseline characteristics, therapy regimens and platelet function test were compared. A correlation analysis was also performed between the two platelet function test.

**Results:** Aspirin resistance was present in 14.2% and 11.9% of the patients by the 'PFA-100' and 'VerifyNow' respectively. Demographic findings were similar between the aspirin resistant and sensitive patients. We determined a correlation coefficient of  $r=0.60$  between the two methods ( $p=0.706$ ). Although the aspirin resistance prevalence was similar with both methods, the concordance was low because different patients were found resistant to aspirin by the methods used (~%17).

**Conclusion:** In our study we reached different platelet function results by the two point of care methods. A low concordance was found between the 'PFA-100' and 'VerifyNow' methods. Discordance between the platelet function assays is still an handicap in the routine monitorization of the antiplatelet therapy.

**Key Words:** Platelet function, coronary heart disease, aspirin resistance, 'PFA-100', 'Verify-Now'. *Nobel Med* 2011; 7(1): 79-83

### GİRİŞ

Aspirin, koroner arter hastalığında primer ve sekonder korunmada etkinliği kanıtlanmış güvenilir bir ilaçtır.<sup>1-3</sup> Ancak aspirin tüm hastalarda istenen düzeyde etkinlik sağlayamamaktadır. Klinik ve laboratuvar yöntemleri ile tanımlanan aspirin direnci kararlı koroner arter hastalığı nedeni ile tedavi görmekte olan hastalarda sık karşılaşılan bir durumdur. Kararlı koroner arter hastalarının yaklaşık olarak %23,4'ünde PFA-100 (Dade Behring, Marburg, Almanya) yöntemi ile aspirin direnci olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> Aspirin direnci bazı hasta gruplarında majör kardiyak olumsuz olay (akut koroner sendrom, inme ve kardiyak ölüm gibi) sıklığında artışa neden olabilmektedir.<sup>5</sup> Antiagregan tedavinin etkinliğini değerlendirmede birbirine karşı çeşitli üstünlükleri olan bir çok yöntem bulunmaktadır. Ancak bu yöntemlerin bir çoğu rutin günlük pratikte uygulanması zor, pahalı veya her merkezde ulaşılamayacak karmaşık prosedürlere sahip yöntemlerdir.<sup>6,7</sup>

Hastabaşında uygulanabilen basit ve göreceli ucuz yöntemler olarak PFA-100 ve VerifyNow (Accumetrics, San Diego, California, Amerika Birleşik Devletleri) sistemleri ön plana çıkmaktadır. Koroner kalp hastalığının yaygınlığı, buna bağlı olarak aspirin kullanılan ve aspirin direnci olan birey sayısının yüksekliği, aspirin direnci olanların tamamında olmasa da bazı

Tablo 1: Hastalara ait özellikler ve risk faktörleri	
Değişken	n=42
Yaş (yıl)	57 ± 7
Cinsiyet (kadın)	2 (%4,8)
Hipertansiyon	25 (%59,5)
Diabetes mellitus	(%26,2)
Sigara kullanımı	23 (% 54,8)
Koroner arter tutulumu	
• Sol ön inen arter	25 (%59,5)
• Sol sirkumfleks	11 (%26,2)
• Sağ koroner arter	13 (%31)
Kreatinin (mg/dl)	0,90 ± 0,07
Hemoglobin (g/dl)	14,2 ± 1,0
Trombosit (n/mm <sup>3</sup> )	255 000 ± 57 000
LDL kolesterol	93 ± 24
Aspirin dozu	182 ± 100
Değerler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak ifade edilmiştir.	

özel alt gruplardaki hastalarda artmış majör kardiyak olay sıklığı antiagregan tedavinin objektif kriterler ışığında ölçülmesini ve düzenlenmesini gerekli kılmaktadır. →

Çalışmamızın amacı kararlı koroner arter hastalığı olan düzenli olarak aspirin kullanan hastalarda anti-agregan tedavi etkinliğini değerlendirmede hastababında uygulanabilen trombosit fonksiyon testlerinden 'PFA-100' ve 'VerifyNow' sistemlerini karşılaştırmaktır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Fakülte Etik Kurulundan izin, hastalardan da aydınlatılmış onam alınarak gerçekleştirildi. Çalışmamıza kronik kararlı koroner kalp hastalığı nedeni ile polikliniğimizden medikal tedavi ile izlenmekte olan 42 ardışık hasta (2 kadın (%4,8), 57±7 yaş) alındı. Çalışmamızda koroner kalp hastalığı koroner anjiyografik olarak majör epikardiyal koroner arterlerde %50 ve üzerinde darlık saptanmasıyla belirlendi, son bir yıl içerisinde akut koroner sendrom geçirmeyen ve yeni koroner revaskülarizasyon ihtiyacı doğmayan hastalar da kararlı koroner arter hastalığı olan bireyler olarak kabul edildi. Hastalara ait demografik özellikler, koroner anjiyografi bulguları, biyokimyasal ve hematolojik incelemeler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda trombosit fonksiyonları 'Platelet Function Analyzer(PFA)-100' (Dade Behring, Marbourg, Almanya) cihazında kollajen ve epinefrin (Col/Epi) ile kollajen ve ADP kartuşları kullanılarak ve 'VerifyNow' sisteminde (Accumetrics, Sand Diego, CA, USA) Aspirin kartuşları kullanılarak incelendi.

PFA-100 sistemi in-vitro koşullarda primer hemostazı taklit eden bir düzenden oluşmaktadır. Cihaz içerisinde barındırdığı 147 µm çapında kollajen ve epinefrin veya ADP kaplı kapiller membran içerisinde sodium 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 diğer nedenlere bağlı kalıtsal veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarını (Glanzman hastalığı, ilaçlara bağlı vb.) dışlamak için doğrulama testi olarak kullanılmaktadır.<sup>8</sup>

'VerifyNow' sistemi (Ultegra-Rapid Platelet Function Assay) ise trombosit fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan hızlı basit ve doğru sonuç veren turbidimetrik bir yöntemdir. Cihaz reaksiyon odacıklarında trombin aktive edici peptid içermekte ve fibrinojen kaplı yuvalarına tam kanın yerleştirilmesi ile trombosit agregasyonu gerçekleşmektedir. Başlıca araziidonik asid içeren aspirin kartuşu aspirin direncini belirlemede kullanılabilir. Kan örneğinin optik

Tablo 2: PFA-100 ile aspirin direnci olan ve olmayan hastaların temel bulguları			
Değişken	Aspirin direnci olan n=6	Aspirin direnci olmayan n=36	p
Yaş (yıl)	53 ± 7	58 ± 7	0,569
Cinsiyet (kadın)	0	2	0,732
Hipertansiyon	3 (%12)	22 (%68)	0,466
Diabetes mellitus	0	11	0,115
Sigara kullanımı	2 (%9)	21 (%91)	0,243
Koroner arter tutulumu			
• Sol ön inen arter	4 (%16)	21 (%64)	0,534
• Sol sirkumfleks	2 (%18)	9 (%22)	0,503
• Sağ koroner arter	4 (%31)	9 (%22)	0,063
Kreatinin (mg/dl)	0,95 ± 0,05	0,89 ± 0,08	0,241
Hemoglobin (g/dl)	14,0 ± 0,5	14,3 ± 1,1	0,903
Trombosit (n/mm <sup>3</sup> )	262 000 ± 51 000	254 000 ± 58 000	0,101
LDL kolesterol	107 ± 25	91 ± 24	0,219
Aspirin dozu (mg/gün)	233 ± 103	173 ± 98	0,372

Değerler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak ifade edilmiştir.

dansitesinde oluşan farkın ölçülmesine dayanan bu yöntem ile 550 Aspirin Reaksiyon Ünitesi (ARU) üzerinde sonuç elde edilmesi aspirin direnci olarak kabul edilmektedir.<sup>9</sup>

## İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Devamlı değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T ve Mann-Whitney U testlerinden yararlanıldı. Aspirin direnci ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi korelasyon analizi ile inceledik. Tüm istatistiksel incelemelerde p değerinin ≤0,05 oluşu anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastalardan PFA-100 ile 6 (%14,2) Verify Now ile de 5 olguda (%11,9) aspirin direnci mevcuttu. Her iki yöntemle de ayrı ayrı değerlendirdiğimizde aspirin direnci olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bulguları benzerdi. Aspirin direnci olan ve olmayan hastalarda benzer oranlarda hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanım alışkanlığı mevcuttu. Hastalara ait temel demografik, anjiyografik ve kan parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. →

**KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA PLATELET FUNCTION ANALYZER-100 VE VERIFY-NOW SİSTEMLERİ KULLANILARAK ÖLÇÜLEN TROMBOSİT İŞLEVLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Tablo 3:** VerifyNow ile aspirin direnci olan ve olmayan hastaların temel bulguları

Değişken	Aspirin direnci olan n=5	Aspirin direnci olmayan n=37	P
Yaş (yıl)	58 ± 2	57 ± 8	0,696
Cinsiyet (kadın)	1 (%50)	1 (%50)	0,226
Hipertansiyon	3 (%12)	22 (%88)	0,683
Diabetes mellitus	1 (%9)	10 (%91)	0,607
Siğara kullanımı	4 (%17)	19 (%83)	0,237
Koroner arter tutulumu			
• Sol ön inen arter	2 (%8)	23 (%82)	0,317
• Sol sirkumfleks	2 (%18)	9 (%82)	0,393
• Sağ koroner arter	0	13	0,140
Kreatinin (mg/dl)	0,90 ± 0,10	0,90 ± 0,07	0,663
Hemoglobin (g/dl)	14,5 ± 0,7	14,2 ± 1,1	0,328
Trombosit (n/mm <sup>3</sup> )	279 000 ± 59 000	252 000 ± 57 000	0,894
LDL kolesterol	116 ± 38	90 ± 21	0,202
Aspirin dozu (mg/gün)	260 ± 89	171 ± 98	0,179

Değerler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak ifade edilmiştir.

'PFA-100' ve 'VerifyNow' ile aspirin direnci olan ve olmayan hastaların demografik, biyokimyasal ve hematolojik özellikleri sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

PFA-100 ile aspirin direnci saptanan hastalarda günlük ortalama aspirin dozu 233 ± 103 mg olarak belirlenirken aspirine duyarlı hastalarda ise 173 ± 98 mg idi. Verify Now sistemi ile aspirin direnci saptanan hastalarda günlük ortalama aspirin dozu 260 ± 89 mg iken aspirine duyarlı hastalarda ise 171 ± 98 mg olarak saptandı (p= 0,179). Çalışmamızda kullanılan aspirin dozu ve aspirin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamıza alınan hastaların medikal tedavi rejimleri incelendiğinde beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, calcium antagonisti, diüretik, statin ve fenofibrat kullanım oranlarının her iki yöntemle aspirin direnci olan ve olmayan tüm hasta gruplarında benzer olduğu saptandı.

PFA-100 ile 6 hastada aspirin direnci saptanırken VerifyNow ile 5 hastada aspirin direnci saptandı. Her iki yöntemle aspirin direnci saptanan hastalar benzer oranlarda olmakla beraber (p= 0,557) farklı hastalarda aspirin direnci saptanması nedeni ile yöntemler arası konkordans düşük bulundu (~%17). Yöntemler arasında korelasyon incelendiğinde korelasyon katsayısı r= 0,60 olarak bulundu (p= 0,706).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda koroner arter hastalığı nedeni ile düzenli aspirin kullanan hastalarda aspirin direncinin hastabaşında uygulanabilen yöntemler olan 'PFA-100' ve 'VerifyNow' sistemleri kullanılarak belirlenmesi ve her iki yöntem arasındaki korelasyon ve konkordans incelenmiştir. Çalışmamızın sonucunda aspirin direncini belirlemede 'PFA-100' ve 'Verify Now' sistemleri ile benzer oranlar saptanmakla birlikte hastalar tek tek ele alındığında test edilen yöntemlerin farklı hastalarda aspirin direnci saptadığı sonucuna ulaşıldı. Bu durum yöntemler arasında düşük konkordans oluşu ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda incelenen trombosit işlev testleri son derece duyarlı testler olup önceki çalışmalarda tek doz aspirinin trombosit işlevleri üzerine olan etkisini belirlemede optik agregometri ile benzer duyarlılıkta oldukları gösterilmiştir.<sup>10</sup> 'VerifyNow' kullanılarak yapılan bir araştırmada trombosit işlevlerini belirlemede optik agregometri ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (r= 0,89). Ölçümlerin operatöre bağımlı olmayıp hastanın kullandığı diğer ilaçlar, hematolojik parametreler ve demografik bulgulardan etkilenmesi de yöntemin başlıca avantajları olarak gözük-mektedir.<sup>7</sup>

Aspirin direnci, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri olan koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıkta prognozu olumsuz etkileyebilen 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 konulması ile aydınlanacaktır. Klinik çalışmalarda farklı hasta gruplarında aynı veya farklı yöntemlerle değişik oranlarda aspirin direnci sıklığı bildirilmekte olup aspirin direncinin nedenleri ve oluşum mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>11</sup>

Aspirin direncini belirlemede kullanılan yöntemleri karşılaştırmaya yönelik çalışmalar farklı hasta gruplarında çelişkili sonuçlar vermiştir. Perkütan koroner girişim uygulanan ve ikili antiagregan tedavi (aspirin ve clopidogrel) alan 484 hastada ışık transmisyon agregometrisi, 'PFA-100' ve 'VerifyNow' yöntemleri arasında anlamlı korelasyon saptandığı bildirilmiştir.<sup>12</sup> Kararlı koroner arter hastalarından oluşan 201 hastalık bir çalışmada ise ışık transmisyon agregometrisi, 'PFA-100', 'VerifyNow' ve idrar 11 dehidrotromboksan B2 düzeyi arasında düşük korelasyon saptanmıştır.<sup>13</sup> Sağlıklı bireylerde yapılan bir diğer çalışmada ise ışık transmisyon agregometrisi, 'PFA-100', 'VerifyNow' ve idrar 11 dehidro tromboksan B2 düzeyi testlerinin tümünün aspirinin etkisini belirlemede duyarlı →

olduğu ve testler arasında %90'dan fazla konkordans saptandığı bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında hasta sayısının düşük oluşu, hastaların aspirin kullanımını değerlendirmede sözel anketten yararlanılmış olması, hastaların aspirin tedavisine uyuncunun nesnel laboratuvar parametreleri ile değerlendirilmemiş oluşu sayılabilir.

## SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda kronik kararlı koroner arter hastalığı nedeni ile aspirin kullanmakta olan has-

talarda aspirin direncini belirlemede kullanılan 'PFA-100' ve 'VerifyNow' sistemleri ile yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Ancak aspirin direnci saptanan hastalar tek tek incelendiğinde iki yöntemin farklı hastalarda aspirin direnci olduğuna işaret ettiği izlendi. Bu durum yöntemler arası düşük konkordans ile açıklandı. Antiagregan tedavinin monitörizasyonunda mevcut yöntemler arasında uyumsuzluk oluşu kronik koroner kalp hastalığı nedeni ile aspirin kullanan hastalarda aspirinin etkinliğinin nesnel olarak değerlendirilmesi amacı ile halen ucuz, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir yöntem ihtiyacı bulunduğunu düşündürmektedir.



<b>İ</b>	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Dr. Burak Pamukçu İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL <a href="mailto:bpamukcu@istanbul.edu.tr">bpamukcu@istanbul.edu.tr</a>
<b>✓</b>	<b>GÖNDERİĞİ TARİH:</b> 09 / 10 / 2008 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 13 / 01 / 2010

## KAYNAKLAR

- 1 Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Goldhaber SZ, Heenkens CH. The effect of chronic platelet inhibition with low dose aspirin on atherosclerotic progression and acute thrombosis: clinical evidence from Physicians Health Study. *Am Heart J* 1991; 122: 1588-1592.
- 2 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- 3 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.
- 4 Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, et al. Aspirin resistant platelet aggregation in a cohort of patients with coronary heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 461-465.
- 5 Pamukcu B, Oflaz H, Oncul A, 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: 103-110.
- 6 Pamukcu B. A Review of Aspirin Resistance; Definition, Possible Mechanisms, Detection With Platelet Function Tests and Its Clinical Outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 213-222.
- 7 Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235.
- 8 Mammen EF, Alsbameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100® system. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 113-121.
- 9 Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff M, et al. Rapid platelet function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999; 99: 620-625.
- 10 Malinin AI, Atar D, Callahan KP, McKenzie ME, Serebruany VL. Effect of a single dose aspirin on platelets in humans with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2003; 462: 139-143.
- 11 Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40.
- 12 Paniccia R, Antonucci E, Gori AM, et al. Comparison of different methods to evaluate the effect of aspirin on platelet function in high-risk patients with ischemic heart disease receiving dual antiplatelet treatment. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 143-149.
- 13 Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of

aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 1702-1708.

- 14 Karon BS, Wockenfus A, Scott R, et al. Aspirin responsiveness in healthy volunteers measured with multiple assay platforms. *Clin Chem* 2008; 54: 1060-1065.