

## Prevalence of Aspirin Resistance and Clinical Characteristics in Patients with Cerebral Infarction

Jong-Tae Choi<sup>1</sup>, Kyung-A Shin<sup>2</sup> and Young-Kwon Kim<sup>1,†</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, Konyang University, Daejeon 302-718, Korea

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory Science, Shinsung University, Dangjin-Si 343-861, Korea

Aspirin is still the mainstay of antiplatelet therapy in the cardiovascular and cerebrovascular disease. However, some patients are not responsive to the antithrombotic action of aspirin. The aim of this study was to assess the prevalence and clinical characteristics of aspirin resistance in patients with cerebral infarction. We tested platelet function in 557 patients who had been treated with aspirin in *J* general hospital. Platelet function was tested using the multiple electrode platelet aggregometry (MEA). Platelet reactivity was expressed as area under the aggregation curve (AUC, U) and >30 AUC was defined as aspirin resistance. Aspirin resistance was detected in 16.2% patients. There was not any significant differences in age, gender between aspirin resistance and aspirin sensitive patients. WBC was significantly higher in patients with aspirin resistance ( $P < .05$ ). HDL-cholesterol was significantly higher in patients with aspirin sensitive ( $P < .05$ ). Aspirin resistance was positive correlation with platelet count ( $r = .314$ ,  $P = .003$ ). The prevalence of aspirin resistance in cerebral infarction was 16.2%, and platelet count were related with aspirin resistance.

**Key words:** Aspirin, Cerebral infarction, Aspirin resistance, Multiple electrode platelet aggregometry, Area under the aggregation curve

### 서 론

혈소판 응집은 세포막의 구성성분인 아라키돈산 (arachidonic acid)이 사이클로옥시게나아제 (cyclooxygenase, Cox) 효소의 작용으로 트롬복산 A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>)로 전환되어 일어나는데, 아스피린은 작용효소인 사이클로옥시게나아제의 활성도를 비가역적으로 차단하여 혈소판 활성화와 응집을 억제한다 (Gersh and Opie, 1991). 이와 같은 아스피린의 혈소판 응집 억제 작용은 심혈관 질환과 뇌혈관 질환에 의한 사망 위험을 25% 감소시키는 것으로 알려져 있으며 (Grove et al., 2008), 심근경색과 뇌경색의 급성기 치료 및 심혈관 질환의 예방에 효

과적인 것으로 알려져 있다 (Gum et al., 2001; Eikelboom et al., 2002). 그러나 아스피린의 혈소판 응집 억제 효과는 개인에 따라 다르게 나타나는데, 심혈관 질환의 예방 목적으로 아스피린을 복용함에도 불구하고 허혈성 뇌졸중과 관상동맥질환이 발생 또는 재발하거나 혈소판 기능검사에서 혈소판 응집력을 유지하고 있어 아스피린의 효과를 얻을 수 없는 것에 대해 ‘아스피린 저항성 (aspirin resistance)’ 이라고 정의한다 (Mehta et al., 1978; Hankey and Eikelboom, 2006).

아스피린 저항성은 심혈관 및 뇌혈관 질환 재발의 독립적인 위험요인으로 뇌경색과 심혈관계 사망을 증가시키는 것으로 보고되며 (Eikelboom et al., 2002; Gum et al., 2003; Chen et al., 2004), 아스피린 저항성 환자를 장기간 추적 관찰한 결과 심근경색, 뇌혈관 질환의 발생 및 그로 인한 사망률의 증가를 보였다 (Gum et al., 2001; Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002; Chen et al., 2007; Pamukcu et al., 2007). 따라서 아스피린 저항성이 있는 환자의 경우 조기 진단을 통해 아스피린 저항성을 극복할 수 있는 대체 가능한 적절한 치료법을 찾는 것이 환자의 예후에 긍정적인 영향을 줄 수 있다 (Gum et al.,

\*Received: July 30, 2013 / Revised: September 6, 2013

Accepted: September 14, 2013

†Corresponding author: Young-Kwon Kim. Korea Culture Collection of Medical Fungi (KCMF), Dean of Medical Science College, Konyang Univ. 685 Gasuwon-dong, Seo-gu Daejeon 302-718, Korea. Tel: +82-42-600-6371, Fax: +82-42-543-6370 e-mail: ykkim3245@konyang.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

2003).

아스피린 저항성 빈도에 대한 연구 결과들은 5~60%로 큰 편차를 보이고 있으며, 메타분석 결과 아스피린 복용 환자 중 약 24%에서 아스피린 저항성이 있는 것으로 보고하였다 (Grottemeyer et al., 1993; Mueller et al., 1997; Gum et al., 2001; Hovens et al., 2007). 이와 같은 다양한 결과는 아스피린 저항성을 측정하는데 표준화된 검사법이 제시되어 있지 않기 때문에 평가 방법에 따라 측정 결과에 차이를 보이며, 대상이 되는 환자군에 따라 또는 아스피린 용량 등을 포함한 다양한 요인 때문으로 알려져 있다 (Grove et al., 2008). 또한 아스피린 저항성과 관련된 위험요인에 대해서 연구마다 일치된 결과를 보이고 있지 않으며, 기전이나 임상적 의의에 대해서도 명확한 결과를 제시하지 못하는 실정이다 (Oh, 2011).

이에 본 연구에서는 뇌경색 환자를 대상으로 다극관 혈소판 응집측정법 (multiple electrode platelet aggregometry, MEA)으로 아스피린 저항성 빈도를 측정하고 그와 관련된 임상적 특징 및 각각의 변인들과 아스피린 저항성간의 관련성에 대해 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 연구대상

연구 대상자는 2010년 6월부터 2013년 2월까지 경기지역 J 종합병원에서 신경과로 내원하여 뇌경색 진단을 받았으며, 입원 후 최소 3일 이상 지속적으로 아스피린 100 mg을 복용한 557명 (남성; 309명, 여성; 248명)의 환자를 대상으로 하였다. clopidogrel, ticlodipine, disopyramide, cilostazole 등의 혈소판 억제 약물을 복용하는 환자, 비스테로이드계 항염증약물 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)을 복용한 환자, 출혈성 경향이 있는 환자, 혈소판 수치가 50,000/ $\mu$ L 이하인 경우는 대상에서 제외하였다.

이 연구는 J 종합병원 윤리심의위원회 (Institutional Review Board: IRB) 승인을 받았고, 연구목적과 방법에 대해서 대상자들에게 사전에 설명을 하고 동의서를 받아 실시하였다 (IRB no.: D-1206-006-2389).

### 일반 혈액검사

혈액분석은 8시간 이상 금식 후 아침에 채혈을 실시하였으며, 생화학적 검사는 TBA-200FR NEO (Toshiba, Japan)를 이용하여 HDL콜레스테롤, LDL콜레스테롤,

Total콜레스테롤, 중성지방을 측정하였다. 또한 혈액학적 검사는 K<sub>2</sub>-EDTA 시험관 (BD Vacutainer K<sub>2</sub>-EDTA tube, USA)에 채혈하여 Beckman Coulter LH750 (Beckman Coulter, USA)로 혈색소치 (hemoglobin), 적혈구용적률 (hematocrit), 백혈구수 (whit blood cell, WBC), 혈소판수 (platelet)를 측정하였다. 혈액응고검사는 3.2% sodium citrate 항응고제가 들어있는 시험관 (BD Vacutainer Citrate tube, USA)에 채혈하여 Sysmex CA-1500 (Sysmex Co., Japan)장비를 이용하여 프로트롬빈시간 (prothrombin time, PT), 활성화 부분트롬보플라스틴 시간 (activated partial thromboplastin time, aPTT), 섬유소원, 섬유소원 분해산물 (fibrinogen degradation product, FDP), D-dimer, Antithrombin III를 측정하였으며, 프로트롬빈시간은 %값과 국제 정상화비율 (international normalized ratio, INR)값을 나누어 측정하였다.

### 혈소판 약물반응검사

혈소판 약물반응검사는 Multiplate Analyzer (Multiplate<sup>®</sup>, Dynabyte, Munich, Germany)를 이용하여 다극관 혈소판 응집측정법 (multiple electrode platelet aggregometry, MEA)으로 측정하였다. 희석된 전혈에 혈소판 활성물질인 ASPI (aspirin-sensitive patients identification)를 첨가하면 혈소판이 두 개의 전극 표면에 부착되거나 응집이 일어나는데, 이 때 두 전극 사이에 올라가는 전기적 저항 (electrical impedance)의 변화를 측정하는 원리이다. 검체는 전혈을 hirudin 항응고제가 들어간 전용용기에 3 ml 채혈 후 3~6회 전도 혼합하여 30분 이내에 검사를 시행하였다. 혈소판 응집정도는 area under the aggregation curve (AUC, U)로 보고하였으며, 아스피린 복용환자의 아스피린 저항성 판정 cut-off치는 30 AUC를 초과할 경우로 정의하였다 (Jámbor et al., 2009).

### 자료처리방법

이 연구의 모든 자료는 윈도우용 SPSS 12.0 통계 프로그램 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A)을 이용하여 기술 통계치 (Mean  $\pm$  SD)를 산출하였다. 아스피린 저항성 유무에 따른 집단간 임상적 특성의 차이를 검증하기 위해 independent sample *t*-test를 실시하였으며, 각각의 변인들과 아스피린 저항성과의 상관성은 Pearson의 정률상관분석을 적용하였다. 또한 범주형 변인의 분석은  $\chi^2$  검정을 사용하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 대상 환자들의 임상적 특성

본 연구에 참여한 대상 환자들의 임상적 특성은 Table 1에 나타난 바와 같다. 아스피린 저항성군 환자는 전체 대상자 557명 중 90명으로 16.2%에서 아스피린 저항성을 보였다. 평균 나이는  $67.1 \pm 12.9$ 세이며, 여성은 39명으로 44.8%를 나타냈다. 아스피린 반응성군 환자는 전체 대상자 중 467명으로 평균 나이는  $67.4 \pm 11.7$ 세이며, 여성은 209명으로 43.3%로 집단간 차이는 없는 것으로 나타났다. 백혈구수는 아스피린 저항성군 환자에서  $9.2 \times 10^3 \pm 5.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 아스피린 반응성군 환자에서  $7.7 \times 10^3 \pm 3.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 아스피린 저항성군 환자에서 유의하게 높게 나타났다 ( $p < .05$ ). 혈소판수는 아스피린 저항성군 환자에서  $240.9 \times 10^3 \pm 79.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 아스피린 반응성군 환자에서  $225.4 \times 10^3 \pm 69.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 통계적으로 유의하지는 않지만 아스피린 저항성군 환자에서 높은 경향을 보였다. 또한 총콜레스테롤은 아스피린 저항성군 환자에서

$172.3 \pm 36.5 \text{ mg/dL}$ , 아스피린 반응성군 환자에서  $182.3 \pm 40.8 \text{ mg/dL}$ 로 아스피린 반응성군 환자에서 유의하게 높게 나타났다 ( $P < .05$ ). 그러나 혈색소, 적혈구용적률, 프로트롬빈시간, 활성화 부분트롬보플라스틴 시간, 섬유소원, 섬유소원 분해산물, D-dimer, Antithrombin III, 중성지방, HDL콜레스테롤, LDL콜레스테롤 농도는 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

### 아스피린 저항성군 환자의 AUC 값의 분포 및 빈도

아스피린 저항성군 환자의 혈소판 약물반응 검사 평균 AUC는  $59.1 \pm 20.7$ 이며, 아스피린 반응성군 환자는  $13.2 \pm 6.6$  AUC로 집단간 유의한 차이를 보였다 ( $P < .001$ ) (Fig. 1). 아스피린 저항성군 환자의 AUC 값의 분포는 31~50 AUC의 경우 38건, 51~70 AUC의 경우 31건, 71~90 AUC의 경우 10건, 90 AUC를 초과하는 경우 11건으로 나타났다 (Fig. 2).

**Table 1.** The clinical characteristics of the patients

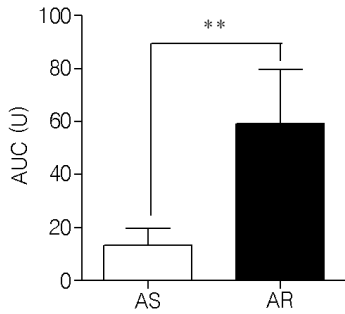
Parameters	Aspirin sensitive (n=467)	Aspirin resistant (n=90)
Age (years)	$67.4 \pm 11.7$	$67.1 \pm 12.9$
Female (%)	209 (44.8%)	39 (43.3%)
Hemoglobin (g/dL)	$13.3 \pm 2.0$	$12.9 \pm 2.1$
Hematocrit (%)	$38.8 \pm 5.4$	$38.0 \pm 6.1$
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$7.7 \pm 3.1$	$9.2 \pm 5.1^*$
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$225.4 \pm 69.3$	$240.9 \pm 79.2$
PT (sec)	$11.7 \pm 2.8$	$12.1 \pm 3.1$
PT (INR)	$1.1 \pm 0.3$	$1.1 \pm 0.3$
aPTT (sec)	$27.2 \pm 9.8$	$27.6 \pm 7.7$
Fibrinogen (mg/dL)	$395.9 \pm 138.6$	$480.0 \pm 97.0$
FDP ( $\mu\text{g/mL}$ )	$13.7 \pm 27.6$	$9.7 \pm 5.8$
D-dimer ( $\mu\text{g/L}$ )	$100.3 \pm 135.4$	$179.3 \pm 218.9$
Antithrombin III (%)	$96.9 \pm 38.8$	$77.9 \pm 11.3$
Total cholesterol (mg/dL)	$182.3 \pm 40.8$	$172.3 \pm 36.5^*$
Triglyceride (mg/dL)	$131.9 \pm 92.4$	$120.1 \pm 67.5$
HDL-cholesterol (mg/dL)	$47.3 \pm 15.2$	$43.9 \pm 12.4$
LDL-cholesterol (mg/dL)	$115.2 \pm 33.3$	$108.2 \pm 33.3$

Values are Mean  $\pm$  SD. \* ;  $P < .05$ .

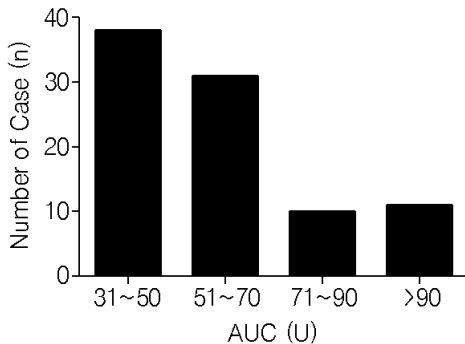
Abbreviation: WBC, white blood cell; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrinogen degradation product; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

## 아스피린 저항성과 관련 요인간의 상관관계

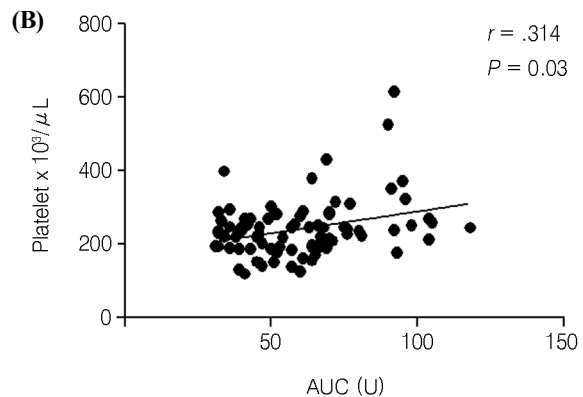
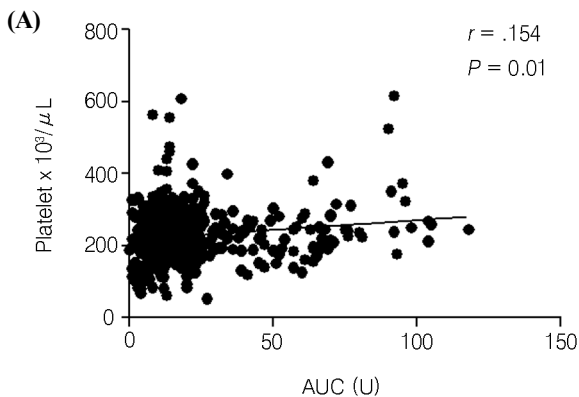
아스피린 저항성은 혈소판수 ( $r=.154$ ,  $P=.001$ )와 정상관 관계 (positive correlation)를 보였다. 특히 뇌경색 환자 중 아스피린 반응성군 환자에서는 혈소판수와 아스피린 저항성과 유의한 상관성을 보이지 않았으나 ( $r=.089$ ,  $P$



**Fig. 1. Comparisons of the AUC (U) according to the AS and AR.** \*\*;  $P<.001$ . Abbreviation: AS, aspirin sensitive; AR, aspirin resistant; AUC, area under the aggregation curve.



**Fig. 2. Distribution of AUC (U) in aspirin resistance assay using Multiplate analyzer.**



**Fig. 3. (A)** Correlation between aspirin resistant and platelet in total 557 patients who were patients with cerebral infarction (aspirin resistant + aspirin sensitive). **(B)** Correlation between aspirin resistant and platelet in 90 patients who were aspirin resistant with cerebral infarction.

$=.070$ ), 뇌경색 환자 중 아스피린 저항성군 환자에서는 혈소판수와 아스피린 저항성과는 유의한 정상관 관계를 보였다 ( $r=.314$ ,  $P=.003$ ) (Fig. 3).

## 고찰

아스피린은 항혈소판 제제로써 혈전증 발생을 예방할 목적으로 사용되는 약제이며, 혈전증에 의한 심근경색 및 뇌경색의 급성기 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다 (Gum et al., 2001; Eikelboom et al., 2002; Lee et al., 2008). 그러나 충분한 용량의 아스피린을 복용함에도 불구하고 아스피린의 항혈전증 작용이 효과를 얻지 못해 심근경색이나 뇌경색이 발생한 경우를 아스피린 저항성이라 하며, 아스피린을 복용하는 동맥혈관질환자 중 약 25%에서만 허혈성 혈관합병증의 예방효과가 있는 것으로 알려져 있다 (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002).

선행연구들에서 아스피린 저항성 빈도는 5~60%, 메타분석 결과에서는 약 24%로 다양한 결과를 보이고 있으며 (Grottemeyer et al., 1993; Mueller et al., 1997; Gum et al., 2001; Hovens et al., 2007; Lim et al., 2009), 뇌경색 환자를 대상으로 VerifyNow Aspirin Assay를 이용한 국내 연구에서는 8.5%로 보고된다 (Kim et al., 2011).

본 연구에서는 다극판 혈소판 응집측정법 (multiple electrode platelet aggregometry, MEA)으로 측정된 결과 아스피린 저항성 빈도는 16.2%로 나타났으며, 평균 AUC는  $59.1 \pm 20.7$ 였다. 이와 같이 일관되지 못한 아스피린 저항성에 대한 유병률은 측정방법이나 연구 대상이 되는 환자군의 차이와 같은 다양한 요인에 의한 영향으로 알려져 있다 (Kang et al., 2008).

스탠드 삽입술을 시행한 환자를 대상으로 아스피린 용량이 적고, 연령이 높고, 혈소판수가 많을수록, 고지혈증인 경우 아스피린 저항성 빈도가 높게 나타났으며 (Yim et al., 2009), 관상동맥질환자에서 아스피린 저항성의 위험요인을 연구한 결과 공복혈당치가 아스피린 저항성과 관련이 있는 것으로 보고되었다 (Liu et al., 2013). 또한 급성뇌경색 환자를 대상으로 아스피린저항성과 뇌경색 중증도와 연관성이 있는 것으로 보고된다 (Kim et al., 2011).

이러한 결과는 연령 및 LDL콜레스테롤의 증가가 혈소판 반응성을 증가시키고, 이로 인해 항혈소판제에 대한 반응성을 저하시키기 때문으로 보고된다 (Eikelboom et al., 2008). 그러나 당뇨병 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는 연령, 당화혈색소, 총콜레스테롤치, 심혈관질환의 유무 등은 아스피린 저항성과 관계가 없으며, HDL콜레스테롤치가 낮은 환자에서 아스피린 반응성이 좋은 것으로 나타났다 (Mehta et al., 2006). 그러나 아스피린 저항성군이 아스피린 반응성군에 비해 연령이 낮으며, 이러한 결과는 연령이 낮을수록 혈소판 전환 (platelet turnover)이 증가되어 있기 때문이라는 상반된 결과들도 보고되고 있다 (Fateh-Moghadam et al., 2005).

본 연구에서는 아스피린 저항성 유무에 따른 임상적 특성을 비교해 본 결과 백혈구수는 아스피린 저항성군에서 유의하게 높았으며, 총콜레스테롤치는 아스피린 반응성군에서 높게 나타났다. 또한 연령과 공복혈당치는 집단 간 차이가 없는 것으로 나타났으며, 아스피린 저항성군에서 혈소판수는 아스피린 저항성과 정상관 관계 (positive correlation)를 보였다. Lee 등 (2008)은 아스피린 저항성군에서 혈소판수의 증가를 보고하고 있다. 특히 다극판 혈소판 응집측정법으로 측정된 결과에서는 혈소판수가 50,000/ $\mu$ L 이하인 경우 측정이 불가능하여 본 연구 대상자들의 혈소판수는 모두 50,000/ $\mu$ L 이상이었으며, 이는 혈소판 증가가 아스피린 저항성의 기전과 관련이 있는 예측 가능한 지표임을 제시하는 결과라고 보고하고 있다 (Lee et al., 2008). 그러나 이상의 결과를 통해 혈소판수 이외에는 아스피린 저항성을 미리 예측할 수 있는 일관된 지표는 없으며, 다양한 연구 대상자와 검사방법을 이용한 대규모 전향적 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서는 선행연구와 다르게 아스피린 반응성군보다 아스피린 저항성군에서 백혈구수가 높게 나타났으나, 이를 뒷받침할 다른 검사를 진행하지 못해 hs-CRP (high sensitive C reactive protein)나 ESR

(erythrocyte sedimentation rate)의 염증관련 추가검사를 통한 결과해석이 요구된다.

아스피린 저항성의 기전으로는 하루에 30 mg 이하의 부적절한 용량 복용, 낮은 약물 순응도, 혈소판을 활성화하는 다른 경로의 증가, 비스테로이드성 소염제 같은 제제와 병용 복용, 장기간 투여로 인한 항혈소판 효과의 소멸, 혈소판 전환의 증가, 유전적 요인 등이 제시되고 있으나 아직까지 명확하게 밝혀지지 않고 있다 (Mckee et al., 2002; Hankey and Eikelboom, 2006; Pamukcu et al., 2007). 또한 아스피린 저항성을 극복하는 방법으로는 아스피린을 증량하는 방법이나, Clopidogrel과 같은 기전이 다른 항혈소판 제제를 추가 복용하는 방법이 대안으로 제시되고 있다 (Abaci et al., 2005; Comerota, 2005).

결과적으로 본 연구에서는 다극판 혈소판 응집측정법으로 측정된 결과 아스피린 저항성 빈도는 16.2%로 나타났으며, 백혈구수는 아스피린 저항성군에서 높았고, 총콜레스테롤치는 아스피린 반응성군에서 유의하게 높게 나타났다. 또한 아스피린 저항성군에서 혈소판수는 아스피린 저항성과 정상관 관계를 보였다.

## REFERENCES

- Abaci A, Yilmaz Y, Caliskan M, Bayram F, Cetin M, Unal A, Cetin S. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thromb Res.* 2005. 116: 465-470.
- 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.
- Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2007. 120: 631-635.
- Comerota AJ. Effect on platelet function of cilostazol, clopidogrel, and aspirin, each alone or in combination. *Atheroscler Suppl.* 2005. 6: 13-19.
- Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, Bhatt DL, Steg PG, Montalescot G, Johnston SC, Steinhubl SR, Mak KH, Easton JD, Hamm C, Hu T, Fox KA, Topol EJ; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) Investigators. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on

- cardiovascular risk. *Circulation* 2008. 118: 1705-1712.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002. 105: 1650-1655.
- Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, Bocksch W. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2005. 42: 99-103.
- Gersh BJ, Opie LH. Antithrombotic agents: platelet inhibitors, anticoagulants and fibrinolytics. In: *Drugs for the heart*. 3rd ed. 1991. pp. 217-246. WB Saunders Co. Philadelphia, USA.
- Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res.* 1993. 71: 397-403.
- Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Aspirin resistance: myth or major problem?. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008. 68: 257-259.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2001. 88: 230-235.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003. 41: 961-965.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006. 367: 606-617.
- Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J.* 2007. 153: 175-181.
- Jámbor C, Weber CF, Gerhardt K, Dietrich W, Spannagl M, Heindl B, Zwissler B. Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *Anesth Analg.* 2009. 109: 25-31.
- Kang MY, Cho YM, Kim HK, An JH, Ahn HY, Yoon JW, Choi HS, Lee JS, Park KS, Kim SY, Lee HK. Prevalence and Clinical Characteristics of Aspirin Resistance in the Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Korean Diabetes J.* 2008. 32: 53-59.
- Kim JH, Kim YS, Sohn SI, Cho KH. Biochemical Aspirin Resistance Affect on Stroke Severity in Acute Stroke Patients Who Had Taken Aspirin. *J Korean Neurol Assoc.* 2011. 29: 303-308.
- Lee YK, Kim HS, Park JY, Kang HJ. Incidence of Aspirin Resistance in the Patient Group of a University Hospital in Korea. *Korean J Lab Med.* 2008. 28: 251-257.
- Lim YH, Park BH, Cho CG. Prevalence of aspirin resistance and related factors in patients with type-2 diabetes mellitus. *Korean J Med.* 2009. 76: 321-328.
- Liu XF, Cao J, Fan L, Liu L, Li J, Hu GL, Hu YX, Li XL. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol.* 2013. 10: 21-27.
- McKee SA, Sane DC, Deliarogiris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost.* 2002. 88: 711-715.
- Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Part 4. Effect of aspirin. *Atherosclerosis* 1978. 31: 169-175.
- Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006. 97: 567-570.
- Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, Koppensteiner R, Ergun E, Mittlboeck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost.* 1997. 78: 1003-1007.
- Oh DJ. Aspirin resistance in patients undergoing dialysis. *The Korean Journal of Nephrology* 2011. 30: 131-133.
- Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, Oncul A, Umman B, Koylan N, Bugra Z, Meric M, Nisanci Y. Aspirin-resistant platelet aggregation in a cohort of patients with coronary heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007. 18: 461-465.
- Yim JH, Park SW, Lee SW, Choi HO, Lee PH, Sun BJ, Park DW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Park SJ. Clinical impact of aspirin resistance measured using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Korean J Med.* 2009. 76: 685-691.