

Case Report : Definisi dan Faktor Prediktor Thrombosis Stent

Jusup Endang^{1,2}, Enny Nugraheni^{3*}

¹Departemen Kardiologi RSUD M Yunus Bengkulu

²Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu

³Departemen Mikrobiologi dan Imunologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu

email : ennynugraheni@unib.ac.id

received 24 Juni 2021; accepted 22 des 2021

Abstrak

Implantasi stent telah menjadi kemajuan besar dalam intervensi koroner perkutan (PCI), mengurangi frekuensi penutupan akut dan restenosis dari stent. Stent, bagaimanapun juga merupakan bahan logam, dan implantasi mereka dalam arteri koroner memicu aktivasi platelet, yang dapat menyebabkan pembentukan trombus dan trombosis stent berikutnya. Kejadian trombosis stent telah dilaporkan dalam sejumlah studi yang sebagian besar telah menemukan angka kejadiannya sebesar 0,5-2% dan kematian akibat trombosis stent telah dilaporkan setinggi 45%. Laporan kasus ini bertujuan untuk menggambarkan riwayat klinis dan analisis kasus sub akut stent trombosis yang terjadi setelah penggunaan NSAID dan untuk meninjau prediktor yang menyebabkan stent thrombosis ini. Pasien usia 57 tahun dilakukan PTCA dengan menggunakan 2 stent DES overlapped pada daerah LAD. Paska tindakan pasien mengkonsumsi NSAID ibuprofen dan na diklofenak. Dalam 3 hari pasien masuk ke ruang gawat darurat RS PJNHK dengan diagnosa akut anterior STEMI onset 2 jam killip 1 TIMI 4/14 e.c dd/ sub akut stent thrombosis. Pasien dilakukan tindakan primary PCI. Selama perawatan pasien dengan klinis dan haemodinamik stabil dilakukan ekokardiografi didapatkan fungsi ventrikel kiri 30%.

Kata kunci : subakut stent thrombosis, prediktor thrombosis stent, definisi, NSAID

Abstract

Stent implantation has been a major advance in percutaneous coronary intervention (PCI), reducing the frequency of acute closure of the coronary artery. Stents, however, are metallic materials, and their implantation in a coronary artery triggers platelet activation, which can lead to thrombus formation and subsequent stent thrombosis. The incidence of stent thrombosis has been reported in several studies, most of which have found an incidence rate of 0.5-2% and mortality from stent thrombosis has been reported as high as 45%. The purpose of this presentation is to report a case of subacute stent thrombosis that occurred after the use of NSAIDs and to review the predictors that led to this stent thrombosis. A 57-year-old patient underwent PTCA using 2 overlapped DES stents in the LAD area. After the procedure, the patient took the NSAID ibuprofen and diclofenac sodium. Within 3 days the patient was admitted to the emergency room with a diagnosis of acute anterior STEMI 2 hour onset Killip 1 TIMI 4/14 e.c dd/ sub acute stent thrombosis. The patient underwent primary PCI. During the treatment of patients with clinically and hemodynamically stable, echocardiography showed that the left ventricular function was 30%.

Keywords : subacute stent thrombosis, predictor of stent thrombosis, definition, NSAID

1. Pendahuluan

Implantasi stent merupakan kemajuan besar dalam *percutaneous coronary intervention* (PCI), penggunaan stent memperlihatkan hasil yang memuaskan dengan menurunnya mortalitas serta morbiditas.¹ Namun, dibalik keberhasilan prosedur stenting ini, pemasangan stent itu sendiri juga memiliki komplikasi sendiri. Subakut stent thrombosis merupakan salah satu komplikasi pemasangan stent yang menjadi perhatian khusus para kardiologis dan kejadian ini berkaitan erat dengan meningkatnya mortalitas dan morbiditas.^{1, 2} Walaupun peningkatan teknologi implantasi dan agen antiplatelet yang lebih efektif, stent thrombosis masih terus terjadi dengan angka kejadian bervariasi antara 1-5%.³

The Dutch Stent Thrombosis Registry melaporkan kejadian stent thrombosis selama masa pengamatan dengan nilai median 30.9 bulan didapatkan 437 pasien dari 21009 pasien yang dilakukan PCI, mengalami stent thrombosis yang telah di konfirmasi dengan angiografi. Dari 437 pasien tersebut didapatkan pasien yang mengalami akut stent thrombosis sebanyak 140 pasien, subakut stent thrombosis 180 pasien dan late thrombosis 58 pasien.⁴ Sirius study melaporkan dari 1058 pasien yang dirandomisasi dengan menggunakan sirolimus-eluting stent (n=533) dan bare metal stent (n=525) dilaporkan kejadian stent thrombosis sangat jarang dan hanya terdapat 1 kasus subakut stent thrombosis pada studi ini.

Data kejadian ISR tahun 2010 di PJNHK 82 pasien dari 1802 pasien (4,6%) yang dilakukan PCI pada tahun 2008-2010. Dan kejadian subakut stent thrombosis selama tahun 2010 didapati 5 kasus dari 1802 kasus yang dilakukan PTCA.

Tujuan dari presentasi ini adalah untuk melaporkan kasus sub akut stent trombosis dan meninjau faktor prediktor yang menyebabkan kejadian subakut stent thrombosis ini.

2. Ilustrasi Kasus

Seorang pria 57 tahun datang ke UGD PJNHK dengan keluhan nyeri dada sejak 2 jam sebelum masuk rumah sakit ketika sedang mengepel, nyeri terasa seperti ditimpa benda berat, durasi dirasakan lebih dari 20 menit disertai dengan sesak nafas dan keringat dingin, nyeri tidak berkurang dengan beristirahat, pasien tidak mengeluh mual dan muntah. Kurang lebih 3 hari yang lalu pasien baru menjalani kateterisasi dan pemasangan 2 stent di proksimal dan mid LAD dengan hasil baik. Namun 1 hari paska pemasangan stent pasien mengeluh terasa sakit di kaki dan kemudian minum pereda nyeri ayitu ibuprofen, natrium diklofenak, dexamethason dan antasida. Pasien memiliki faktor risiko PJK diabetes, dislipidemia dan perokok.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran kompos mentis, dengan tekanan darah 135/77 mmHg, denyut jantung 80 x / menit, laju pernafasan 18 x / menit dengan saturasi oksigen 100% dan afebris. Pemeriksaan lainnya dalam batas normal. EKG menunjukkan irama sinus rhythm dengan QRS rate 89 kali per menit, axis QRS normal, gelombang P normal, Interval PR 0.16 detik, durasi kompleks QRS 0.08 detik, dengan ST elevasi di lead V1-V3, ST depresi II, III, aVF.



Gambar 1. Elektrokardiographi pasien saat masuk ke EMG PJNHK

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar haemoglobin 12.9 gr/dl, hematokrit 39, leukosit 13290, ureum 28 mg/dl, level kreatinin 1.2 mg/dl, gula darah sewaktu 155 mg/dl, natrium 140, kalium 3.5, kalsium total 2.5, dan klorida 100. Enzim jantung menunjukkan nilai CKMB 13 dan Troponin T 0.01.



Gambar 2. Rontgen thoraks saat pasien masuk ke EMG PJNHK

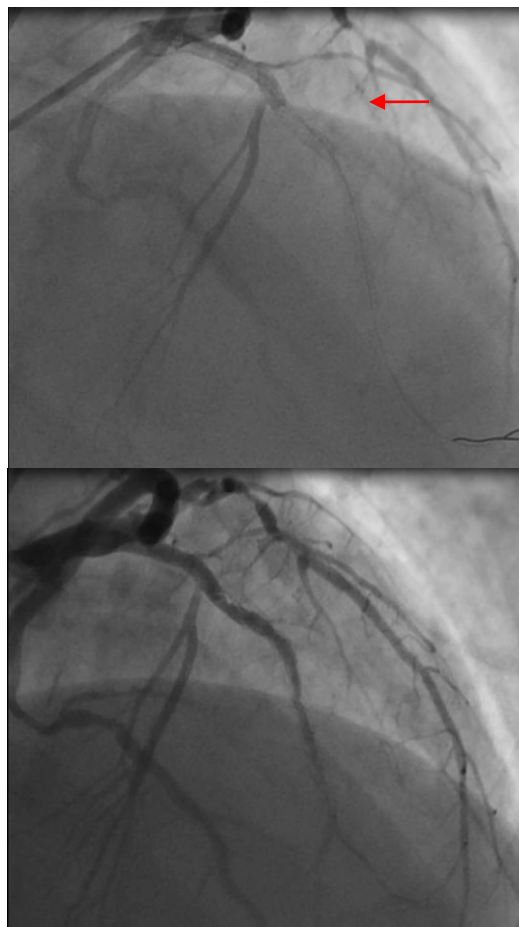
Pemeriksaan roentgen thoraks menunjukkan rasio jantung-thoraks sebesar 50%. Segmen Aorta dan pulmonal normal dengan apex jantung *downward*. Kranialisasi dapat ditemukan di kedua lapang paru.

Pasien didiagnosa dengan akut anterior STEMI onset 2 jam, killip I, Timi 4/14, Post PCI 2 DES di Proksimal dan Mid LAD e.c dd/ sub akut stent thrombosis.

Saat di ruang emergensi pasien diberikan NTG dimulai dengan dosis 5µg/menit dosis kemudian disesuaikan dengan klinis pasien, asam asetil salisilat 1x80 mg, clopidogrel 1x75 mg, simvastatin 1x20 mg, bisoprolol 1x2.5 mg, ramipril 1x5 mg, integrilin bolus 24 ml dan maintenance 16cc/jam, lantus 10 iu sc, laxadin 1x1C, diazepam 1x5mg dan pasien kemudian di persiapkan untuk dilakukan primary PCI. Pasien kemudian dipindahkan ke ruang kateterisasi untuk dilakukan primary PCI.

Hasil pemeriksaan angiografi menunjukkan LM normal pendek, LAD subacute thrombosis di *proximal stent*, LCx

Baik, OM1 multiple stenosis 40-60%, dan RCA non dominan dengan subtotal stenosis panjang di proksimal dengan stenosis panjang 70-90% di distal (Gambar 3). Pada LAD dilakukan (Gambar 4). Pada tindakan primary PCI dilakukan wiring ke distal LAD dengan menggunakan *runthrough NS*. Aspirasi thrombus dilakukan dengan thrombuster 6F, evaluasi angiografi memperlihatkan adanya gambaran thrombus dengan timi 2 flow. Dilakukan POBA beberapa kali dari distal hingga ke proksimal stent dengan balon voyager 3.0/20mm yang dikembangkan hingga tekanan maksimal 14 atm, evaluasi angiografi tampak gambaran thrombus dengan timi 3 flow. Diberikan NTG 200µg intrakoronar, evaluasi angiografi tampak gambaran thrombus di proksimal hingga distal stent dengan timi 3 flow. Diputuskan untuk menghentikan tindakan.



Gambar 3. Angiografi primary PCI

Paska tindakan primary PCI pasien dipindahkan ke ruang perawatan CVCU. Pasien di rawat selama 2 hari di ruang CVCU. Selama perawatan di ruang CVCU pasien tidak mengeluhkan adanya nyeri dada maupun sesak nafas. Keadaan umum sakit sedang, TD 120/ 72 mmHg, HR 80 x/menit, dan RR 18x/menit, gambaran EKG sinus rhythm, Poor R progression di III, aVF, V1-V3, ST elevasi 1mm di V1-V3. Pasien diberikan terapi NTG yang di down titrasi, asam asetil salisilat 1x160 mg, clopidogrel 2x75 mg, simvastatin 1x20 mg, bisoprolol 1x2.5mg, ramipril 2x5mg, lantus 1x10iu sc, laxadin 1x1C, diazepam 1x5mg. Pasien di pindahkan ke ruang intermediate.

Selama 1 hari perawatan di ruang intermediate pasien tidak mengalami nyeri dada dan sesak nafas maupun keluhan lainnya. Dengan keadaan haemodinamik yang stabil pasien kemudian diperbolehkan pindah ke ruang perawatan biasa.

Di ruang perawatan pasien dengan keadaan umum baik dan haemodinamik stabil pasien kemudian dilakukan pemeriksaan ekokardiografi. Hasil ekokardiografi menunjukkan EDD 73mm, ESD 61mm, EF 33%, TAPSE 1.9cm, LA-LV dilatasi, LVH eksentrik, Global hipokinetik, katup katup dalam batas normal, E/A>1, DT 191 m/s, E/e 17. Pasien lalu diperbolehkan rawat jalan.

Diskusi dan Pembahasan

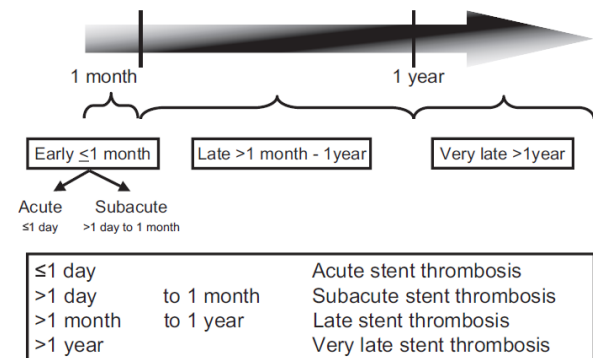
Definisi Academic Research Consortium (ARC) akan thrombosis stent

Kurangnya konsensus akan definisi dari thrombosis stent diantara penelitian klinis telah membawa banyak perbedaan pada pelaporan angka thrombosis stent sehingga mempersulit perbandingan diantaranya. Untuk mengatasi hal ini ditetapkan definisi ARC akan stent thrombosis dan dikategorikan berdasarkan waktu setelah PCI awal serta bukti adanya thrombosis stent.

Waktu dari stent thrombosis

Thrombosis Stent dikatakan akut jika terjadi antara jam 0 sampai 24 jam setelah implantasi stent seperti yang dialami padi pasien ini, subakut jika antara 24 jam dan 30 hari, *late onset* jika terjadi antara 30 hari sampai 1 tahun, dan *very late* setelah 1 tahun. Thrombosis Stent akut maupun subakut dapat digantikan dengan istilah thrombosis stent dini.⁵

Pada pasien ini stent thrombosis yang terjadi pada hari ketiga setelah dilakukan PCI dengan 2 DES, sesuai dengan definisi dari ARC tergolong dalam sub akut stent thrombosis.



Gambar 4. Tipe stent thrombosis berdasarkan waktu⁶

Bukti Thrombosis Stent

Definite stent thrombosis didefinisikan sebagai adanya konfirmasi secara angiografi dari stent thrombosis (adanya thrombus yang berasal dari dalam stent atau 5mm proximal atau distal dari stent) yang dihubungkan dengan adanya setidaknya salah satu dari kriteria berikut dalam waktu 48 jam : onset akut dari gejala iskemik saat istirahat, perubahan elektrokardiographi yang menunjukkan iskemia akut atau kenaikan atau penurunan yang tipikal dari enzim jantung, atau adanya konfirmasi patologi dari thrombosis stent (bukti adanya thrombus dalam stent saat autopsi). Angiografi yang dilakukan insidental dan berhasil mendokumentasikan oklusi dari stent tanpa gejala atau tanda klinis tidak dianggap sebagai stent thrombosis (*silent occlusion*).⁵ Pada pasien ini mengalami akut anterior STEMI onset 2 jam, killip I, Timi 4/14 dari

evaluasi angiografi saat dilakukan primary PCI, thrombus ditemukan di dalam stent pada proksimal LAD.

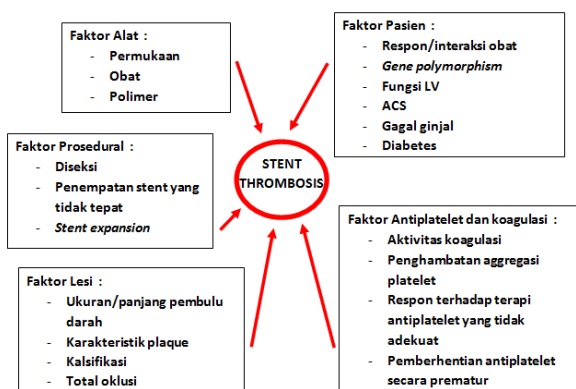
Prediktors stent thrombosis

Prediktor stent thrombosis biasanya diklasifikasikan dalam lima kelompok :

- yang terkait dengan pasien
- yang terkait dengan lesi
- yang terkait dengan prosedur PCI
- Yang terkait faktor antiplatelet dan koagulation
- Yang terkait faktor desain stent (Gambar 7)⁶

Kejadian *thrombosis stent* biasanya terkait dengan hubungan berbagai faktor.

Faktor desain stent



Gambar 5. Prediktor thrombosis stent berdasarkan pendekatan multifaktorial⁶

Faktor Pasien

Penurunan fungsi ventrikel kiri

Sardi dkk. pada pasien dengan disfungsi sistolik yang berat (EF 25%), moderat (25-39%), ringan (40-49%), dan normal (>50%) menunjukkan bahwa kejadian thrombosis stent secara signifikan lebih sering terjadi pada pasien dengan fungsi LV yang lebih rendah secara berurutan (1.7%, 0.7%, 0.5%, 0.2%, $p=0.001$).⁷

Studi Horizon AMI menyatakan salah satu faktor prediktor kejadian subakut stent thrombosis yaitu diabetes dengan HR 4.43 dan $p=0.001$.

Pada pasien ini mempunyai beberapa faktor prediktor yang berhubungan dengan thrombosis stent antara lain yaitu pasien

dengan riwayat diabetes, dan berdasarkan pemeriksaan echokardiographi menunjukkan fraksi ejeksi LV yang menurun (LVEF 30%) hal ini juga meningkatkan risiko kejadian stent thrombosis.

Low Response Terapi Antiplatelet

Resistensi Aspirin adalah ketidakmampuan aspirin untuk menurunkan produksi platelet dan oleh karenanya terjadi aktivasi dan agregasi platelet. Resistensi aspirin ini berperan penting pada insiden kardiovaskular setelah PCI.⁷ Matetzky dkk. menunjukkan resistensi clopidogrel berhubungan dengan peningkatan resiko kardiovaskular 6 bulan pada pasien dengan akut infark miokardium.⁸ Piergiovanni dkk (2007) menyatakan bahwa tidak responsif terhadap clopidogrel merupakan faktor predictor independen yang kuat terhadap kejadian stent thrombosis pada pasien yang menerima stent yang dilapisi sirolimus atau paclitaxel.

Sampai saat ini LTA (*Light transmission aggregometri*) masih merupakan pemeriksaan baku emas dalam pengujian ts fungsi platelet, yang saat ini telah diperkenalkan dan telah dipergunakan selama hampir 50 tahun dalam memonitor fungsi platelet. Dalam perkembangannya saat ini pemeriksaan dengan VerifyNow© P2Y12 adalah alat yang mempergunakan analyzer otomatis sekali penggunaan dan disposable. Pemeriksaan ini mudah, akurat dan cepat dalam mengukur respon individu terhadap agen antiplatelet.

Pada pasien ini pemeriksaan terhadap resistensi terapi antiplatelet belum dievaluasi lebih lanjut sehingga kemungkinan resistensi sebagai penyebab stent trombois belum dapat kita pastikan.

Diketahui ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan kerja aspirin ini menjadi tidak optimal ataupun menjadi tidak berhasil sesuai dengan yang diharapkan. Faktor-faktor penyebab kegagalan aspirin, diantaranya adalah penurunan bioavailabilitas dari aspirin, hal ini bisa disebabkan oleh kurang adekuat

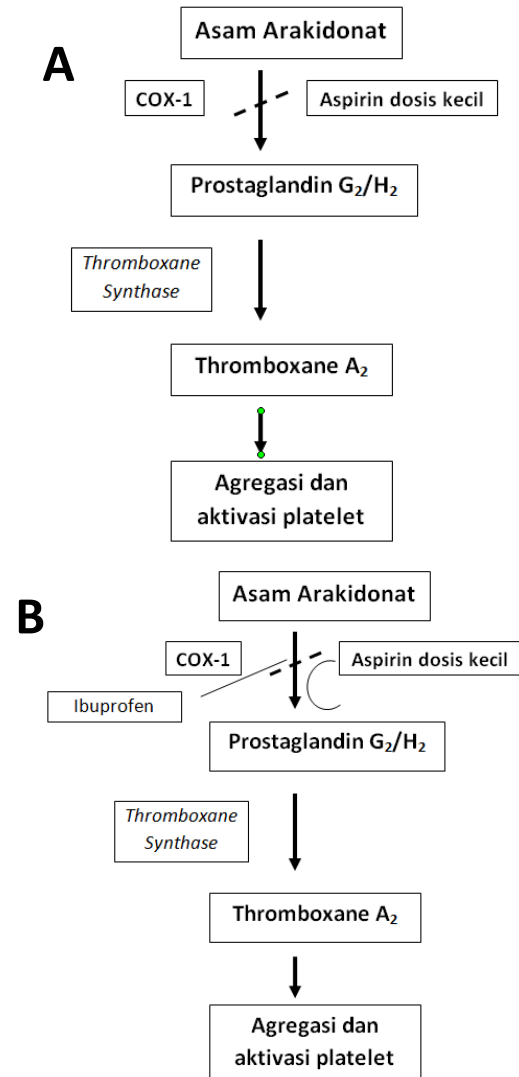
asupan aspirin yang biasanya disebabkan oleh jeleknya *compliance* pasien, kurang adekuat dosis aspirin, dan oleh karena penurunan absorpsi dan peningkatan metabolisme oleh aspirin^{9, 10}. Selain itu adanya *Altered binding* terhadap COX-1 dengan pemakaian obat NSAID seperti ibuprofen, hal ini memungkinkan terjadinya pencegahan ikatan aspirin pada COX-1¹¹. Penyebab lain adalah adanya sumber produksi thrombozane lainnya, seperti biosintesa thromboxane melalui jalur yang tidak dihambat oleh aspirin, seperti jalur COX-2 pada monosit dan makrofag, dan sel endotel vaskuler^{12, 13}.

Penyebab lain adalah adanya jalur alternatif aktivasi platelet, seperti sel darah merah merangsang aktivasi platelet, stimulasi kolagen, adenosin difosfat, epinefrin, dan reseptor thrombin pada platelet serta peningkatan sensitifitas platelet terhadap kolagen dan ADP.¹⁴ Selain itu peningkatan *turnover* dari platelet, hal ini diakibatkan peningkatan produksi platelet oleh sumsum tulang sebagai respon terhadap stress (setelah operasi bypass koroner), dimana sumsum memproduksi platelet baru yang belum terekspos aspirin selama 24 jam¹⁵, *Genetic polymorphism*¹⁶ dan juga Hilangnya efek antiplatelet pada penggunaan aspirin jangka panjang (toleransi obat)¹⁷ dapat juga menurunkan efek Aspirin.

FRANCESCA dkk (2001) menyatakan bahwa penggunaan ibuprofen mengantagonis penghambatan aktivitas platelet yang diakibatkan oleh asam salisilat. Hal ini menyebabkan peningkatan risiko kardiovaskuler yang dikarenakan keterbatasan efek *cardioprotective* dari asam salisilat.

Dalam guidelines ESC dikatakan bahwa resistensi farmakodinamik ASA dapat terjadi karena adanya perubahan pada enzim target untuk ASA, seperti COX-1. Hal ini dapat menyebabkan perubahan pada struktur enzim (adanya *polymorphisms*) atau ketidakmampuan mengakses secara sementara akibat adanya penghambatan pada sisi aktif oleh NSAID (seperti ibuprofen).

Pada pasien ini dilakukan tindakan PCI elektif, paska PCI mengalami subakut stent thrombosis dengan riwayat pemakaian NSAID (ibuprofen dan Na diklofenak) paska PCI, apakah hal ini berperan terhadap aktivitas aspirin dalam darah? Hal ini dapat kita tinjau kembali dari mekanisme kerja aspirin didalam darah.



Gambar 6. A Mekanisme kerja aspirin, B Interaksi ibuprofen terhadap COX-1⁷

Pada pasien penggunaan NSAID memungkinkan terjadinya gangguan pada kerja aspirin melalui altered binding COX-1. Hal ini meningkatkan risiko subakut stent thrombosis.

Faktor prosedur PCI

Panjang dari segmen yang distent secara independen berhubungan dengan insiden stent thrombosis dan kematian atau infark miokard setelah implantasi stent. Nilai panjang stent ≥ 31.5 mm dikatakan sebagai ambang prediksi untuk thrombosis stent. Pada pasien ini menggunakan stent yang panjangnya ≥ 31.5 mm sehingga memperbesar resiko terjadinya stent thrombosis.¹⁸

Pada pasien ini dilakukan pemasangan 2 stent DES overlapped dengan nilai panjang stent 60mm, hal ini meningkatkan risiko kejadian stent thrombosis.

Faktor desain stent

Reaksi hipersensitivitas juga telah dilaporkan terjadi akibat polimer; respons alergi yang terjadi secara predominan akibat reaksi alergi tipe IV, yang melibatkan haptens berat molekul rendah. Makrofag, *giant cell*, kerusakan jaringan, dan fibrosis terlihat selama implantasi subkutan poli-nbutylmethacrylate, yang merupakan komponen dari *bone cement* dan lapisan polimer dari sirolimus-eluting stent.¹⁹ Mayoritas stent intrakoronar terbuat dari stainless steel 316L, yang berisi nikel, kromium, dan molibdenum. Nikel hipersensitivitas terjadi pada sampai dengan 17,2% dari populasi dan merupakan penyebab paling sering dari dermatitis kontak alergi. Hal ini menyimpulkan bahwa reaksi alergi lokal untuk perangkat implan dapat menghasilkan adhesi trombosit dan aktivasi, yang dapat mengakibatkan tromboemboli koroner atau serebrovaskula.²⁰ Ketika alergi nikel dikonfirmasi dengan tes patch, reaksi alergi sistemik untuk nitinol telah mengharuskan penghapusan penggunaan peralatan intrakardiak.²¹ Reaksi hipersensitivitas *delayed* untuk nikel dan molibdenum terlibat sebagai pemicu inisiasi dari ST, insidensi alergi terhadap nikel setelah penggunaan stent diperkirakan 9,2%.²² Saat ini, belum ada cukup bukti untuk rekomendasi

skrining terhadap alergi nikel ke semua pasien yang berpotensi menggunakan DES.

Pada pasien ini menggunakan stent dengan bahan cobalt dan obat pelapis everolimus.

3. Kesimpulan

Beberapa faktor prediktor terhadap kejadian stent thrombosis ini, meliputi faktor pasien, desain stent, prosedural pci, antiplatelet, dan lesi. NSAID, obat yang paling sering dipakai sebagai anti inflamasi dan anti nyeri pada pasien, dimungkinkan adanya peran NSAID dalam kejadian kardiovaskular pada pasien paska tindakan pci, dimana NSAID dapat mengurangi efek kardioprotektif dari aspirin.

Daftar Pustaka

1. Chua SK, Hung HF, Cheng JJ, Wang JH, Lo HM, Kuan P, et al. Incidence, predictors and outcomes of subacute stent thrombosis following primary stenting for ST-elevation myocardial infarction. *J Formos Med Assoc*;109(6):430-7.
2. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Satler LF, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;108(1):43-7.
3. Smit JJ, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, et al. Incidence and predictors of subacute thrombosis in patients undergoing primary angioplasty for an acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2006;96(2):190-5.
4. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(16):1399-409.
5. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent

- trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115(17):2344-51.
6. Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation* 2007;116(17):1952-65.
 7. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367(9510):606-17.
 8. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(25):3171-5.
 9. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95(8):973-5.
 10. Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J, Acuna C, Guerrero JA, Vicente V. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke* 2005;36(2):276-80.
 11. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1295-301.
 12. Patrono C, Falco A, Davi G. Isoprostane formation and inhibition in atherothrombosis. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(2):198-203.
 13. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002;13(1):49-56.
 14. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002;107(1-2):45-9.
 15. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams E, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108(5):542-7.
 16. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14(1):51-8.
 17. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, Marcos E, Bozovich GE, Mautner B, et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001;141(4):566-72.
 18. Suh J, Park DW, Lee JY, Jung IH, Lee SW, Kim YH, et al. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*;3(4):383-9.
 19. Revell PA, Braden M, Freeman MA. Review of the biological response to a novel bone cement containing poly(ethyl methacrylate) and n-butyl methacrylate. *Biomaterials* 1998;19(17):1579-86.
 20. Fukahara K, Minami K, Reiss N, Fassbender D, Koerfer R. Systemic allergic reaction to the percutaneous patent foramen ovale occluder. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(1):213-4.
 21. Dasika UK, Kanter KR, Vincent R. Nickel allergy to the percutaneous patent foramen ovale occluder and subsequent systemic nickel allergy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):2112.
 22. Iijima R, Ikari Y, Amiya E, Tanimoto S, Nakazawa G, Kyono H, et al. The impact of metallic allergy on stent implantation: metal allergy and recurrence of in-stent restenosis. *Int J Cardiol* 2005;104(3):319-25.