

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI ERKEN
DÖNEMDE ASPİRİN DİRENCİ GELİŞME SIKLIĞI VE
TROMBOKSAN A2 ÜRETİMİ'NİN YETERSİZ İNHİBİSYONU**

Dr. Hayrettin ÖZKAN

**UZMANLIK TEZİ
KALP DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışman
Yrd. Doç. Dr. İlker KİRİŞ**

2011- ISPARTA

ÖNSÖZ

‘Eđitimime katkısı olan herkese teŖekkür ederim’

Dr. Hayrettin ÖZKAN

ISPARTA - 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Aspirinin Etki Mekanizması	2
2.2. Aspirinin Primer ve Sekonder Koruyucu Etkileri	3
2.2.1. Physican’s Health Study Çalışması.....	4
2.2.2. British Doctor’s Trial Çalışması	4
2.2.3. Thrombosis Prevention Trial Çalışması.....	4
2.2.4. Hypertension Optimal Treatment Trial Çalışması.....	4
2.2.5. Primary Prevention Project Çalışması	5
2.2.6. Women’s Health Study Çalışması	5
2.2.7. KABGC Sonrası Aspirin Kullanımı	5
2.2.8. İkili Antitrombosit Tedavinin Etkinliği	7
2.3. Aspirin Direnci.....	9
2.3.1. Aspirin Direncinin Tanımlanması.....	9
2.3.2. Aspirin Direnci Tanısı.....	11
2.3.3. Aspirin Direncinin Epidemiyolojisi	13
2.3.4. Aspirin Direncinin Oluşum Mekanizmaları.....	15
2.4. KABGC ve Aspirin Direnci.....	19
2.4.1. KABGC Öncesi Aspirin Tedavisinin Kesilmesi.....	19
2.4.2. KABGC Sonrası Aspirin Tedavisi	20
2.4.3. KABGC Sonrası Aspirin Dozu	21
2.4.4. KABGC Sonrası Aspirin Rezistansının Patogenezi.....	21
2.4.5. KABGC Sonrası Aspirin Direncinin Sıklığı	22
2.4.6. Aspirin Direnci Gelişimi ile Ekstrakorporeal Dolaşım Devresi Arasındaki İlişki	23

2.4.7. KABGC Sonrası Aspirinin Antitrombotik Etkinliğini Etkileyen İlaç Tedavileri	25
2.4.8. KABGC Sonrası Gelişen Aspirin Direncinin Kardiyovasküler Olaylarla Olan İlişkisi	26
2.5. Aspirin Direnci Olan Hastalarda Antiagregan Tedavi	27
2.5.1. Aspirin Rejiminin Modifiye Edilmesi	28
2.5.2. Diğer Antitrombosit Ajanlar	28
2.5.3. Dipiridamol Kullanımı	30
2.5.4. K Vitamini Antagonistleri Kullanımı	30
3. MATERYAL ve METOD	32
3.1. Çalışmaya Alınan Olgular	32
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	32
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	32
3.2. Çalışma Şekli	33
3.3. Çalışmaya Alınan Olgulara	33
3.3.1. Uygulanan Koroner Arter Bypass Greft Cerrahi Operasyonu	33
3.3.2. Aspirin Direncinin Tanısı	35
3.3.2.1. Kan Örnekleri	35
3.3.2.2. İdrar Örnekleri	36
3.4. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	39
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	39
4.2. Hastalara Yapılan Operasyonlar ve Cerrahi Veriler	40
4.3. Aspirin Direnci	42
4.3.1. Preoperatif Aspirin Direnci	42
4.3.2. Postoperatif Dönemde Aspirin Direnci	43
5. TARTIŞMA	49
ÖZET	57
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
PFA-100	: Trombosit Fonksiyon Analizörü
RPFA	: Hızlı Trombosit Fonksiyon Analizörü
vWF	: Von Willebrand Faktör
GPIb	: Glikoprotein Ib
GPIIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
KZ	: Kapanma Zamanı
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes Mellitus
LDL-K	: Düşük Dansiteli Kolesterol
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Kolesterol
TG	: Trigliserid
KAG	: Koroner Anjiyografi
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
SBP (SKB)	: Sistolik Kan Basıncı
DBP (DKB)	: Diyastolik Kan Basıncı
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
TXA2	: Tromboksan A2
TXB2	: Tromboksan B2
ADP	: Adenozin Difosfat
PF4	: Trombosit faktör 4
PGI2	: Prostaglandin I2
PGH2	: Prostaglandin H2
PGF2	: Prostaglandin F2
PGE2	: Prostaglandin E2
HOX	: Hidroperoksidaz
NO	: Nitrik Oksit
ATC	: Antitrombotic Trialist Colloboration
ASA	: Asetilsalisilik asit
COX	: Siklooksijenaz
LMC	: Sol ana koroner arter

LAD	: Sol ön inen koroner arter
Cx	: Sirkümfleks koroner arter
RCA	: Sağ koroner arter
Kol/Epi	: Kollajen/Epinefrin
Kol/ADP	: Kollajen/Adenozin Difosfat
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
5-HPETE	: 5- Hidroproksieikozatetraenoik Asit
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamuar ilaçlar
PPP	: Trombositden fakir plazma
PRP	: Trombositden zengin plazma
SD	: Standart Deviasyon
KABGC	: Koroner arter bypass greft cerrahisi
Off-Pump	: Extrakorporeal dolaşım devresi kullanılmaksızın yapılan KABGC
On-Pump	: Extrakorporeal dolaşım devresi kullanılarak yapılan KABGC
CRP	: C Reaktif Protein

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Weber'in aspirin direnci sınıflaması.....	10
Tablo 2. Weber'in aspirin direnci sınıflaması.....	10
Tablo 3. Sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalar	14
Tablo 4. Serebrovasküler hastalığı olan bireyler ile yapılan çalışmalar	14
Tablo 5. Periferik arter hastalığı olan bireyler ile yapılan çalışmalar	14
Tablo 6. Koroner arter hastalığı olan bireyler ile yapılan çalışmalar.....	15
Tablo 7. Aspirin direncinin olası mekanizmaları.....	17
Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri	39
Tablo 9. Hastaların preoperatif kullandığı ilaç durumu	40
Tablo 10. Hastalara uygulanan cerrahi işlemler.....	41
Tablo 11. Cerrahi veriler	41
Tablo 12. Preoperatif dönemde aspirin direnci ve hasta verileri	43
Tablo 13. Postoperatif yedinci gün aspirin direnci ve cerrahi veriler	45
Tablo 14. Postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulguları	46
Tablo 15. Kardiyopulmoner bypass'ın Aspirin Direncine etkisi	47
Tablo 16. Postoperatif dönemde yeni aspirin direnci gelişen hastalarla aspirin direnci olmayan hastaların verilerinin karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu.....	3
Şekil 2. Preoperatif aspirin direnci sıklığı	42
Şekil 3. Postoperatif yedinci gün aspirin direnci sıklığı	44

1. GİRİŞ

Asetilsalisilik asit (aspirin) ilk kez 1853 yılında Charles Frederic Gerhardt tarafından söğüt ağacından ayrıştırılmış ve 1897'de Felix Hofmann tarafından geliştirilmiştir(1). 1904 yılından itibaren analjezik ve antienlamatuvar olarak kullanılmaktadır(1).

Aspirin, aterotromboza bağlı kardiyovasküler olayların önlenmesinde kullanılan güçlü bir antiagregandır. Ancak aspirinin antiagregan etkinliği tüm hastalarda aynı düzeyde görülmemekte ve bazı hastalar aspirinden yararlanamamaktadır. Bu hastalar klinik olarak aspirin direnci olan hastalar veya aspirine yanıtız hastalar olarak adlandırılmaktadır(8).

Craven ve ark.(2) 1950 yılında yaptıkları çalışmada günlük 250 750 mg aspirin kullanımının 40–65 yaş arasındaki erkeklerde koroner arter tromboz profilaksisindeki etkinliğini kanıtlamıştır. Vane ve ark.(3) Nobel ödülü aldıkları çalışmalarında aspirinin etki mekanizmasının trombosit siklooksijenaz (COX) enzimindeki spesifik serin rezidülerini (Ser 529) irreversible olarak asetilleyerek gerçekleştirdiğini ortaya koyana kadar aspirinin etki mekanizması bilinmemekteydi (3).

Aspirin direnci; kanama zamanı, optik agregometri, PFA–100 (trombosit işlev inceleyicisi), Ultegra-RPFA (hızlı trombosit işlev testi), aktive pıhtılaşma zamanı, tam kan agregometrisi, trombosit agregasyon oranı, akım sitometrisi, kan veya idrar tromboksan B2 düzeyi ve trombosit yüzey proteinlerinin ölçümü gibi yöntem ve cihazlar ile belirlenebilmektedir.(11–14) Oluşum mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamış olup bu konuda çok sayıda araştırma yürütülmektedir.(94–96) Aspirin direncinin klinik kardiyovasküler olaylarda artışa yol açabileceğine işaret eden çalışmalar yayınlanmaktadır(72,74,82).

Bu çalışmanın iki amacı vardır. Birincisi; koroner arter bypass greft cerrahisi (KABGC) uygulanan hastalarda erken postoperatif dönemde aspirin direnci gelişme sıklığı ve bu direncin geri dönüşümlü olup olmadığını araştırmaktır. İkincisi ise; KABGC sonrası erken dönemde aspirin direnci gelişmesinde trombosit A2 üretiminin yetersiz inhibisyonu mekanizmasının etkili olup olmadığını araştırmaktır.

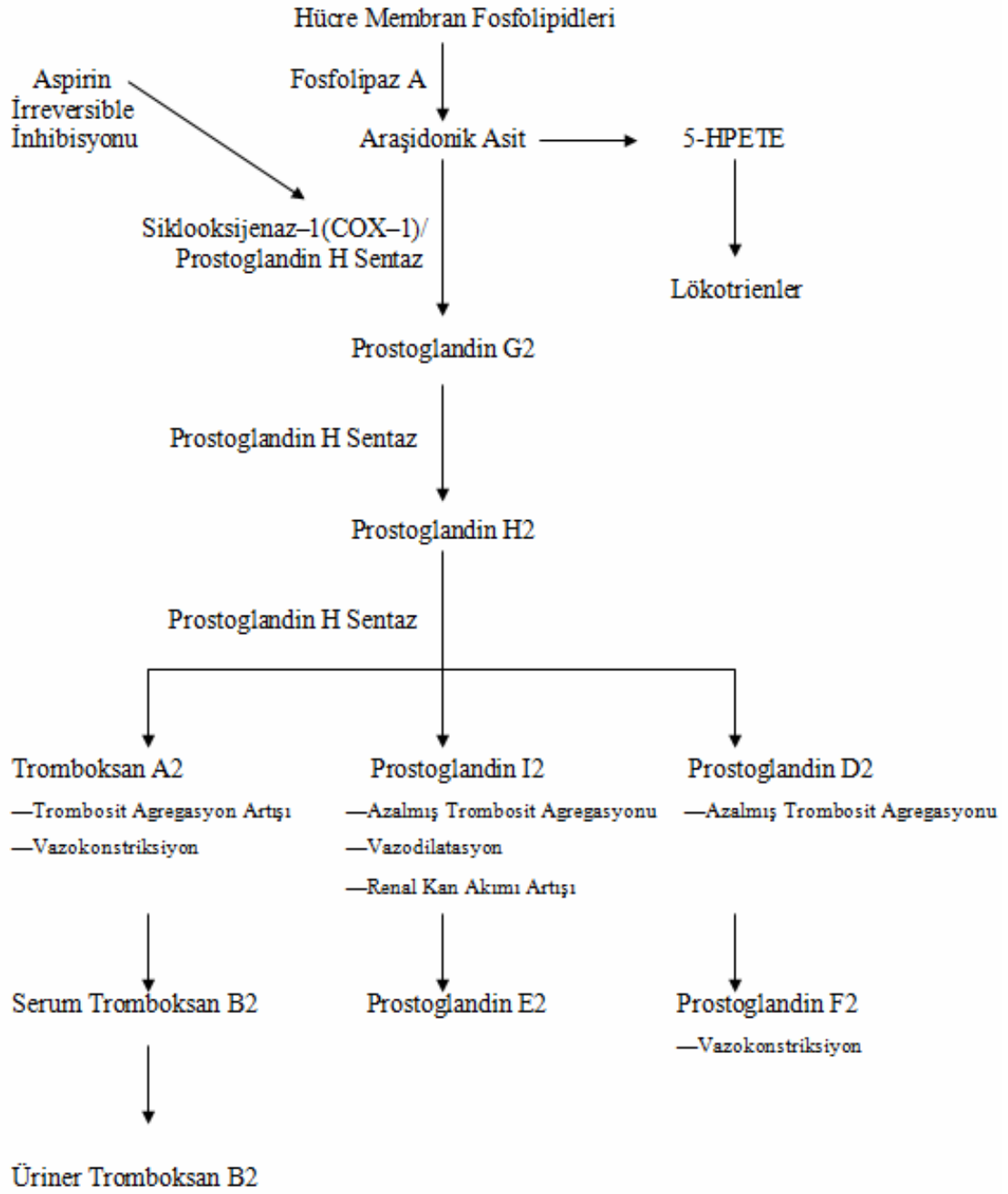
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aspirinin Etki Mekanizması

Hücre duvarı fosfolipidlerinin çeşitli uyarılar ile aktive edilen fosfolipazlarca parçalanması sonucunda araşidonik asit ortaya çıkmaktadır. Araşidonik asitten prostaglandin H sentaz enzimi ile prostaglandin H₂ (PGH₂) ardından da prostasiklin (PGI₂), tromboksanA₂ (TxA₂), prostaglandin E₂ (PGE₂) sentezlenmektedir. Prostaglandin H sentaz enzimi siklooksijenaz (COX) ve hidroperoksidaz (HOX) aktivitelerini içeren bir enzimdir. Asetil salisilik asit(Aspirin), COX enziminin 529. pozisyonundaki serin kalıntısını geri dönüşümsüz biçimde asetilleyerek etki göstermektedir(3). Etkinlik ve güvenilirliğine yönelik çalışmalarda aspirin 30 mg ile 1500 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Bu çalışmalarda 75–100 mg/gün dozda aspirinin antiagregan etkinliği saptanmış ve dolaşımında yarılanma ömrü 20 dakika olmasına rağmen COX–1 enzimini geri dönüşümsüz inhibe edişinden dolayı 24–48 saat aralıklarla kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiştir(11,16,19). Aspirinin regüler formunun hemen hemen tamamı mide ve duodenumdan yaklaşık 20 dk ile 2 saat içerisinde hızla absorbe olur. Enterik kaplı formlarının absorpsiyonu daha azdır. Bioyararlanımı % 40-50'ye düşer ve 3-8 saatte olur. Siklooksijenaz enziminin; COX-1 ve COX-2 olarak bilinen iki izoformu vardır. COX-1 tüm hücrelerde yapısal eleman olarak bulunurken, COX-2 inflamatuvar yanıtı bağı olarak ortaya çıkar. Aspirin, yapısal izoform olan COX-1'e COX-2'ye oranla 150-200 kat daha fazla bağlanmaktadır. Bu durum antitrombotik etki (COX–1 enzimiyle) ve anti inflamatuvar etki (COX-2 enzimiyle) elde etmek için aspirinin neden farklı dozlarda kullanıldığını açıklamaktadır(20).

Aspirin, prostoglandin üretimini engellemenin yanı sıra K vitamini antagonizması, trombin üretimini azaltması ve pıhtılaşma faktörlerini asetillemesiyle kardiyovasküler hastalıkları önlemektedir.(21) Ayrıca düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) kolesterolün oksidasyonunu önleyerek antioksidan etki gösterir, aterosklerotik plakta inflamasyonu azaltır ve endotel bütünlüğüne katkıda bulunur(22).

Araşidonik asit metabolizması ve aspirinin etki mekanizması şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu

2.2. Aspirinin Primer ve Sekonder Koruyucu Etkileri

Aspirinin kardiyovasküler olayların primer ve sekonder korumasındaki etkinliğini araştıran altı adet randomize klinik çalışma aşağıda ele alınmıştır.

2.2.1. Physican's Health Study (23) Çalışması

Yaş Aralığı 40–84 olan 1086 sağlıklı erkeğin incelendiği bu çalışmada, 325 mg aspirin verilen ve plasebo alan gruplar oluşturulup aspirin alan grupta myokard infarktüsü riskinin % 44 oranında azaldığı kanıtlanmıştır. Aspirinin protektif etkisi en fazla bazal C Reaktif Protein(CRP) düzeyi en yüksek grupta ortaya çıkmıştır. Bu çalışma erkeklerdeki aspirin primer koruması için refererans olmuştur, düşük bazal CRP düzeyi olan hastalarda yararı gösterilememiştir.

2.2.2. British Doctor's Trial (24) Çalışması

Günlük 500 mg aspirin alan 5139 sağlıklı erişkin erkek hasta 6 yıl izlenmiştir. Primer sonlanım noktası olarak inme, Mİ, vasküler olaylar nedeniyle mortalite varlığı kabul edilmiştir. Aspirinin yararlı etkisi gösterilememiştir. Etik nedenlerle çalışma sonlandırılmıştır.

2.2.3. Thrombosis Prevention Trial (25) Çalışması

Yaş aralığı 45-69 olan yüksek iskemik kalp hastalığı riski olan 5499 erkek hasta incelenmiştir. Bu hastalar dört gruba ayrılmıştır. Warfarin + 75 mg aspirin alan hastalar bir grup, sadece Warfarin alan hastalar bir grup, sadece 75 mg aspirin alan hastalar bir grup, ne aspirin ne de Warfarin almayan hastalar bir grup oluşturmuştur. Primer sonlanım noktası olarak ölümcül ve ölümcül olmayan olaylar kabul edilmiştir. Bu çalışmada aspirinin ölümcül olmayan olayları %32 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da erkeklerde primer koruma araştırılmış ve aspirinin ölümcül olaylardan korunmada ölümcül olmayan olaylardan koruma kadar etkili olduğu gösterilememiştir. Aspirin ve warfarinin birlikte kullanımı olası hemorajik komplikasyonlara rağmen en fazla yararı gösterilen kombinasyon olmuştur.

2.2.4. Hypertension Optimal Treatment Trial (26) Çalışması

Hipertansiyon tanısı olan 9399 erkek ve kadın incelenmiş, bu hastalara 75 mg aspirin verilmiştir. Plasebo grubuna da 9391 hasta alınmış, primer sonlanım noktası majör kardiyovasküler olaylar olarak kabul edilmiştir. Aspirin majör kardiyovasküler

olayları %15 oranında ($p=0.03$), myokard infarktüsünü %36 oranında ($p=0.002$) azaltmıştır.

Bu çalışmada aspirin alan ve almayan gruplar arasında inme insidansı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ölümcül kanama insidansı iki grup arasında farklı değildir. Buna rağmen ölümcül olmayan majör ve minör kanama sıklığı aspirin alan grupta 1.8 kat daha sık tespit edilmiştir.

2.2.5. Primary Prevention Project (27) Çalışması

Ortalama yaşı 64.4 olan majör kardiyovasküler risk faktörlerinin en az birini taşıyan, günde bir kez Enterik kaplı 100 mg aspirin alan ve plasebo alan 4495 hasta ortalama 3.6 yıl izlenmiştir. Ölümcül ve ölümcül olmayan olaylar primer sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir. Aspirin kullanımının kardiyovasküler ölüm ve olayları istatistiksel olarak anlamlı azalttığı gösterilmiştir. Aspirin alan grupta ciddi kanama komplikasyonları üç kat daha fazla görülmüştür.

2.2.6. Women's Health Study(28) Çalışması

Bu çalışma kadınlarda aspirin etkisini araştıran ilk büyük çalışmadır. 45 yaş üzerindeki 39876 kadın hasta incelenmiş, 100 mg aspirin ve plasebo verilen bu hastalar on yıl izlenmiştir. Aspirin alan grupta MI riski ve kardiyovasküler nedenli ölüm riski istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır. Aspirinin yararı en fazla 65 yaş üzerindeki kadınlarda gösterilmiştir. Bu grupta majör kardiyovasküler olaylar, iskemik inme ve Mİ anlamlı olarak azalmıştır.

Kan transfüzyonu gerektiren GIS kanamaları aspirin alan grupta plasebo grubuna göre daha fazla gözlenmiştir.

2.2.7. KABGC Sonrası Aspirin Kullanımı

KABGC, koroner arter hastalığında (KAH) önemli bir tedavi yaklaşımıdır. KABGC tüm dünyada yılda yaklaşık bir milyon operasyonla en sık yapılan kardiyak cerrahi prosedürdür. KABGC'nin uzun dönem sonuçlarını etkileyen en önemli faktör greft açıklığıdır. Greft açıklığında kullanılan greftin tipine, alıcı koroner distal damar

kalitesine ve antitrombotik tedaviye bağlıdır.(36–37) Aspirinin ven greft açıklığı üzerindeki etkisi özellikle KABGC'den sonraki ilk 1 yılda belirgindir.(38–40)

Aorta koroner ven greft hastalığını inceleyen klinik ve deneysel çalışmalarda hastalığın üç fazı olduğu saptanmıştır.(41)

1-Erken faz: KABGC'den sonraki ilk bir ayda görülen trombosit trombotik oklüzyonun görüldüğü dönem

2-Ara faz: Bir ay bir yıl arasında intimal hiperplazinin esas etken olduğu dönem

3-Geç faz: Bir yıldan sonra çoğunlukla ateroskleroza bağlı görülen obstrüksiyonun görüldüğü dönem

KABGC'den sonraki ilk bir ayda erken dönemde tüm ven greftlerinin %8-18'i trombüs formasyonuna bağlı erken oklüde olur.(42-43) Ven intimasındaki düz kas hücre hiperplazisinin damar lümenini daraltmasından dolayı 2-12.aylarda(ara dönemde) ven greftleri %10-15 oranında oklüde olur. Bir yıldan sonra(geç dönem) yıllık yaklaşık %1-4 oranında ven greft hastalığı görülür, sebebi ise intimal hiperplazi ve progresif aterosklerotik oklüzyonudur(41). Beş yıldan sonraki oklüzyonlar genelde ateroskleroza sekonderdir ve on yılda ven greftleri %50 oranında açıktır. Teorik olarak 15 yılda hala patent olan ven greftleri oklüde olmazlar. Ven greft açıklığı KABGC'den sonraki uzun dönem hayatta kalım ile yakın ilişkilidir.(44) Ven greft oklüzyonuna etki eden diğer faktörlerden birisi olan greft hazırlama tekniği özellikle önemlidir. Enstrümanlarla endotelial hücre zedelenmesi, safen veni aşırı basınçlı şişirme veya stripingi ven greft oklüzyonunu artırır. Greft ve koroner hedef damar arasında çap uygunsuzluğu varlığı, nativ koroner damar çapının küçük olması, distal koroner damar run off'u kötü olması, anormal anastomoz açısı olması (ideal anastomoz açısı 20-30 derecedir) ve endarterektomi yapılması oklüzyonunu artırırken, statin tedavisi ven greft açıklığını arttırmaktadır(38,39,45,46).

KABGC'den sonra aspirinin antitrombotik etkisi ve güncel klinik kullanımı: Çok sayıda çalışma aspirinin safen ven greft (SVG) oklüzyon sıklığını azalttığını göstermiştir. Plasebo grubunda Safen ven greft oklüzyonu beş kat daha fazla görülmektedir.(38.) Konuyla ilgili çok sayıda çalışma vardır yalnız bunların

birbirleriyle kıyası güçtür çünkü çalışmaya alınma kriterleri, çalışmadan çıkarılma kriterleri, aspirin tedavisine başlama zamanı, verilen dozlar, greft veya anastomoz sayısı, greft yapılan arterlerin çapları, kaliteleri, run off'ları, endarterektomi yapılıp yapılmadığı gibi çok sayıda fark vardır. Goldman ve ark.(38-40) KABGC'den sonra greftlerin kısa ve uzun dönem açıklığını anjiyografik olarak analiz etmişlerdir. Aspirinin özellikle küçük damarlara yapılmış ven greftlerinin açık kalmasında çok büyük yarar sağladığını göstermişlerdir. (Bu etki özellikle ilk otuz gün ve 1. yıldan sonra daha belirgindir) Fakat ven greftlerinin açıklığının en önemli belirleyicisi alıcı damarın çapıdır. Özellikle 1.5 mm'nin altında çapı olan alıcı koronerlere yapılan greftlerin açık kalması için etkisi dahada belirgindir. Bir çalışmada günde tek doz 100mg, günde tek doz 325mg, günde üç doz 325mg aspirin verilen hastalarda en etkili doz rejiminin günde tek doz 325 mg olduğu bulunmuştur. Eğer distal damar çapı 2mm nin altında ise aspirin alanlarda SVG oklüzyon oranı %20.1, plaseboda %32.3 dür. Eğer distal damar çapı 2 mm'nin üzerinde ise plasebo ve aspirin grubu arasında anlamlı fark yoktur(47). Aynı çalışmada internal mammarian arter(internal torasik arter) greft açık kalımı ile aspirin tedavisi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır(47).

2.2.8. İkili Antitrombosit Tedavinin Etkinliği

İkili antitrombosit tedavisi etkinliğini araştıran çalışmalar aşağıda ele alınmıştır.

1-The COMMİT trial çalışması (29):

Akut Mİ şüphesi olan 45852 hasta incelenmiştir. 75 mg klopidogrel + 162 mg aspirin verilen ve sadece aspirin verilen hastalar karşılaştırılmıştır. Dört haftalık izlemde klopidogrel alan grupta ölüm, reinfarkt ve inme oranı % 9 oranında azalmıştır (p=0.002) ve tüm nedenlere bağlı mortalite % 7 oranında azalmıştır. (p=0.03)

2-The CURE trial (30) çalışması:

Ortalama dokuz ay izlenen ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu (NSTMI) 12562 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada da 300 mg klopidogrel yüklemenin ardından 75 mg/gün klopidogrel ve 75-325 mg aspirin alan hastalarla

sadece aspirin alan hastalar karşılaştırılmıştır. İkili tedavi kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan Mİ ve inme riskini %20 oranında azaltmıştır.(p=0.001). Majör kanama insidansı klopidogrel alan grupta artmış olmasına rağmen hayatı tehdit eden kanama ve hemorajik inme insidansında artma olmamıştır.

3-The PCI-CURE trial (31) çalışması:

Bu çalışmaya alınan grup CURE çalışmasının alt grubudur. ST elevasyonsuz akut koroner sendromu olan ve perkütan koroner girişim (PKG) yapılan 2658 hasta değerlendirilmiştir. İkili terapi kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan Mİ, PKG'den sonraki bir ayda reoklüzyon rölatif riskini %30 oranında azaltmıştır. (p=0.03) İzleme döneminde iki grup arasında majör kanama arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

4-The CREDO trial (32) çalışması:

Perkütan koroner girişim (PKG) programına alınan 2116 hasta incelenmiş. 1-12 ay arasında sadece 325 mg aspirin ve 325 mg aspirin+klopidogrel (yükleme+idame) verilen hastalar karşılaştırılmıştır. İkili antitrombosit terapinin izleme döneminde ölüm Mİ ve inme riskini %26.9 oranında azalttığı kanıtlanmıştır(p=0.02).

5-The CARESS trial (33.) çalışması:

Semptomatik karotis arter stenozu olan 107 hasta incelenmiştir. Yedi gün boyunca sadece 75mg aspirin ve aspirin+klopidogrel (yükleme+idame) alan hastalar karşılaştırılmış. Sadece aspirin alan grupta transkraniyal doppler ultrasound ile hastaların %72.7 oranında mikroembolik sinyaller tespit edilmiştir. Oysa ikili antitrombosit terapi alan hastalarda bu oran %43.8 oranında bulunmuştur. (p=0.0046)

6-The CHARİSMA trial (34) çalışması:

Semptomatik karotis arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı, perifer arter hastalığı veya yüksek kardiyovasküler risk altındaki 15603 hasta değerlendirilmiştir. Sadece 75-162mg aspirin ve aspirin+klopidogrel alan hastalar karşılaştırılmıştır. Yirmisekiz aylık izlemde kardiyovasküler ölüm, Mİ, inme açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

7-The MATCH trial (35) çalışması:

Geçirilmiş iskemik inmesi veya geçici iskemik atağı (GİA) olan ve en az bir ek vasküler risk taşıyan 7599 hasta incelenmiştir. Hastalara sadece 75 mg klopidogrel ve klopidogrel+ 75 mg aspirin verilmiştir. 18 aylık izlemde ikili antiplatelet tedavinin majör iskemik olaylarla ilişkili istatistiksel anlamlı ilişkisi bulunamamıştır. Öte yandan ikili antiplatelet tedavi ile hayatı tehdit eden kanama arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

2.3. Aspirin Direnci

2.3.1. Aspirin Direncinin Tanımlanması

Günümüzde aspirin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde en sık kullanılan antitrombotik ilaçtır. Yüksek riskli hastalarda aspirin kullanımı ölümcül olmayan Mİ'yi %34 oranında, ölümcül olmayan inmeyi %25 oranında, tüm ölümleride %15 oranında azaltmaktadır.(4.36) Bununla beraber etkin dozda aspirin alınmasına rağmen iki yıllık izlemde hastalarda %10-20 oranında tromboembolik olay geliştiği gözlenmiştir(5).

Antitrombotik olarak önerilen dozda aspirin kullanımına karşın trombotik olayların tekrarlanması, aspirinin etkisizliğini veya yetersizliğini ifade etmeye yönelik aspirin direnci kavramını gündeme getirmiştir. Aspirin cevapsızlığı, aspirin tedavi yetmezliği, aspirin etki yetersizliği terimleri aspirin direnci teriminin eşanlamlıdır(6-10).

Eikelboom ve ark.(11) aspirin rezistansını uygun dozdaki aspirin tedavisi ile tromboksan üretiminin baskılanmasındaki yetersizlik olarak tanımlamışlardır.

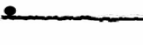



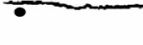



Weber ve ark. (12.) ise aspirin rezistansını üç ana kategoride sınıflandırmıştır:

1) Tip 1: Farmakokinetik rezistans: invivo olarak değil ama in vitro olarak trombosit tromboksan üretiminin yetersiz inhibisyonu söz konusudur.

2) Tip 2: Farmakodinamik rezistans: hem invivo hemde in vitro trombosit tromboksan üretiminin yetersiz inhibisyonu söz konusudur.

3) Tip 3: Psödorezistans: tromboksan bağımlı trombosit agregasyonu ile karakterizedir.

Tablo 1. Weber'in aspirin direnci sınıflaması (12)

ASA responder	type I resistance	type II resistance	type III resistance	
 TX inhibited	 TX not inhibited	 TX not inhibited	 TX inhibited	oral ASA treatment
 TX inhibited	 TX inhibited	 TX not inhibited	 TX inhibited	oral ASA treatment + ASA <i>in vitro</i>

Tablo 2. Weber'in aspirin direnci sınıflaması (12)

ASA cevabı olan	Tip 1 direnç	Tip 2 direnç	Tip 3 direnç	
Tromboksan inhibisyonu +	Tromboksan inhibisyonu yok	Tromboksan inhibisyonu yok	Tromboksan inhibisyonu +	Oral ASA tedavisi alan
Tromboksan inhibisyonu +	Tromboksan inhibisyonu +	Tromboksan inhibisyonu yok	Tromboksan inhibisyonu +	Oral ASA tedavisi alan + İn vitro ASA alan

Sane ve ark.(13) konvansiyonel agregometri (tam kan ve plazma), PFA-100 ve flow sitometri ile majör yüzey ekspresyonu tayini yöntemleri ile trombosit fonksiyonlarını araştırmışlar ve aspirin rezistansını aşağıdaki beş kriterden dördünün pozitif olması şeklinde tanımlamışlardır.

- 1-Kollajenle indüklenmiş agregasyonun > %70 olması
- 2- ADP ile indüklenmiş agregasyonun > % 60 olması
- 3- Tam kan agregasyonunun > 18 ohm agregasyon oluşması
- 4- Aktif Gp2b/3a ekspresyonunun > 220 log ortalama floresans intensity ünitesi olması
- 5- P-selektin membran reseptör pozitifliğinin > % 8 olması.

Gum ve ark. ise 325 mg/gün aspirin alan koroner arter hastalığı ve serebro vasküler hastalığı olan 326 hastayı iki yıl izlemişler ve bu çalışmalarında optik agregometri testi ile aspirin direncini şöyle tanımlamışlardır(14).

1. 1.10 mikromol/L ADP ile %70'in üzerinde agregasyonun olması
2. 2.0.5gr/L araşidonik asit ile %20'nin üzerinde agregasyon olması

Özetle klinik ve laboratuvar özellikleriyle aspirin direnci aşağıdaki gibi tanımlanabilir.(15)

1. Klinik olarak direnç: bilinen bir koroner, serebrovasküler veya periferik arter hastalığı varlığında, aspirin tedavisi gören bir hastanın aterotrombotik yeni bir olay geçirmesi

2. Labaratuvar olarak direnç: aspirin tedavisi altında, trombosit fonksiyonlarına yönelik testlerde (kanama zamanı, trombosit agregasyon düzeyi, kan tromboksan A2 düzeyi, idrarda tromboksan B2 ve metaboliti olan 11-dehidrotromboksan B2 düzeyi gibi) antitrombosit etkinliğin gösterilememesi.

2.3.2. Aspirin Direnci Tanısı

Aspirin direncini değerlendirmek için çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir.

1-Kanama zamanı ölçümü: Trombosit tıkaçın oluşumuna bağlı invivo kan akımının kesilmesini gösterir. Duyarlılığının düşük olması ve ölçümü yapana bağımlı olması dezavantajlarıdır.

2-İdrarda araşidonik asit yıkım ürünlerinin ölçümü: Aspirin kullanımıyla, idrarda 11-dehidrotromboksan B2, 12-HETE (Hidroksieikozatetraenoik asit) gibi araşidonik asit yıkım ürünlerinin azalmaması esasına dayanır.

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında, 5529 hastanın idrar örneklerinde 11-dehidrotromboksan B2 düzeyi ile myokard enfarktüsü ve inme riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır.(11) Bu test invivo tromboksan üretimini gösterir. Dezavantajı böbrek fonksiyonlarından etkilenmesidir.

3-Optik agregometri testi: Bu yöntemde trombosit agregasyonunun ölçümü için trombosit içeriği zengin olan plazma kullanılır. Bu teknik yaygın olarak kullanılmaktadır. Agregasyonu stimüle etmek için plazmaya trombosit agonistleri

(epinefrin, ADP, kollajen, trombin, araşidonik asit) eklenir (16) ve ışık geçirme derecesine göre (%0 ile 100 arasında) değerlendirilir. Trombosit fibrinojene bağlandıkça ışık geçirgenliği artmaktadır.

Işık agregometri testinde: 1)1mg/ml araşidonik asitle % 20 ve üzerinde trombosit agregasyonu olması ve 2)10 mmol/L ADP ile %70 ve üzerinde trombosit agregasyonu olması ile aspirin rezistansı tanısı konur(14,16). Ancak optik agregometri testinin uzun uğraşı ve teknik deneyim gerektirmesi ve agoniste bağımlı olması dezavantajlarıdır(17).

4-Trombosit fonksiyon analizörü (PFA-100):

Kollajen, ADP, epinefrin kaplı bir aparatın içinden tam kan geçirilerek trombositlerin bu agonistlerle aktivasyonu sağlanır. Böylece trombosit tıkaçı oluşturarak in vitro kan akımı kesilinceye kadar sürenin ölçümü hesaplanır. Yapılması kolay ve hızlı sonuç veren bir testtir ve optik agregometriden daha duyarlı bulunmuştur.(16) Bu test Von-Willebrand faktör düzeyinden etkilenmektedir. Kollajen epinefrin uyarımlı kapanma zamanınının 186 sn'nin altında olması direnç bulgusudur.(16)

5-Hızlı trombosit fonksiyon analizörü(RPFA):

Turbidimetriye dayalı optik bir ölçümdür. Sitratlı tam kanda aktive etmek için katyonik propil gallat kullanılır. Trombosit reseptörlerinin varlığı oranında adezyon ortaya çıkar ve ışık geçirgenliğinin derecesine göre ölçüm yapılır. Sonuçlar PFA-100 ve optik agregometri ile koraledir. Asetilsalisilik asit reaksiyon ünitesi değerinin 550 U'nin altında olması trombosit disfonksiyonu lehinedir.(18) Selektif COX-2 reseptör inhibitörleri kullanımının bu yöntemi etkilemediği bildirilmiş ve bu yöntemle saptanan aspirin direncinin artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur.(18)

Yaygın olarak kullanılan yukarıdaki yöntemlerden başka, daha az kullanılan Flow sitometri, trombosit reaktivite indeksi gibi trombosit agregasyon hızı ölçüm yöntemleri vardır.(74,82)

2.3.3. Aspirin Direncinin Epidemiyolojisi

Aspirin direnci klinik olarak aspirinin terapötik dozlarda kullanımına rağmen trombotik ve embolik vasküler olayların gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Laboratuvar yöntemleri ile ise olağan antiagregan dozlarda aspirin kullanımına rağmen TxA2 oluşumunun baskılanmasında yetersizlik (76) veya aspirin kullanımına rağmen in vitro koşullarda optik agregometri ile yapılan ölçümlerde 10 µM adenozin difosfat (ADP) ilavesiyle %70 veya üzerinde ve 0.5 mg/ml araşidonik asit ilavesiyle de %20 veya üzerinde ortalama trombosit agregasyonunun gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır. Bu iki kriterden yalnızca bir tanesinin sağlanması durumu ise aspirine kısmi yanıtılık olarak tanımlanmıştır.(75,77)

Bir diğer çalışmada aspirin direnci tip I (Farmakokinetik), tip II (farmakodinamik) ve tip III (yalancı direnç) olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır(12). Tip I direnç olan olgular oral yolla aspirin tedavisinin kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonunu bloke edemediği ancak in vitro 100 mikrom aspirin eklenmesi ile tam trombosit agregasyonu ve tromboksan oluşumunun inhibisyonunun sağlandığı hastalardaki aspirin direncini ifade etmektedir. Tip II aspirin direnci ise oral aspirin tedavisi ve in vitro eklenen aspirinin kollajenin indüklediği trombosit agregasyonu ile tromboksan oluşumunu bloke edemediği durum olarak tanımlanmıştır. Tip III aspirin direncinde ise oral aspirin tedavisi ile tromboksan oluşumunun tam olarak önlenmesine rağmen trombosit agregasyonunun düşük doz kollajen ile indüklenebilmesi ifade edilmiştir.(12) Kararlı Anjina pectoris hastalarından oluşan 326 hastalık bir çalışmada, aspirin direnci optik agregometri ve Platelet Function Analyzer (PFA)-100 (Dade Behring, Almanya) metodları ile araştırılmış; optik agregometri ile olgularda %5.5 oranında aspirin direnci ve %23.8 oranında ise aspirine kısmi yanıtılık saptanmıştır. Aynı çalışmada PFA-100 ile hastalarda %9.5 oranında aspirin direnci saptanmıştır.(75) Aspirin direnci prevalansının intrakoronar stent restenozu olan hastalarda (%31.3) ve akut koroner sendromlu hastalarda (%40.3) daha yüksek oranlarda saptandığı bildirilmektedir (78,79). Aspirin direnci prevalansı PFA-100 ile yapılan çalışmalarda inme ve periferik arter hastalığı olan bireylerde sırasıyla %37 ve %40 oranında bildirilmiştir (80,81).

Koroner arter by pass greft operasyonu sonrası trombosit fonksiyonlarının aspirin ile bloke edilmesinde azalma olmakta, aspirin direnci gelişebilmektedir(82). Farklı hasta gruplarında aspirin direnci sıklığı Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalar

	Hasta Sayısı	Aspirin (mg/gün)	Trombosit Fonksiyon Ölçüm Yöntemi	Aspirin Direnci
Marshall ve ark.(83.)	12	750 mg 3*1	PFA-100	%8.3
Pappas ve ark.(84.)	31	325	Tam kan agregometri	Anlamli değil.

Tablo 4. Serebrovasküler hastalığı olan bireyler ile yapılan çalışmalar

	Hasta Sayısı	Aspirin (mg/gün)	Trombosit Fonksiyon Ölçüm Yöntemi	Aspirin Direnci
Grotemeyer ve ark.(85)	180	500	Trombosit reaktivite testi	%36
Helgason ve ark.(86)	306	325	Optik agregometri	%25
Grundmann ve ark.(87)	Semptomatik 35, Asemtomatik 18	100	PFA-100	Semptomatik lerde %34, Asemtomatik lerde %0

Tablo 5. Periferik arter hastalığı olan bireyler ile yapılan çalışmalar

	Hasta Sayısı	Aspirin (mg/gün)	Trombosit Fonksiyon Ölçüm Yöntemi	Aspirin Direnci
Mueller ve ark.(88.)	100	325	Tam kan agregometri	%60
Roller ve ark.	31	100-325	PFA-100 (Eşik değeri 165 sn)	%40

Tablo 6. Koroner arter hastalığı olan bireyler ile yapılan çalışmalar

	Hasta Sayısı	Aspirin (mg/gün)	Trombosit Fonksiyon Ölçüm Yöntemi	Aspirin Direnci
Buchanan ve ark.(89)	KABGC yapılan 40 hasta	325	Kanama zamanı, PFA-100; Kollajen Epinefrin kapanma zamanı 186sn ve altındaki hastaları ASA-R tanımlamışlar.	%43
Macchi ve ark.(90)	Stabil KAH 72 hasta	160	PFA-100; Kollajen Epinefrin kapanma zamanı 186sn ve altındaki hastaları ASA-R tanımlamışlar.	%29.2
Andersen ve ark.(91)	Stabil KAH 129 hasta	1-Yalnız 160 mg aspirin alanlar 2- 75 mg aspirin ve ek olarak warfarin alanlar	Epinefrin kapanma zamanı 196sn ve altındaki hastaları ASA-R tanımlamışlar	1-sadece aspirin alanlarda %35 2-warfarin ve aspirin alanlarda %40
Wang ve ark.(92)	Stabil KAH 422 hasta	325	Ultegra RPFA; Aspirin rezistans ünitesi 550 ve üzerindeki -ASA-R olarak tanımlamışlar.	%23
Gum ve ark.(93)	Stabil KAH 325 hasta	325	1-optik agregometri 2-PFA-100 (Eşik değeri 193sn)	1-%5.5 2-%9.5
Chen ve ark.(94)	Elektif PCİ yapılan 151 hasta	80-325	Ultegra RPFA; Aspirin rezistans ünitesi 550 ve üzerindeki ASA-R olarak tanımlamışlar.	%19.2
Pamukçu ve ark.(78)	İntrakoronere stent restenozu 204		PFA-100; (Eşik değeri 186 sn)	%31.3 restenozlu grupta, %10.7 patent stentli grupta
Habikoğlu ve ark.(79)	AKS ve Stabil KAH 204		PFA-100; (Eşik değeri 186 sn)	AKS'de %40.3, Kararlı AP'de %27

2.3.4. Aspirin Direncinin Oluşum Mekanizmaları

Aspirin direncinin oluşum mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ama trombosit fonksiyonlarını etkileyen genetik, biyolojik ve klinik nedenlerden oluşan olası nedenlerden bahsedilmektedir. Tablo 7'de olası nedenler sıralanmıştır.

Eritrositlerin indüklediği trombosit etkinliğinin yetersiz engellenmesi: Ortamda eritrositlerin varlığı TX-B₂, serotonin, ADP ve β -tromboglobulin artışına neden olmaktadır. Eritrositlerin trombosit agregasyonu üzerine etkileri aspirin ile baskılanabilmekte ancak 2-3 haftalık aspirin tedavisi sonrasında eritrositler trombositlerin reaktivitesini tekrar etkilemeye başlamaktadır(97). Altmış ikisi iskemik kalp hastalığı, yirmisi iskemik serebrovasküler hastalığı olan toplam 82 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada eritrositlerin varlığında 200-300 mg aspirinin trombosit aktivitesini yeterli düzeyde bloke edemediği gösterilmiştir (97,98.).

PGF₂Alfa (PGF₂ α) biyosentezi: PGF₂ α serbest radikallerin membran lipidlerini enzimatik olmayan yolla perokside etmesi sonucu oluşan vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu artırıcı bir mediyatördür. Diyabetes mellitus, kararsız angina pectoris, hiperlipidemi ve sigara kullanımında PGF₂ α düzeyi artmakta ve bu hastalarda aynı zamanda antioksidan mekanizmalarda zayıflık ve serbest radikal artışı da izlenmektedir. Yine bu hastalarda aspirine duyarsız tromboksan sentezi olmaktadır.

Kararsız anjina pectorisli hastalarda, kararlı anjina pectorisli hastalarla kıyaslandığında artmış oranlarda idrar 8-isoprostaglandin düzeyleri saptanmıştır. COX-2 kaynaklı TX ve enzimatik olmayan yolla F₂ isoprostan oluşumu aspirine duyarsız trombosit aktivitesinin oluşumunda önemli iki mekanizmadır(99).

Sigara kullanımının trombositleri uyarması: Sigara kullanımına bağlı artmış trombosit agregasyonu kardiyovasküler hastalıklar için major bir risk faktörü olarak görülmektedir. Koroner arter hastalığı olup sigara içmeyi sürdüren 30 hasta ile sigara içmeyen 22 sağlıklı gönüllünün alındığı çift kör randomize bir çalışmada trombosit agregasyon oranı ile trombosit granüllerinde bulunduğu ve trombosit agregasyonu esnasında salındığı bilinen Trombosit faktor 4 düzeylerinin sigara içimi öncesi ve sonrasında aspirin tedavisi altında değişimi incelenmiştir. Sigara içme sonrasında trombosit agregasyon oranının düştüğü (p<0.0001) ve Trombosit faktor 4 düzeyinin arttığı (p<0.0006), bu durumun aspirin tedavisi ile düzeltilemediği bildirilmiştir(100).

Tablo 7. Aspirin direncinin olası mekanizmaları (95,96)

<p>Klinik</p> <p>1)Aspirin tedavisine uyum göstermeme</p> <p>2)Yetersiz dozda aspirin kullanımı</p> <p>3)Aspirinin azalmış absorpsiyonu yada artmış metabolizması</p> <p>3)Tütün kullanımı: Trombosit agregasyonunun artması</p>
<p>Farmakodinamik mekanizmalar:</p> <p>1)Doz-Yanıt: Aspirinin antitrombotik ve antiinflamatuvar etkileri dozla ilişkili olabilir.</p> <p>2)Tedavi Süresi: uzun süreli tedavilerde aspirine biyolojik yanıt azalabilir.(taşıflaksi)</p> <p>3)İlaç etkileşimi: NSAİİ'lar (örneğin ibuprofen, İndometazin) aspirinin COX-1'i inhibisyonunu azaltabilir ve aspirinin uzun dönem antitrombotik etkilerini zayıflatabilir.</p>
<p>Biyolojik mekanizmalar:</p> <p>1)Aspirine duyarsız TXA2 sentezi: Makrofajlarda, monositlerde ve vasküler endotel hücrelerde aktivasyon ile TXA2 üretiminin artması, COX2'nin indüklenmesi yada COX1'in rejenerasyonu</p> <p>2)Trombosit aktivasyonunun alternatif yolları:</p> <p>a) aspirin cevapsızlığı olanlardaki artmış kollajen sensitivitesi Trombosit adezyonunda artmaya yol açmaktadır.</p> <p>b) katekolaminlere ilişkili trombosit aktivasyonunun yetersiz inhibisyonu: Örneğin ağır egzersiz, mental stres, epinefrine bağlı artmış katekolamin salınımı</p> <p>c) TXA2 ile ilişkili olmayan trombosit aktivasyonunun yetersiz inhibisyonu: örneğin ADP, PAF ve trombin</p> <p>3) Prostoglandin benzeri bileşikler: PGF2α, F2 izoprostan gibi bileşikler TXA2'ye benzer etkiler gösterirler.</p> <p>4)Vasküler inflamasyon: varlığında trombosit membranındaki CD40 ligandının ekspresyonundaki artış trombosit aktivasyonunda yeni bir yol olarak öne sürülmüştür.</p>
<p>Genetik mekanizmalar</p> <p>1) COX-1, COX-2, TXA2 sentaz ve diğer araşidonik asit metabolizma enzim genlerindeki mutasyon ve/veya polimorfizm görülmesi</p> <p>2) Glikoprotein 1a/2a,1b/5/9, 2b/3a reseptörlerinde veya kollajen ve von Willebrand faktör reseptör genlerinde polimorfizm</p> <p>3) Faktör 13 Valin34Lösün polimorfizmi</p>

Aşırı egzersiz ve mental strese bağlı katekolamin artışı: Aşırı egzersiz ve mental stresin, katekolamin artışına ve aspirin direncine yol açtığı ileri

sürülmektedir. Norepinefrin infüzyonu altında trombosit aktivitesinin izlendiği bir çalışmada önceden aspirin tedavisi verilen grupta bazal trombosit aktivitesinin baskılandığı ancak norepinefrin infüzyonu esnasında ölçülen trombosit aktivitesinin aspirin tedavisinden etkilenmediği ispatlanmıştır(101). Egzersizin neden olduğu artmış trombosit aktivitesi aspirin ile önlenememektedir(102).

Trombosit ve insan endotel hücrelerinde COX-2 mRNA'sının aşırı ekspresyonu: Trombositlerde bulunmayan COX-2, sitokinler, endotoksin, büyüme faktörleri ve akım stresi ile uyarılmış endotel hücrelerince oluşturulabilmektedir. COX-2 enzimi, COX-1 enzime oranla aspirine 170 kez daha az duyarlıdır. Ateroskleroz gibi enflamatuvar durumlarda damar endotel hücreleri uyarılarak COX-2 ekspresyonunu artırabilmektedir. Bu durum artmış TXA2 oluşumu ve aspirine dirençli trombosit agregasyonu ile sonuçlanabilmektedir(103,104).

Aspirin direncinin genetik nedenleri

a. COX-1 enzimi gen polimorfizmi: COX-1 enziminin 530. pozisyonunda yer alan serin amino asidinin asetillenmesi ile COX-1 geri dönüşümsüz olarak bloke olmaktadır. Ancak Ser529'u etkileyen COX-1 gen polimorfizmi olan olgularda, COX-1 enzimi %86'ya varan oranlarda inhibe edilememektedir. Bu genetik polimorfizmin aspirin direncine neden olabileceği düşünülmektedir (105,106).

b. Glikoprotein (GP) III gen polimorfizmi: Fibrinojen ve von Willebrand faktörü için membran reseptörü olan ve trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan GP IIb/IIIa geninde polimorfizm sonucu P1A2 alleli olan kişilerde ve yakınlarında akut koroner sendrom erken ateroskleroz ve aspirine daha az yanıt alınması gözlemlenmiştir.(107,108.) Framingham Offspring çalışmasında GPIIIa reseptörünün 1 veya 2 P1A2 allelinin varlığı, trombositlerin daha düşük eşik yoğunlukta epinefrin ile belirgin olarak uyarılabilmeleri ve ADP'ye cevap için daha düşük eşik konsantrasyona ihtiyaç duyulması eğilimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.(109) Düşük doz aspirin tedavisi altındaki hastalarda, GPIIIa, GPIa/IIa (C807T) ve GPIIb (C-5T Kozak) gen polimorfizmlerinin aspirin direnci ile olan ilişkilerinin incelendiği bir çalışmanın sonucunda P1A1, A1 allele sahip bireylerin trombositlerinin düşük doz aspirine daha duyarsız olma eğilimleri olduğu saptanmıştır.(110) Bir diğer çalışmada intrakoroner stent restenozu olan hastalarda

saptanan yüksek aspirin direnci ile PLA polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmış olup, aspirin direnci ile PLA polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır(102).

807 C/T (873 G/A) gen polimorfizmi: Integrin ailesine mensup olan GPIa/IIa trombosit yüzeyinde bulunan bir kollajen reseptörüdür.(37) Bu glikoprotein polimorfizmi kollajene alternatif yanıt ile sonuçlanmaktadır. Kollajenin trombositleri aktive eden ajanlardan biri oluşu nedeniyle artmış trombosit uyarılması ve aspirin direnci ile sonuçlanabilmektedir. Bir çalışmada bu genin polimorfizminin, miyokard infarktüsü riskinde 3 kata varan oranlarda artışa neden olduğu saptanmıştır(112).

Trombosit yüzeyinde adenosin 5-difosfat reseptör geni P2Y1’de tek nükleotid polimorfizmi: Trombosit agregasyonunda rol oynayan bir dizi proteinin genlerindeki nükleotid polimorfizmini inceleyen bir çalışmanın ön sonuçları P2Y1 geni polimorfizminin aspirin direnci ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir(113).

Diğer nedenler: Tedaviye uyumsuzluk, yetersiz dozda aspirin kullanımı, aspirinin emilim kusurları, trombosit etkinliğinin tromboksandan bağımsız uyarıcıları (ADP, trombin, serotonin), trombosit reseptörlerinin aspirine duyarsız etkinleştiricileri (monosit PGHS-2 kaynaklı Tx-A2 ve F2 izoprostan), dolaşan katekolaminlerin proagregatuar faktörleri, “shear” stres (114,115) ve trombositlerin kollajen veya ADP duyarlılığında artma, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı ve bunların aspirin ile etkileşimi (116) aspirin direncine neden olduğu ileri sürülen diğer olası mekanizmalardandır.

2.4. KABGC ve Aspirin Direnci

2.4.1. KABGC Öncesi Aspirin Tedavisinin Kesilmesi

KABGC yapılacak hastalarda preoperatif dönemde aspirin kullanılmaya devam edilmesi önce yarar/zarar dengesi arasındaki ikilemi doğurur. Beş randomize kontrollü çalışmada aspirin KABGC sonrasında postoperatif kanamayı arttırmıştır. Sadece bir küçük randomize kontrollü çalışmada kanamayı arttırmadığı gösterilmiştir. Ayrıca dokuz gözlemsel tanımlayıcı çalışmada kanamayı arttırmadığı gösterilmiştir(43,49-57).

Yine on adet çalışmada görülmüştür ki: KABGC yapılacak hastalarda preoperatif dönemde aspirin kullanılmaya devam edilmesi Eritrosit süspansiyonu ve Taze Donmuş Plazma transfüzyonu gereksinimi anlamlı arttırmaktadır(166).

Mongano ve ark.(50) cerrahi öncesi aspirin kesilen hastalarda ani ölüm riskinin anlamlı olarak arttırdığını göstermişler. Mongano ve ark.(50.), Decay ve ark.(53), Biondi-Zoccai ve ark.(55) yaptığı çalışmalarda aspirinin KABGC'den 3 gün önce kesilmesini önermişler ve cerrahiye kadar sadece düşük molekül ağırlıklı heparinler(DMAH) gibi parenteral antikoagulan ilaçlarla gidilmesini önermişlerdir.

Güncel kılavuzlarda KABGC gereksinimi olan ama akut koroner sendromu olmayan elektif hastalarda 2-3 gün önceye kadar ASA nin devam edilmesi ve bunun perioperatif kanama ve kan transfüzyonunu azaltacağına umulduğunu göstermektedir(43,56,57).

2.4.2. KABGC Sonrası Aspirin Tedavisi

Çok sayıda çalışma aspirinin SVG oklüzyon sıklığını azalttığını göstermiştir. Ancak konuyla ilgili çalışmaların birbirleriyle kıyası güçtür çünkü; çalışmaya alınma kriterleri, çalışmadan çıkarılma kriterleri, aspirin tedavisine başlama zamanı, verilen dozlar, greft veya anastomoz sayısı, greft yapılan arterlerin çapları, kaliteleri, run off'ları, endarterektomi yapılıp yapılmadığı gibi çok sayıda fark vardır. Goldman ve ark.(38-40) KABGC'den sonra greftlerin kısa ve uzun dönem açık kalımını anjiyografik olarak analiz etmiştir. Aspirinin özellikle küçük damarlara yapılmış ven greftlerinin patensine daha fazla yarar sağladığını göstermişlerdir.

Ven greftlerde mural trombüs oluşumu muhtemelen cerrahiden sonra saatler içinde başlamaktadır. Ayrıca endotel hücre harabiyeti olanlarda 2-3 gün içerisinde ven yaralanması ortaya çıkar. Bu yüzden antitrombotik tedavi erken dönemde başlanmalıdır(38-40). Mangano ve ark.(50.) KABGC sonrası ilk 48 saatde aspirin başlanan hastalar ile daha geç başlanan hastaları posoperatif komplikasyonlar açısından karşılaştırmışlardır. Erken dönemde aspirin alan hastalarda MI'nin %48 oranında, inmenin %50 oranında, Böbrek yetmezliğinin %74 oranında, barsak enfarktının %62 oranında azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada 75mg, 81mg, 100mg, 150mg, 250mg, 325mg aspirin dozlarında ölümcül yada ölümcül olmayan

olaylar açısından anlamlı fark saptanmamıştır(50). Goldman ve ark.(52) KABGC'den önce ve postoperatif 6. saatde ASA başlanan hastaları erken greft açıklığı (7-10 gün) açısından karşılaştırmışlardır. Preoperatif aspirin alımının kanama komplikasyonlarını arttırdığı ve KABGC sonrası ilk 6.saatde başlanmasının greft açık kalımı açısından ek yarar sağlamadığı görülmüştür. Bybee ve ark.(54) yaptığı çalışmada Decay ve ark.nın (53) yaptığı çalışmaya benzer olarak: aspirinin cerrahiden önce verilmesinin hastane içi mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ; kan transfüzyonu,göğüs tüpü drenajı ve kanama nedenli reoperasyon riskini ise anlamlı derecede etkilemediğini göstermiştir.

Güncel klavuzlar KABGC den sonraki ilk 48 saatde ve özellikle 6.saat-48.saat arasında aspirin başlanmasını önerirler(43,56,57).

2.4.3. KABGC Sonrası Aspirin Dozu

Günlük 40 mg aspirin bile antitrombotik etki göstermektedir(49). Bunun yanında düşük, orta ve yüksek doz aspirin ile yapılmış yeterince karşılaştırmalı çalışma yoktur. Lim ve ark.(48) KABGC geçiren düşük doz (75-150mg) ve orta doz (300-325 mg) aspirin kullanan hastalarda safen ven greft (SVG) açık kalımını karşılaştırmışlardır. İki grup arasında ven greft oklüzyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır(36). Düşük doz ve yüksek doz (500-1500mg) aspirin kullanan hastalar arasında greft açık kalımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(36). Aspirinin antitrombotik etkisinin dozla ilişkili olduğuna dair yeterince kanıt yoktur fakat doz arttırımı ile yan etki artışı olduğu bulunmuştur(21). Güncel kılavuzlarda KABGC geçiren hastalarda günlük 75–162 mg aspirin önerilir(49).

2.4.4. KABGC Sonrası Aspirin Rezistansının Patogenezi

KABGC sonrası kazanılmış aspirin rezistansı geçicidir ve kalıcı aspirin rezistansı gibi genetik polimorfizm, Diabetes Mellitus, Hiperkolesterolemi ve diğer komorbit hastalıklarla ilişkili değildir(127). Aspirin rezistansının mekanizması şimdiye kadar kesin olarak açıklanamamıştır ve halen hipotetiktir. Bu yüzden kardiyopulmoner bypass, Off-pump KABGC ve konkomitant medikasyonun aspirinin antitrombotik etkisi ile etkileşimine kısaca bir göz atmak gerekir. KABGC

prosedürlerinin %80–90 kadarı ekstrakorporal dolaşım yardımıyla yapılır. Ekstrakorporal dolaşımında sistemik inflamatuvar cevap ve trombosit aktivasyonu gibi etkileri olduğu bilinmektedir(131-133). Ayrıca priming nedeniyle meydana gelen hemodilüsyon, mekanik hasar, pompa hatlarına adezyon ve trombosit kaybı nedenleriyle on-pump KABG cerrahi sırasında trombosit sayısında azalma olmaktadır. Cerrahi iyileşme dönemi sonrasında trombosit sayısı cerrahi öncesi dönemdeki seviyesine gelir. Bu artmış trombosit döngüsü ve yükselmiş trombosit miktarları aspirin tedavisine rağmen tromboksan üretimine katkıda bulunup aspirin direnci oluşumuna yardım edebilir(134). Bu hipotez mekanik aort kapak replasmanı sonrası (antitrombosit tedavi verilmeksizin) tromboksan formasyonu ve trombosit agregasyonunun anlamlı artışı bulgusuyla desteklenmektedir. Kardiyopulmoner bypass sonrası trombosit hiperreaktivitesi gelişmesinde aspirinin antitrombosit etkisini azaltabilir ve aspirin direnci oluşumuna katkı sağlayabilir(134).

2.4.5. KABGC Sonrası Aspirin Direncinin Sıklığı

Hovens ve ark. (125) aspirin rezistansının araştırıldığı çalışmaların metaanalizinde KAH' de %22.4 oranında, inme varlığında %26 oranında, muhtelif hastalıklarda %27.3 oranında aspirin direnci prevelansı bulmuşlardır. Yine bu çalışmada aspirin direnci oranlarının tanı yöntemi olarak kullanılan testlerden etkilendiğini kanıtlamışlardır. Işık transmisyon agregometri testi ile incelenen prevelans PFA 100 ile değerlendirilen prevelansla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktür. Örneğin ışık transmisyon agregomeri testi ile %15.4 olan prevelans PFA–100 testi ile %28.1 olarak tespit edilmiştir(125).

KABGC sonrası aspirin rezistansı diğer nedenlerden daha çok cerrahi sonrası ölçüm zamanlamasından etkilenir ve %10–90 arasında bir prevelansı olan dört çalışmanın (126-129) aksine bir çalışmada aspirin rezistansı bulunamamıştır.(130) KABGC sonrasında kazanılmış Aspirin rezistansı genellikle cerrahi sonrası ilk bir ayda gözlenen geçici bir fenomendir(72).

KABGC'ye alınan 24 hastadan oluşan bir çalışmada tam kan agregometri testi ve PFA–100 ile aspirinin antitrombotik etkisi araştırılmıştır(126). Cerrahiden sonraki 10.gün 11 hastanın aspirin cevabı zayıf iken 4 hastada aspirin cevapsızlığı tespit edilmiştir. Cerrahi sonrası 1. ayda sadece bir hastanın aspirin cevabı zayıf iken

aspirin cevapsızlığı olan hasta tespit edilmemiştir. Yine bu bulgulara benzer olarak 25 elektif KABGC hastasını ele alınan bir diğer çalışmada(127) 5.gün, 10.gün ve 6 ay sonra aspirin rezistansı oranlarına bakılmış ve Tromboksan düzeylerine göre prevalans %93, %86, %0 oranında tespit edilirken PFA 100 ile bu oranlar %100, %75, %33 oranında tespit edilmiştir.

Ballotta ve ark.(133) 30 on-pump ve 30 da off-pump KABGC yapılan hastayı karşılaştırmış ve trombosit aktivasyonunun off-pump cerrahinin erken dönemlerinde on-pump cerrahiden daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. On-pump Cerrahiden sonraki 2 saatde, ADP nin indüklediği trombosit agregasyonu azalmıştır (%0.8'e karşı %10.9) ve aktive trombositlerin indüklediği p-selektin pozitifliği (%6'ya %9.1) artmıştır.

Moller ve Steinbrüchel tarafından yapılan bir çalışmada 15 off-pump 15 on-pump hasta değerlendirilmiş ve PAF (Trombosit aktive edici faktör) ile indüklenmiş trombosit agregasyonunun on-pump cerrahide preoperatif değerler yaklaşık yarısı kadar azaldığını oysa off-pump cerrahide anlamlı olarak artırdığını ortaya koydular(135). Bu veriler ışığında aspirin off-pump KABGC sonrasında on-pump KABGC'e göre daha etkili olduğu söylenebilir. Ayrıca aspirinin antitrombosit etkisindeki azalma Karotis arter hastalığı cerrahisinde gösterilmiştir(136) fakat uzun süre aspirin tedavisi dolayısıyla nadirdir.(137)

2.4.6. Aspirin Direnci Gelişimi ile Ekstrakorporeal Dolaşım Devresi Arasındaki İlişki

Dünyadaki kardiyak bypass prosedürlerinin %80-90'nı ekstrakorporeal dolaşım ile yapılır ve CPB in etkileri iyi bilinmektedir. CPB sistemik inflamatuvar yanıtı (58,59) ve trombosit aktivasyonuna yol açan yapısal ve biyokimyasal değişikliklere (59-61) yol açar. Trombosit hiperreaktivitesi aspirinin antitrombosit etkisini yok edebilir. Tüm dünyada KABGC operasyonlarının %10-20 kadarı off-pump şeklinde yapılır ve böylece kardiyopulmoner bypass'ın indüklediği sistemik inflamatuvar reaksiyondan kaçınılır. Ballotta ve ark.(61) trombosit fonksiyonları açısından off-pump ve on-pump cerrahi yöntemleri karşılaştırmışlardır. Cerrahiden sonraki 2 saatde ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonu azalmaya başlar ve P-

Selektin (pozitif indikatör olarak artan) seviyesi off-pump'da daha düşük bulunmuştur.

Moller ve Steinbrüchel (62) in yaptığı çalışmada: on pump KABGC ve off pump KABGC kıyaslanmış ve PAF ile indüklenmiş trombosit agregasyonu off pump KABGC'de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İndometazin, ibuprofen, Naproksen, metamizol gibi NSAİİ lar trombosit COX1 e geçici olarak bağlanarak TXA2 oluşumunun irreversibl inhibisyonunu önlerler(62-64). Off pump KABGC, Konvansiyonel CPB gibi sistemik inflamatuvar cevabı tetiklemez. Hemodilüsyon ve kan komponentleri kalp akciğer makinesinde travmaya uğramaz. Öte yandan off pump KABGC'de daha iyi korunmuş olan hemostaz artmış tromboz riskini de beraberinde taşır. Koroner anastomoz patensi için özellikle önemli olan tromboz eğilimi artar(61-62).Off pump KABGC'de hiperkoagulasyon daha fazladır. Bundan dolayı tromboembolik komplikasyonlar off pump KABGC'de konvansiyonel KABGC'ye oranla daha sık görülür.(70-71) Bu nedenle off pump KABGC'de antitrombotik tedavi stratejisi daha önemlidir. Off pump KABGC'de antitrombotik ilaç seçimi, doz seçimi, başlangıç zamanı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Konvansiyonel KABGC'de aspirin direnci off pump KABGC'ye oranla istatikselsel olarak anlamlı biçimde daha fazla görülmektedir(72). Aspirin off pump KABGC'den 5 gün sonra trombositleri anlamlı olarak daha fazla inhibe etmektedir.(72,74) KABGC'de trombosit disfonksiyonu anlamlı olarak daha fazladır(59).

On pump ve off pump cerrahide; Cerrahiden önce aspirin duyarlılığı benzerdir. Cerrahiden 1 gün sonra hem off pump KABGC'de hemde konvansiyonel KABGC'de anlamlı olarak aspirin duyarlılığı azalmıştır.(72,74,82,127) Cerrahiden bir gün sonraki azalmış aspirin duyarlılığı CPB dan bağımsızdır ve ilaç etkileşimi ile açıklanabilir.(165) Örneğin anestezi ilaçlarının antitrombotik etkisiyle olabilir. Halotan, sevofluran, propofolün trombositleri reversibl ve dozla ilişkili olarak inhibe ettiğini gösteren çalışmalar (67) olduğu gibi İzofluran, sevofluran, desfluran, etomidat, opioidler ve kas gevşeticilerin terapötik dozlarda trombosit fonksiyonlarına etkisinin ihmal edilebilecek kadar az düzeyde olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(67). Kardiyak anestezide en sık kullanılan ajanlardan biri olan tiyopentalin

terapötik dozlarda bile, postoperatif 48.saate kadar trombosit inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir(68).

Cerrahiden beş gün sonra; anestezipler muhtemelen elemine edilmiştir. Postoperatif erken dönemde başlanan aspirin ile trombosit fonksiyonları: off pump KABGC’de neredeyse tüm hastalarda inhibe olur fakat konvansiyonel KABGC’deyse sadece bir kısım hastada inhibe olmuştur(73). Beşinci gün inhibisyon yetmezliği(cevapsızlık-direnç) sağlıklı erişkinlerden daha fazla görülmüştür(74). Kardiyopulmoner bypassdan (CPB) sonra aspirin duyarlılığındaki azalma; ekstrakorporal dolaşımdan sonra trombosit kaybı dolayısıyla gelişen artmış trombosit turnoverıyla açıklanabilir.

Çünkü kardiyopulmoner by passdan sonra postoperatif birinci günde yaklaşık % 25 oranında trombosit kaybı gözlenmektedir. Trombosit sayısı postoperatif 7.gün normale dönmektedir. Trombosit sayısında % 10’un üzerindeki azalmalar ve artmalar trombosit duyarlılığında değişmeye neden olmaktadır. Bunun için trombositlerin cerrahi sonrası rejenerasyonunun artması; dolaşımdaki aspirin tarafından asetilenmiş COX miktarını azaltır buda CPB sonrası aspirin direncinin bir nedeni olabilir(72).

2.4.7. KABGC Sonrası Aspirinin Antitrombotik Etkinliğini Etkileyen İlaç Tedavileri

Bazı nonsteroid analjezik antiinflamatuvar ilaçlar (örneğin indometazin, ibuprofen, naproksen ve metamizol) trombositlerdeki COX-1’e geçici olarak bağlanarak trombosit Tromboksan formasyonunun irreversible inhibisyonunu engellerler.(62-64) Özellikle dipyrone(metamizol) gibi analjeziklerin tüm dünyada postoperatif ağrıda en çok kullanılan analjezik olması KABGC sonrası erken dönemde aspirin ile ilaç etkileşimi açısından çok önemlidir.

Yine cerrahi sonrası çok erken periyotta anesteziplerin trombosit fonksiyonlarına olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konudaki çalışmalar çelişkili ve sonuçları tartışmalıdır.(141-143) Özetle homeostatik ilaçların

aspirinin aspirinin antitrombosit etkinliğinde bir yetmezlik meydana getirmesi şaşırtıcı değildir(67,68).

Halotan, sevofluran, propofolün trombositleri reversibl ve dozla ilişkili olarak inhibe ettiğini gösteren çalışmalar (67) olduğu gibi İzofluran, sevofluran, desfluran, etomidat, opioidler ve kas gevşeticilerin terapötik dozlarda trombosit fonksiyonlarına etkisinin ihmal edilebilecek kadar az düzeyde olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(67). Kardiyak anestezide en sık kullanılan ajanlardan biri olan tiyopentalin terapötik dozlarda bile, postoperatif 48.saate kadar trombosit inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir.(68) Off-pump KABGC yapılan 60 hastanın incelendiği bir çalışmada tam doz aprotinin ve plasebo alan hastalar karşılaştırılmıştır. Aprotinin alan grupta postoperative aspirin direnci daha düşük görülmüştür (%20 ye karşı %46 ve $p<0.05$)(69).

2.4.8. KABGC Sonrası Gelişen Aspirin Direncinin Kardiyovasküler Olaylarla Olan İlişkisi

Aspirin tarafından trombosit inhibisyonunun tespitinde kullanılan laboratuvar testleri ile labataruvar aspirin cevapsızlığı teşhisi varlığı greft trombozu gibi klinik aterotrombotik olayların artışıyla ilişkilidir ki bu durumda klinik aspirin direnci kavramından söz edilir. 20 çalışmayı inceleyen bir metaanaliz çalışmasında 2930 hasta incelenmiş ve aspirin direnci aterosklerotik hastalarda %28 oranında tespit edilmiştir. Aspirin direnci olan hastalarda %33 oranında aspirin duyarlı hastalarda ise %16 oranında kardiyovasküler olay gözlenmiş ve ölümcül, ölümcül olmayan, serbrovasküler ve vasküler olaylar aspirin alan hastalardan aspirin duyarlı olmayanlarda yaklaşık 4 kat daha yüksek (odds oranı 3.85) oranda görülür. Odds oranı AKS için %4.06, greft yetmezliği için %4.35, yeni cerebrovasküler olaylar için % 3.78 dir. Ayrıca aspirin direnci olan hastalarda mortalite artışı için odds oranı %5.99 olarak tespit edilmiştir.(145)

BRAT (The Benefits and Risks of ASA on Thrombosis) çalışması(146) aspirine dirençli ve duyarlı KABGC yapılan hastalarda meydana gelen klinik olayları inceleyen ilk prospektif çok merkezli çalışmadır. 289 hastada kanama zamanı ölçülerek aspirin direnci araştırılmış ve cerrahiden önce ve sonra aspirin direnci prevelansını değerlendirmişlerdir ve kanama zamanı aspirin duyarlı hastalarda

istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzamıştır. Şaşırtıcı şekilde her 2 grupta tromboksan sentezi anlamlı olarak inhibe edilmiştir ve 2 yıllık izlemde aspirin duyarlı ve dirençli grup arasında trombotik olay riski açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Yine 225 off-pump KABGC yapılan hastanın ele alındığı bir çalışmada aspirin direnci tanısı 3 testten ikisinde pozitiflik ile konulmuştur. (tromboelastogram, tam kan agregometri, tam kan akım sitometri testleri) (148) Bu hastalarda aspirin direnci ortalama %4 oranında saptanmış, 1.günde %10, 3.günde % 30, 30. günde %2 oranında bulunmuştur. Otuz günlük izlemde erken ven greft trombotik oklüzyon oranı aspirin direnci olan ve ven greft endotel hasarı olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aspirin dirençli hastalarda erken ven greft trombozu oranı %45 oranında bulunmuştur.(148) Bu hastalarda birinci günde aspirin direnci varlığı ven greft trombotik oklüzyonu için bağımsız öngörücüdür.

KABGC yapılan ortalama 7.5 yıl sonra anjiyografi ile safen ve greft oklüzyonu tespit edilen 14 hastanın ele alındığı vaka kontrol çalışmasında aspirin direnci prevelansı ven greft oklüzyonu olan grupta % 50 kontrol grubunda ise %7.1 bulunmuştur. Aspirin direnci varlığı geç safen ven greft oklüzyonunu 13 kat arttırmaktadır ve PFA 100 ile kapanma zamanı ölçümü bağımsız bir öngörücü olarak kullanılabilir(164).

2.5. Aspirin Direnci Olan Hastalarda Antiagregan Tedavi

Aspirin direnci varlığında ciddi aterotrombotik olay riskindeki artmanın bilinmesine rağmen kılavuzlar aspirin direnci tanısı ve tedavisi açısından yeterli bilgi vermemektedir. Genelde aspirin direnci varlığında aspirine alternatif veya aspirine eklenen antitrombosit ilaç rejimleri düşünülmelidir.

İlginç bir biçimde kardiyovasküler hastaların bulunduğu 20 klinik çalışmanın incelendiği bir metaanaliz çalışmasında; aspirin direnci olan hastalarda klopidogrel ve/veya tirofiban(trombosit glikoprotein 2b/3a inhibitörü) verilmesinin yararı olmadığı belirtilmektedir(145).

2.5.1. Aspirin Rejiminin Modifiye Edilmesi

Aspirin direnci görülen KABGC yapılan hastalarda uzamış aspirin alımı ve günde birkaç kez aspirin alımı trombosit Tromboksan süpresyonunu tama yakın gerçekleştirirken yapılan çalışmalar aspirinin günde 2 ya da 3 kez alımının yada dozunun artırılmasının günde 1 kez alımına üstünlüğü olmadığını göstermiştir. (165) Cerrahi sonrası erken dönemde aspirinin intestinal absorpsiyonu geciktiği için intravenöz aspirin belki bir alternatif olabilir.

2.5.2. Diğer Antitrombosit Ajanlar

Tienopiridinler: klopidogrel ve tiklopidin gibi tienopiridin türevleri ADP ve onun reseptörü arasındaki etkileşimi bloke ederek platelet agregasyonunu inhibe ederler. KABGC yapılan hastalarda günlük 500 mg tiklopidinin ven greft patensini artırdığı kanıtlanmıştır. 150 hastalık çalışmada cerrahiden 3-8 ay sonra ven greft patensi anjiyografik olarak incelenmiş ve tiklopidin alan grupta %92.9, plasebo grubunda %78.2 olarak tespit edilmiştir.($p<0.02$) (148) 173 hastanın incelendiği bir başka çalışmada 12. ay patensi tiklopidin alan grupta %84.1, plasebo grubunda %73.9 ($p<0.01$) tespit edilmiştir.(149) Bu sonuçlara rağmen tiklopidin klinikte çok fazla kullanılmaz çünkü ciddi fakat reversible nötropeni ve agranulositoz meydana getirebilir(%0.8). Literatürde tiklopidinin aspirinle kıyaslamalı karşılaştırmaları daha da önemlisi aspirin dirençli hastalarda yararı ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Günümüzde önemsenmeyecek kadar az nötropeni yan etkisi olan bir tiklopidin analogu olan klopidogrel daha sık seçilen tienopiridindir. Klopidogrel etkinliği ile ilgili yapılmış 5 geniş çok merkezli çalışma mevcuttur. CAPRIE çalışması (The Clopidogrel versus Aspirin in Patients at the Risk of ISchaemic Events) (150-151), CURE çalışması(The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent ischaemic Events)(152-153), CREDO çalışması (the Clopidogrel for Reduction of Events During Observation)(154), CHARİSMA çalışması(the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilisation, Management and Avoidance) (155), CLAITTY-TIMI 28 çalışması (the Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombosis in Myocardial Infarction) (156) Tüm bu çalışmalar KABGC yapılan hastalarda aspirin mono terapisinden ise aspirin ve

klopidogrelin birlikte kullanımının yararının daha fazla olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Aspirin yerine klopidogrel mi kullanılmalı?

CAPRIE çalışması aspirin ve klopidogrel mono terapisini genel aterotrombotik populasyonda karşılaştırmış ve uzun dönem tedavide klopidogrelin aspirine oranla iskemik olayları önlemede daha yararlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu yarar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bu yarar özellikle kardiyak cerrahi geçiren bir grup hastada dahada belirgin bir şekilde ortaya çıkmıştır. Batt ve arkadaşları(151) bu gruba klopidogrelin kanama riskini arttırmaksızın ek yarar sağladığını kanıtlamışlardır.

Aspirine klopidogrel eklenmeli mi?

CURE çalışmasında NSTMI geçiren hastalar alınmış ve yalnız aspirin alan hastalar ile aspirin ve klopidogrel kombine tedavisi alan hastalar kıyaslanmıştır. İkili tedavi kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI ve inme riskini %20 azaltmıştır.(p=0.001) Majör kanama insidansı klopidogrel alan grupta artmış olmasına rağmen hayatı tehdit eden kanama ve hemorajik inme insidansında artma olmamıştır. CREDO çalışması elektif PCI yapılan hastalarda aspirin monoterapisi ve aspirin ve klopidogrel kombine tedavisini karşılaştırılmış ve ikili antitrombotik terapinin izleme döneminde ölüm, MI ve inme riskini %26.9 azalttığı kanıtlanmıştır.(p=0.02) CHARISMA çalışması semptomatik karotis arter hastalığı, cerebrovasküler hastalığı, perifer arter hastalığı veya yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastaları inceleyen bu çalışmada aspirin monoterapisi ve aspirin ve klopidogrel kombine tedavisi verilen hastalar kıyaslanmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. CLARITY-TIMI 28 çalışması ST segment elevasyonlu myokard infarktüsü ve fibrinolitik tedavi verilen hastaları inceleyen bu çalışmada aspirin mono tedavisi ve aspirin klopidogrel kombinasyonu kıyaslanmıştır. Bu 2 grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Gürbüz ve ark.(157.)'nin yaptığı bir çalışmada da off-pump KABGC yapılan 591 hasta incelenmiştir. Aspirin monoterapisi ve aspirin klopidogrel kombinasyonunu kıyaslanmıştır. İzlemede klopidogrel tedavisinin kardiyak olay (MI, koroner girişim tekrarı, ani kardiyak ölüm) ve semptom rekürensisi (anjina pectoris ve KKY) insidansını anlamlı olarak

azalttığını kanıtladılar. Fakat bu yarar cerrahi sonrası ilk 30 gün içinde varken daha sonra kaybolmaktadır. Yukarıdaki çalışmaların bazılarında klopidogrel'in yararlı etkileri gösterilmiş olmasına rağmen aspirin rezistansı olan hastalarda klopidogrel eklenmesinin klinik sonuçları iyileştirdiği ve potansiyel yararı gösterilmiş değildir. Bu çalışmaların hiçbirinde aspirin direnci olan hastalar incelenmemiştir. Bazı çalışmalarda ise cerrahi sonrası aspirin direnci olan hastalarda aspirin klopidogrel kombinasyonunun kullanımının zaruriyetinden söz edilmektedir.

Bununla beraber bazı çalışmalarda klopidogrel direncinden söz edilir. Klopidogrel direncinde aspirin direncinde olduğu gibi artmış aterotrombotik olay riski ile ilişkilidir. Lev ve arkadaşları(158) kardiyak ve vasküler cerrahi hastalarında aspirin ve klopidogrel duyarlılığının birbirleriyle ilişkili olduğunu ortaya koydular. Ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada perkütan koroner girişime giden hastalarda aspirin direnci saptananların (%12,7), %48'inde klopidogrel direnci de saptanmıştır(159).

2.5.3. Dipiridamol Kullanımı

Dipiridamolün ven greft oklüzyonunun azaltılmasında herhangi bir yararlı etkisi gösterilememiştir.(161,162) Yalnız aspirin kullanımı ile aspirin dipiridamol kombinasyon tedavisi arasında ven greft açık kalımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ve koroner revaskülarizasyon sonrası postoperatif dipiridamol tedavisinin rutin kullanımı için bir haklı gerekçe bulunamamıştır. Yine ATC (Antiplatelet Trialist Collaboration) (163)'de dipiridamol kullanımının anlamlı yarar sağlamadığı gösterilmiştir.

2.5.4. K Vitamini Antagonistleri Kullanımı

Fenprokumon ve warfarin gibi K vitamini antagonistlerinin KABGC operasyonu sonrasında kullanımı araştırılmaktadır. Femes ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analiz çalışmasında (162) vitamin K antagonistlerinin KABGC sonrasında kullanımının ven greft oklüzyonunu azalttığı gösterilmiştir ve bu sonuçlar aspirin kullanımı ile benzerdir. Yapılan çalışmaların tamamına yakınında aspirin ve K vitamini antagonistlerinin ven greft açık kalımı üzerine olumlu etkilerinin benzer olduğu ancak K vitamini antagonistlerinin kullanımının artmış hemorajik

komplasyonlar ile ilgili olduğu gsterilmiştir. Gncel klavuzlarda KABGC sonrasında vitamin K antagonisti için ek bir endikasyon yoksa aspirin ile vitamin K antagonistlerinin birlikte kullanımı önerilmez. (161-163) KABGC sonrasında mekanik kalp kapağı replasmanı gibi oral antikoagulan kullanım endikasyonu varsa aspirin ve K vitamini antagonistlerinin birlikte kullanımı önerilmektedir.

KABGC sonrasında aspirin direncinin daha fazla görülmesi, kazanılmış aspirin direnci fenomeninin varlığı on pump cerrahi sonrasında antitrombosit strateji düzenlenmesini gerekli kılar.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışmaya Alınan Olgular

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahi'si Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaları SDÜ. Kardiyoloji kliniğinde Koroner arter hastalığı tanısıyla takip edilen ve yapılan koroner anjiyografi sonucunda KABGC yapılmak üzere kliğimize refere edilen hastalar oluşturmaktadır.

Koroner arter hastalığı tanısı ise anjiyografik olarak en az tek damarda %50 ve üzerinde darlık saptanmasıyla konmuştur.(37) Çalışma protokolü ve metodu Süleyman Demirel Üniversitesi Etik Kurul tarafından onaylandı (27.07.2009 tarih ve 2989 sayılı etik kurul kararı). Çalışma öncesi tüm hastalar bilgilendirilmiş ve çalışmaya katıldıklarını imzalı onam formları ile kabul etmişlerdir.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahi'si Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi'ne Şubat 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Koroner Arter Hastalığı tanısı olan ve elektif şartlarda kardiyopulmoner by pass kullanılarak koroner arter by pass cerrahisi uygulanan 80 hasta alınmıştır.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Hastanın herhangi bir nedenle aspirin için bir kontraendikasyonu bulunması (örneğin gastrointestinal sistem kanaması varlığı)
2. Aspirin dışında bir antiplatelet ya da antikoagulan ilaç kullanılması (klopidogrel, warfarin vb.)
3. Hastaya postoperatif ilk 1 hafta içinde trombosit transfüzyonu yapılması
4. Hastanın postoperatif ilk 24 saatde extübe edilememesi
5. Kronik böbrek yetmezliği (glomerül filtrasyon hızı <50 ml/dk/1.73 m²)
6. Malignensi
7. Trombositopeni (trombosit sayısının 100.000'in altında olması)(166)

8. Trombositoz (trombosit sayısının 500.000'in üzerinde olması)(166)

3.2. Çalışma Şekli

Çalışmamız prospektif, kesitsel tanımlayıcı nitelikte bir çalışmadır.

3.3. Çalışmaya Alınan Olgulara

3.3.1. Uygulanan Koroner Arter Bypass Greft Cerrahi Operasyonu

Hastaların tümüne standart anestezi tekniği uygulandı. Premedikasyonda 0,1 mg/kg dozunda morfin HCl (Morfin® 10mg, Anonim) İM yolla ve 0,5 mg atropine sülfat (Atropin® 1 mg/ml, Biofarma) IV verildi. İndüksiyondan önce RA çıkarılmayacak koldan RA kateterizasyonu yapıldı. İndüksiyonda 0,3 mgr/kg dozda intravenöz etomidat (Etomidate-lipuro® 2mg/ml, B.Braun-İrengün) ve 0,1 mg/kg vecuronium (Norcuron® 10 mg, Organon) 1 µgr/kg/dk remifentanil HCl (Ultiva® 5 mg, Glaxo Welcome) (5 dakika infüzyon) verildi. Endotrakeal entübasyon uygulandı. İnternal juguler ven kateterizasyonu yapıldı. İdrar sondası ve rektal ısı probu yerleştirildi. Anestezi idamesinde 0,5–1 µgr/kg/dak dozda remifentanil, 0,1 µgr/kg/saat dozda vecuronium ve inhaler %50/50 O2/hava karışımı içerisinde % 1 lik sevoflurane (Sevorane® 100 ml, Abbot) uygulandı. Anestezi idamesi, pompa öncesi, sırası ve sonrasında aynı dozlarda devam edildi. Ekstrakorporeal dolaşım (EKD) uygulanacak hastalarda kardiyopulmoner bypassa geçilince 0,1 µgr/kg/dak dozda remifentanil HCl ve inhaler sevofluorane, 3-4 mg/kg dozunda intravenöz thiopental sodium (Pental Sodyum® 0,5 gr, İ.E.Ulagay) ve 0,2- 0,3 mg/kg dozda pancuronium bromide (Pavulon® 4 mg/2 ml, Organon) verildi. Kardiyopulmoner bypass sonlandırıldığında sevofluorane ve 0,1µgr/kg/dak dozda remifentanil HCl verildi. Tüm hastalara standart mediyan sternotomi yapıldı. Greft olarak hedef damar sayısına göre İnternal mammarian arter(İMA) ve safen ven kullanıldı. Safen ven, İMA ile eş zamanlı olarak çıkarıldı. İMA ucu heparinizasyondan sonra kesildi. Kardiyopulmoner bypass uygulanacak hastalarda heparinizasyon kanulasyondan önce 3 mg/kg dozda (gerekirse ek doz) intravenöz heparin (Nevparin® 25000 IU/5ml, Mustafa Nevzat) ile yapıldı. ACT (Activated Clotting Time) küvetlerle (Hemochron Jr.®, USA) ölçülerek 400 saniyenin üzerinde çıktığında çıkan aortaya

arteriel kanül ve sağ atriyal apendiksten çift girişli venöz kanül, koroner sinüse retrograd kardiyopleji kanülü, aort köküne de aortik root kanülü konularak kanülasyon yapıldı ve ekstrakorporeal dolaşıma geçildi. Kardiyopulmoner bypassta on-pump, dideco oksijenatör ve tubing seti ekstrakorporeal dolaşım için kullanıldı.

Kardiyopulmoner bypassta prime solusyon olarak 1300 cc İsolayt-S (Medifleks®, Eczacıbaşı) kullanıldı. Prime solusyonuna ayrıca mannitol (Copaxone® 40 mg, Med-İlaç) ilave edildi.

Operasyonlar orta dereceli sistemik hipotermik kardiyopulmoner bypass altında gerçekleştirildi. Hemotokrit değeri 20–25 mg/dl civarında tutuldu. Aortaya kross klemp koyulduktan sonra aort köküne uygulanan kanül yardımıyla aort kökünden + 4°C kardiyopleji solusyonu (Plegisol®, Abbott's Cardioplegic Solution. K⁺: mEq, Ca⁺²:mEq, Mg⁺²:mEq, Cl⁻:mEq, pH:) ve topikal hipotermi kullanılarak anoksik, hipotermik, kardiyoplejik arrest sağlandı. Daha sonra kristaloid kardiyopleji infüzyonları 20 dakikada bir aort kökünden tekrarlandı, topikal hipotermiye devam edildi. EKD uygulanan hastaların tümünde distal anastomozların hepsi kross klempte yapıldı. Distal anastomozlardan LİMA-LAD anastomozu 8/0 prolene (Ethicon LTD UK®) ile diğerleri 7/0 prolene (Ethicon LTD UK®) ile continue olarak yapıldı. Son distal anastomoz yapılırken ısınma fazına geçilerek hasta kademeli olarak ısıtıldı. Sıcak kan kardiyoplejisi verildi ve kross klemp kaldırıldı. Kalbin spontan çalışmadığı durumlarda defibrile edilerek çalıştırıldı. Hasta ısıtılırken çıkan aortaya parsiyel klemp konularak radial ve safen greftlerinin proksimal anastomozları aortaya 4 mm lik punchla açılan deliklere 6/0 prolene (Ethicon LTD UK®) ile continue olarak yapıldı. Safen greftlerinin havası çıkartıldıktan sonra üzerlerindeki buldog klempler kaldırıldı. Greftlerin boyları, king yapıp yapmadığı, anastomoz kaçacağı olup olmadığı, normotermi sağlanınca monitörde EKG değişikliği olmadığı değerlendirildikten sonra yeterli hemodinamik performans sağlanınca kardiyopulmoner bypassa son verildi. Heparin 1,3–1 oranında protaminle nötralize edildi. Hastalara yoğun bakımda volüm kontrollü ventilasyon uygulandı. 6–8 ml/kg tidal volüm, 10–12/dk solunum sayısında ve FiO₂ % 40–50 olacak şekilde solutuldu. Nörolojik, hemodinamik, cerrahi, respiratuar problemi olmayan hastalar 3–10 saat arasında ekstübe edildi. Hastalar günlük EKG, tam kan sayımı, biyokimya, PA akciğer grafileri ile takip edildi. Postoperatif problemi olmayan hastalar 7. günde taburcu edildi.

3.3.2. Aspirin Direncinin Tanısı

3.3.2.1. Kan Örnekleri

Tüm hastalardan preoperatif dönemde(kliniğimize yatışları esnasında), ayrıca postoperatif yedinci ve onbeşinci günün sabahında venöz kan örnekleri antekubital venden alındı. Kan alma işlemi için 21 G iğne ve 0,129 M 1\9 oranında sodyum sitrat içeren 10 ml silikonize vacutainer'lı cam tüpler kullanıldı. Alınan 10 ml antikoagüle tam kan hemen plastik tüpe aktarıldı ve ağzı kapatılarak oda ısısında deneyler yapılana kadar beklemeye bırakıldı. Günde en fazla 4 denek çalışıldı. 2 ml kan örneği alındıktan sonra 1 saat içinde tüm kan örnekleri PFA-100 sistemi ile değerlendirildi ve deneyler tamamlandı.

Primer hemostazı değerlendiren PFA–100 sistemi vasküler bir hasar sonrasında trombositlerdeki adezyon ve agregasyon sürecinin hücre içi koşullarda uyarıldığı bir cihaz ve kartuş sistemidir. PFA–100 sistemi ile saptanan trombosit fonksiyon bozukluğu kazanılmış, kalıtımla geçmiş veya trombositleri inhibe eden ajanlarla indüklenmiş olabilir. PFA–100 sistemi hızlı ve oldukça kolay bir yöntemdir. Bu sistem, Kollajen/Epinefrin (Kol/Epi) kartuşu ve Kollajen/ADP (Kol/ADP) kartuşu olmak üzere tek kullanımlık iki kartuş sistemine sahiptir.

Her iki kartuşun 800 mikrolitre kan koyulan bölgesinden, kılcal bir boru aracılığıyla (iç çapı 200 mikron) yüksek kayma hızında (high shear rate: 5000–6000 sn⁻¹) emilen tam kan, kollajenle kaplı bir membran üzerindeki 150 mikron çaplı delikten geçmektedir.

İki mikrogram fibriller tip 1 Kollajen içeren membran, aynı zamanda Kol/Epi kartuşunda 10 mikrogram epinefrin ve Kol/ADP kartuşunda 50 mikrogram ADP içermektedir. Trombositler bu delikten geçerken tip 1 kollajene yapışırlar ve ek uyarıcı ajanla uyarılmasıyla da aktive olurlar. Agregasyonun meydana gelmesi ve trombosit tıkaçının oluşmasıyla bu delik kapanır. Kanın emilmeye başladığı andan itibaren, akımın kesildiği ana kadar olan zamanı ölçen sistem, sonuçları Kapanma Zamanı (KZ, saniye) olarak vermektedir. Sistem maksimum 300 sn'lik ölçüm yapmaktadır. PFA–100 sistemi, bu süre içinde kapanma olmamışsa (akım kesilmemişse) sonuçları > 300 sn olarak göstermektedir.

Kol/Epi kartuşu esas olan ve ilk kullanılan kartuştur. Aspirin Kullanımının dışında vWH'de, Trombositopatilerde Kol/Epi kartuşuna ait kapanma zamanı uzar. Kapanma zamanı normalin üst sınırında bulunursa Kol/ADP kartuşu denenir. Kol/ADP kartuşunda da kapanma zamanı normalin üzerindeyse vWH veya trombositopatiler düşünülür. Kol/ADP kartuşu kapanma zamanı normal çıkarsa sonuç aspirin kullanımı olarak değerlendirilir. Çünkü aspirinin antitrombotik etkisi Kol/Epi kartuşu kapanma zamanını uzatmakta, Kol/ADP kartuşu kapanma zamanında herhangi bir değişiklik yapmamaktadır.

Bizim çalışmamızda maksimum test süresi >300 sn olarak verilmiştir.

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmaların çoğunda kapanma zamanının normal sınırları, Kol/Epi kartuşu için 61–197 sn, Kol/ADP kartuşu için 54–140 sn arasında bulunmaktadır. Bizim kullandığımız cihazın prosedüründe sunduğu sınırlar Kol/Epi kartuşu için 85–165 sn, Kol/ADP kartuşu için 71–118 sn olarak verilmiştir. Hem preoperatif hemde postoperatif örneklerde PFA–100 cihazı kullanılarak kollajen-epinefrin ve kollajen-ADP kapanma zamanları ölçüldü. Kollajen-epinefrin kapanma zamanının 186 sn'den düşük olması durumunda aspirin direnci tanısı konuldu.(78.79.89.90)

3.3.2.2. İdrar Örnekleri

HOPE çalışmasında 2002 yılında; günlük 75-325 mg aspirin alan 976 yüksek vasküler risk taşıyan hastada sürdürülen 4.5 yıllık izlemde ölçülen 11-dehidrotromboksan B2 düzeyleri ile ciddi vasküler olay (inme, myokard infarktüsü ve vasküler nedenli ölüm) riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu kanıtlandı. Fakat bu çalışmada ölçülen üriner 11-dehidrotromboksan B2 düzeyleri dört çeyreğe bölünmüş ve ciddi vasküler olaylarla ilişkide en yüksek riskin 11-dehidrotromboksan düzeyi en yüksek grupta olduğu bulunmuştur.

Üriner 11- dehidrotromboksan B2 düzeyi inme, Mİ ve vasküler ölüm için Odds oranı (%);

<15.1 mikrogr/mol kreatinin	1
15.1 -21.8 mikrogr/mol kreatinin	1.3
21.9 -33.8 mikrogr/mol kreatinin	1.4
>33.8 mikrogr/mol kreatinin	1.8

TXA2 hızla enzimatik olmayan yolla hidrolize olarak TXB2'ye çevrilir. Plazmada ve idrarda TXB2 seviyesi ölçülerek vücuttaki TXA2 düzeyi tahmin edilebilir ve böylece platelet aktivitesi hakkında fikir sahibi olunabilir. TXB2'nin dolasındaki yarı ömrü 5–7 dakika olması ve normal düzeyi 1-2 pg/ml gibi aşırı düşük seviyelerde olmasından dolayı plazmada TXB2 ölçümünün sınırlamaları vardır. Bu sorunun çözülmesi için TXB2'nin plateletler veya böbrekler tarafından üretilmeyen bir metabolitinin ölçümü gerekmektedir. TXB2, 11-hidroksi tromboksan dehidrogenaz enzimi ile 11-dehidro TXB2 (11-dehidro tromboksan B2)'ye veya beta oksidasyonla 2,3 dinor TXB2'ye dönüştürülür. Bu metabolitlerden 11-dehidro TXB2'nin plazma yarı ömrü daha uzun (45 dakika) ve idrarda daha stabil olmasından dolayı TXA2 üretimini yansıtmaya açısından daha sağlıklı bilgi verir. İdrar örneklerinden 11-dehidro TXB2, EIA (Enzim immüno Assay) yöntemi ile ölçülür. Ancak idrarda çapraz reaksiyon verebilecek çok sayıda eikosanoid metaboliti olduğu için numuneler öncelikle pürifiye edilmelidir.

Hastalardan postoperatif birinci gün sabah ilk idrar örneği alındı. Toplam 80 hastanın idrar örnekleri çalışma gününe kadar organik çözücü olmayan boş cam tüplerde, -20°C'de saklandı. Test için 'Cayman Chemical' tarafından laboratuvar araştırmaları için üretilmiş olan 11-dehidro TXB2 EIA kiti (katalog no: 519501) kullanıldı. Testler bias olasılığını azaltmak için vakaların klinik durumlarını bilmeyen laboratuvar ekibi tarafından yapıldı.

Örneklerde 11-dehidro tromboksan B2 düzeyleri ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 13 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon şeklinde sunuldu.

Aspirin direnci olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet ve sigara içimi karşılaştırmasında Fisher ki kare testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu içindeki bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu içindeki bağımsız örneklerin korelasyonunun değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman Korelasyonu kullanıldı. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 80 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 63.1 ± 9.19 olup 55'i erkek 25 tanesi kadındı. Tütün kullanımı öyküsü olan 46 hasta vardı. KAH kliniği değerlendirildiğinde hastaların 36'sının Kararlı anjina pektorisi (SAP), 23'ünün Kararsız anjina pektorisi (USAP), 21'inin Myokard infarktüsü (Mİ) mevcuttu. Eşlik eden hastalık olarak 5 hastada İnme ve veya geçici iskemik atak öyküsü mevcutken 7 hastada Periferik arter hastalığı (PAH) mevcuttu. Hastaların 64'ü hipertansif, 37'si Diabetik ve 39'u hiperlipidemik idi. Hastaların preoperatif ve postoperatif alınan venöz kan ve idrar örnekleri incelendi. Hastalar KAH tanısı ile KABGC operasyonuna alındılar. Tüm hastaların demografik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri

Hasta Sayısı	80
Yaş	(63.10 \pm 9.19)
Cinsiyet	
Erkek	55
Kadın	25
Sigara Kullanımı	
Var	46
Yok	34
Klinik	
SAP	36
USAP	23
Mİ	21
İnme/GİA	
Var	5
Yok	75
PAH	
Var	7
Yok	73
HT	
Var	64
Yok	16
DM	
Var	37
Yok	43
Hiperlipidemi	
Var	39
Yok	41

Çalışmaya alınan hastalar preoperatif dönemde kullandıkları tıbbi tedaviler açısından değerlendirildiğinde; hastaların 52'sinin Betabloker, 7 hastanın Statin, 3 hastanın Diüretik ve 5 hastanında Kalsiyum kanal blokleri kullandığı saptanmıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların preoperatif kullandığı ilaç durumu

	Sayı
BB	
Kullanan	52
Kullanmayan	28
Statin	
Kullanan	7
Kullanmayan	73
Diüretik	
Kullanan	3
Kullanmayan	77
KKB	
Kullanan	5
Kullanmayan	75

4.2. Hastalara Yapılan Operasyonlar ve Cerrahi Veriler

Hastalardan 74 tanesine izole KABGC operasyonu, 3 tanesine KABGC + AVR (Aort kapak replasmanı), 1 tanesine KABGC + MVR (Mitral kapak replasmanı), 2 tanesine KABGC + Mitral kapak onarımı yapılmıştır. Operasyonlarda greft olarak Sol internal mammarian arter, safen ven ve baskın olmayan koldan çıkarılan radial arter kullanılmıştır (Tablo 10).

Operasyon sonrası ilk 24 saatde exitus olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalarda 3 tanesi reoperasyona alınmıştır. Bu hastaların üçünde reoperasyona alınma nedeni artmış drenaj miktarı idi.

Tablo 10. Hastalara uygulanan cerrahi işlemler

KABGC	
Tek	7
İki	21
Üç	36
Dört ve üzerinde bypass	16
İzole KABGC	74
KABGC + AVR	3
KABGC + MVR	1
KABGC + Mitral kapak tamiri	2

Hastaların ortalama aort kros klemp (AKK) süreleri 58.56 ± 25.99 dk, ortalama kardiyopulmoner bypass (CPB) süreleri 98.22 ± 33.83 dk, ortalama ekstübasyon süreleri 9.79 ± 4.48 saat, ortalama yoğun bakımda kalış süreleri 2.3 gündü. Dört hastada düşük kardiyak debi sendromu nedeni intraaortik balon pampası kullanımı gerekli olmuş, 16 hastada renal disfonksiyon gelişimi gözlenmiştir. Renal disfonksiyon, hastanın kreatinin değerinin 1.2 mg/dlt nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır (Tablo11).

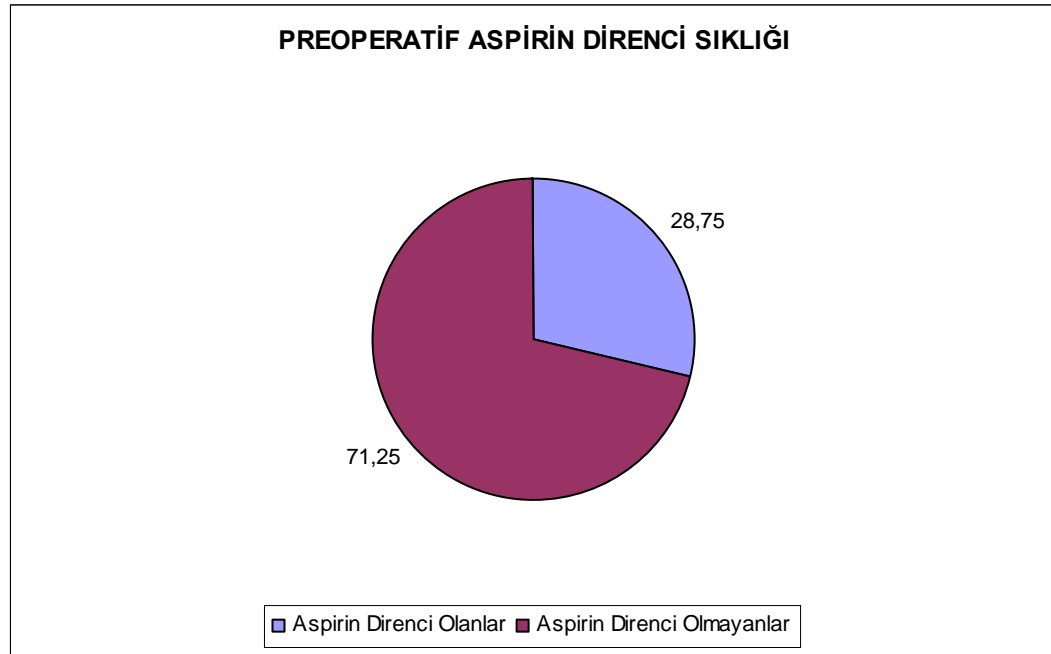
Tablo 11. Cerrahi veriler

AKK Süresi(dk)	58.56 ± 25.99
CPB Süresi(dk)	98.22 ± 33.83
İABP Kullanımı	4
Renal disfonksiyon	16
Drenaj Miktarı(mlt)	908.82 ± 491.74
Ekstübasyon Süresi(saat)	9.79 ± 4.48
Yoğun Bakımda Kalış Süresi(gün)	2.3

4.3. Aspirin Direnci

4.3.1. Preoperatif Aspirin Direnci

Preoperatif dönemde toplam 23 hastada aspirin direnci saptanmıştır (23/80,%28.75), (Şekil 2). Preoperatif dönemde aspirin direnci olan hastalardaki yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, KAH kliniği, inme, PAH, HT ve Hiperlipidemi özellikleri ile aspirin direnci olmayan hastalardaki özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Preoperatif dönemde aspirin direnci olan hastalardaki DM tanısı oranı aspirin direnci olmayan hastalardaki DM oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.01$) (Tablo12).



Şekil 2. Preoperatif aspirin direnci sıklığı

Tablo 12. Preoperatif dönemde aspirin direnci ve hasta verileri

Özellikler		Aspirin Direnci		<i>P Değeri</i>
		Var	Yok	
Yaş		63.85 ± 9.20	61.22 ± 9.09	0.205
		Sayı	Sayı	
Cinsiyet	Erkek	9	16	0.334
	Kadın	14	41	
Klinik	SAP	9	27	0.720
	USAP	8	15	
	MI	6	15	
İnme	Var	1	4	0.655
	Yok	22	53	
PAH	Var	1	6	0.376
	Yok	22	51	
HT	Var	19	45	0.711
	Yok	4	12	
DM	Var	16	21	0.008
	Yok	7	36	
Hiperlipidemi	Var	12	27	0.697
	Yok	11	30	
Sigara	Var	13	33	0.910
	Yok	10	24	

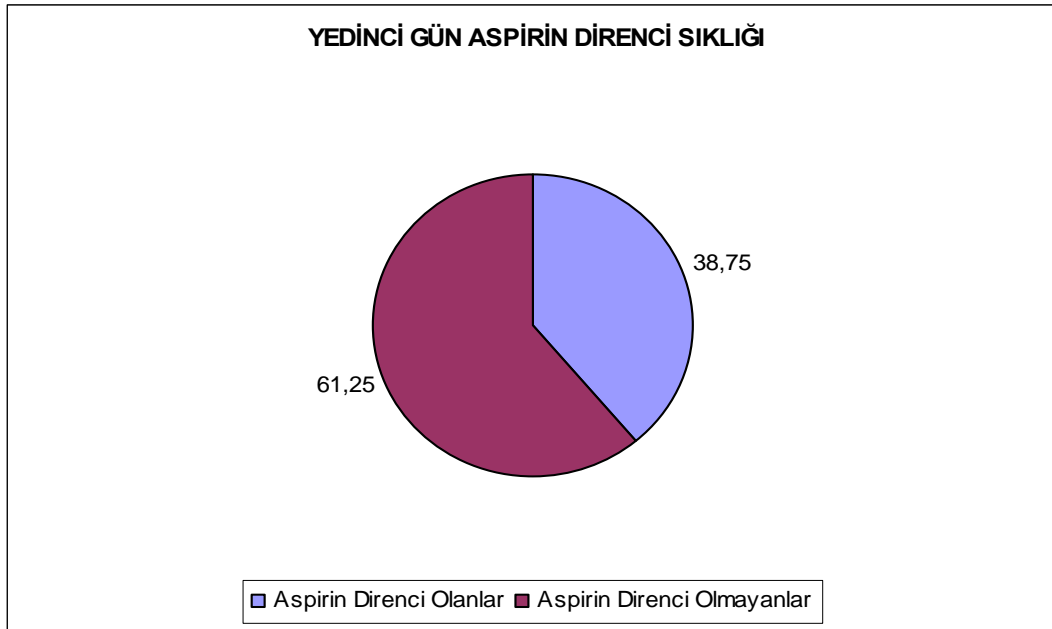
4.3.2. Postoperatif Dönemde Aspirin Direnci

Postoperatif yedinci günde 31 hastada aspirin direnci saptanmıştır.(31/80, %38.75) Preoperatif dönemde aspirin direnci saptanmamış olan 8 hastada aspirin direnci geliştiği görülmüştür(Şekil 3).

Postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan hastaların(n=31) ortalama aort kross-klemp süresi postoperatif yedinci günde aspirin direnci olmayan hastalardaki süreye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($69,39 \pm 33,20$ vs 50.73 ± 18.78 , $p=0.003$), (Tablo13).

Postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan hastalardaki(n=31) ortalama pompa süresi(kardiyopulmoner by pass süresi) ile postoperatif yedinci günde aspirin direnci olmayan hastaların ortalama pompa süresine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti(107.17 ± 38.92 vs 89.28 ± 28.74 ; $p=0.029$), (Tablo 13).

Postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan hastalardaki(n=31) üriner 11-Dehidrotromboksan B2 düzeyleri postoperatif yedinci günde aspirin direnci olmayan hastalardaki üriner 11-Dehidrotromboksan B2 düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti(12.20 ± 1.50 vs 4.90 ± 1.62 , $p= 0.000$), (Tablo 13).



Şekil 3. Postoperatif yedinci gün aspirin direnci sıklığı

Postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan hastalardaki (n=31) distal anastomoz sayısı, LİMA kullanımı, ek cerrahi işlem yapılıp yapılmadığı (AVR, MVR, Mitral tamir gibi), extübasyon süresi, drenaj miktarı ile postoperatif yedinci günde aspirin direnci olmayan hastalardaki özellikler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), (Tablo 13).

Postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan hastalardaki (n=31) reoperasyon, intraaortik balon pompası kullanım gereksinimi ve renal disfonksiyon gelişimi sıklığı postoperatif yedinci günde aspirin direnci olmayan hastalardaki aynı özellikler ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p<0.05$), (Tablo 13). Reoperasyon uygulanan hastaların tümünde yani üç hastada da aspirin direnci mevcuttu. IABP kullanılan dört hastanın üçünde aspirin direnci mevcutken İABP kullanılan bir hastada aspirin direnci mevcut değildi. Renal disfonksiyon gelişen 16 hastanın 10'unda aspirin direnci mevcutken altısında aspirin direnci yoktu.

Tablo 13. Postoperatif yedinci gün aspirin direnci ve cerrahi veriler

		Aspirin Direnci		<i>P Değeri</i>
		Var (n=31)	Yok(n=49)	
		Sayı	Sayı	
KABGC	Tek	3	4	0.709
	İki	6	15	
	Üç	16	20	
	Dört	6	10	
Lima Kullanımı	Var	27	44	0.747
	Yok	4	5	
KABGC ile ek cerrahi işlem	AVR	2	1	0.383
	MVR	0	1	
	Mitral Tamir	1	1	
Reoperasyon	Var	3	0	7.724
	Yok	28	49	0.005
IABP Kullanımı	Var	3	1	4.397
	Yok	28	49	0.036
Renal Disfonksiyon Gelişimi	Var	10	6	4.409
	Yok	21	43	0.036
Aort Kros-klemp Süresi		69,39 ± 33,20	50.73 ± 18,78	0.003
Pompa Süresi		107,17 ± 38,92	89,28 ± 28,74	0.029
Ekstübasyon Süresi		10,26 ± 5,34	9,33 ± 3,63	0.991
Drenaj Miktarı		936,95 ± 545,89	880,70 ± 437,60	0.737
Dehidro TXB2		12,20 ± 1,50	4,90 ± 1,62	0.000

Tablo 14. Postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulguları

	Aspirin Direnci		Anlamlılık (P Değeri)
	Var (n:31)	Yok (n:49)	
Preop Hb	13.66 ± 1.84	13.56 ± 1.64	0.569
1. gün Hb	9.39 ± 1.13	8.79 ± 1.05	0.014
7. gün Hb	10.01 ± 1.07	9.35 ± 0.82	0.010
15.gün Hb	10.46 ± 1.10	9.65 ± 0.73	0.000
Preop Plt	293.78 ± 138.17	252.36 ± 79.78	0.300
1. gün Plt	152.00 ± 54.54	127.59 ± 53.70	0.023
7. gün Plt	212.52 ± 51.27	177.33 ± 54.12	0.002
15.gün Plt	240.17 ± 54.20	191.57 ± 52.13	0.000
Preop Fibrinojen	363.30 ± 111.13	348.38 ± 79.30	0.832
1. gün Fibrinojen	357.56 ± 111.42	343.15 ± 78.93	0.483
7. gün Fibrinojen	379.78 ± 110.26	343.12 ± 59.75	0.273
15.gün Fibrinojen	382.26 ± 91.48	347.00 ± 75.38	0.089
ACT	166.21 ± 33.29	159.08 ± 31.82	0.480
Postop İlk ACT	160.91 ± 39.26	147.56 ± 28.29	0.193
Ürik asit	6.73 ± 1.09	5.17 ± 1.244	0.000

Postoperatif yedinci gün Aspirin direnci olan hastaların birinci gün hemoglobin(Hb) ($p<0.05$), yedinci gün Hb, ($p=0.01$), onbeşinci gün Hb ($p<0.000$), birinci gün trombosit (Plt) ($p<0.05$), yedinci gün Plt ($p<0.01$), onbeşinci gün Plt ($p<0.000$) ve ürik asit ($p<0.000$) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Postoperatif yedinci gün aspirin direnci olan hastaların postoperatif birinci gün Hb ($p<0.05$), yedinci gün Hb ($p=0.01$) ve onbeşinci gün Hb ($p<0.000$) değerleri aspirin direnci olmayan hastalardaki değerlere göre anlamlı derecede daha yüksekti. Postoperatif yedinci gün Aspirin direnci olan hastaların postoperatif birinci gün Plt ($p<0.05$), yedinci Plt ($p<0.01$) ve onbeşinci gün Plt ($p<0.000$) değerleri aspirin direnci olmayan hastalardaki değerlere göre anlamlı derecede daha yüksekti. Postoperatif yedinci gün aspirin direnci olan hastaların ürikasit değerleri aspirin direnci olmayan hastalardaki değerlere göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p <$

0.000). Postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan hastalara ait preoperatif Hb, preoperatif Plt, preoperatif, yedinci gün ve onbeşinci gün fibrinojen, ACT ve postoperatif ilk ACT değerleri ile aspirin direnci olmayan hastalara ait değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı($p>0.05$).

Tablo 15. Kardiyopulmoner bypass'ın Aspirin Direncine etkisi

Aspirin Direnci Gelişme Durumu		Sayı
Preoperatif	Var	23
	Yok	57
Yedinci Gün	Var	31
	Yok	49
Onbeşinci Gün	Var	25
	Yok	55

Postoperatif onbeşinci günde 25 hastada aspirin direnci mevcuttu. Preoperatif dönemde aspirin direnci olan hasta sayısı 23 iken yedinci gün 31 onbeşinci gün 25 idi. Özetle postoperatif yedinci günde 8 hastada aspirin direnci gelişimi oldu. Fakat bu hastalardan 6 sında postoperatif onbeşinci gün aspirine duyarlı hale geldiği görüldü. Aspirin direnci 2 hastada persiste etti.

Tablo 16. Postoperatif dönemde yeni aspirin direnci gelişen hastalarla aspirin direnci olmayan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	Aspirin Direnci yeni gelişen 8 hasta	Aspirin direnci olmayan 49 hasta	Anlamlılık (p Değeri)
Aort Kros-klomp Süresi	66.41±29.44	50.73 ± 18,78	0.003
Pompa Süresi	105.22±42.23	89,28 ± 28,74	0.029
Ekstübasyon Süresi	9.44±5.01	9,33 ± 3,63	0.795
Drenaj Miktarı	900.25±515.13	880,70 ± 437,60	0.812
Dehidro TXB2	10.96±1.66	4,90 ± 1,62	0.002

Postoperatif yedinci günde yeni aspirin direnci gelişen hastaların ortalama aort kross-klemp süresi aspirin direnci olmayan hastalardaki süreye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (66.41 ± 29.44 vs 50.73 ± 18.78 , $p=0.003$).

Postoperatif yedinci günde yeni aspirin direnci olan hastalardaki ortalama pompa süresi (kardiyopulmoner by pass süresi) aspirin direnci olmayan hastaların ortalama pompa süresine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha daha yüksekti (105.22 ± 42.23 vs 89.28 ± 28.74 ; $p=0.029$).

Postoperatif yedinci günde yeni aspirin direnci olan hastalardaki Dehidrotromboksan B2 düzeyleri aspirin direnci olmayan hastalardaki Dehidrotromboksan B2 düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (10.96 ± 1.66 vs 4.90 ± 1.62 , $p= 0.000$), (Tablo 16).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, kardiyopulmoner by pass ile KABGC sonrası ilk yedi gün içinde aspirin direnci geliştiği ve bu direncin de büyük oranda geçici olduğunu desteklemektedir. Bu sonucu destekleyen bulgular; i) preoperatif 23 hastada, postoperatif yedinci günde 31 hastada, postoperatif onbeşinci günde ise 25 hastada aspirin direnci saptandı ii) postoperatif yedinci günde yeni aspirin direnci gelişen sekiz hastanın altısı postoperatif on beşinci günde aspirine duyarlı hale geldi ve iki hastada ise aspirin direnci kalıcı oldu. Bunlara ek olarak sonuçlarımız, kardiyopulmoner bypass ile KABGC sonrası erken dönemde aspirin direnci gelişmesinde tromboksan A2 üretiminin aspirin tarafından yetersiz inhibe edilmesi mekanizmasının etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu düşüncüyü destekleyen bulgu ise, postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan hastalardaki üriner 11-Dehidrotromboksan B2 düzeylerinin postoperatif yedinci gün aspirin direnci olmayan hastalardaki düzeylere göre anlamlı derecede daha yüksek olmasıdır.

Hastalarımızda, ameliyat öncesi dönemde hastalarda aspirin direnci sıklığının % 28.8 (23/80) olduğunu bulduk Literatürde ise aspirin direncinin sıklığı ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda; Marshall ve arkadaşları(83.) 12 hastalık çalışmalarında günde 3 kez 750 mg aspirin hastalarda PFA-100 ile aspirin direnci sıklığını % 8,3 oranında bulmuşlardır. Serebrovasküler hastalığı olan bireylerde yapılan aspirin direnci araştırmalarına bakıldığında, Grottemeyer ve arkadaşları(85.) günlük 500 mg aspirin alan 180 hastalık çalışmalarında trombosit reaktivite testi kullanarak aspirin rezistans oranını % 36 bulmuşlardır. Helgason ve arkadaşları(86.) ise günlük 325 mg aspirin alan 306 hastalık çalışmalarında optik agregometri testi kullanarak aspirin rezistansını % 25 bulmuşlardır. Grundmann ve arkadaşları(87.) ise günlük 100 mg aspirin alan 35 semptomatik 18 ise asemptomatik serebrovasküler hastalıklı bireyi içeren çalışmalarında PFA-100 kullanmışlar ve semptomatik hastalarda %34 asemptomatik hastalarda %0 aspirin direnci tespit etmişlerdir. Periferik vasküler hastalığı olan bireylerde yapılan aspirin direnci araştırmalarında, Mueller ve arkadaşları(88) günlük 325 mg aspirin alan 100 hastalık çalışmalarında tam kan agregometri ile aspirin direncini araştırmışlar ve % 60 bulmuşlardır. Roller ve arkadaşları ise aspirin direnci

tanısı için kollajen epinefrin kapanma zamanı eşik değerini 165 sn olarak belirlemişler ve 31 hastayı içeren çalışmalarında PFA 100 ile aspirin direnci oranını % 40 olarak bulmuşlardır.

Koroner arter hastalığı olan bireylerde yapılan aspirin direnci araştırmalarında ise, Buchanan ve arkadaşları(89) günlük 325 mg aspirin alan KABGC yapılan 40 hastalık çalışmalarında kanama zamanı ile aspirin direnci araştırmışlar ve prevelansı % 43 bulmuşlardır. Macchi ve arkadaşları(90) aspirin direnci tanısı için kollajen epinefrin kapanma zamanı için eşik değerini 186 sn olarak belirtmişler ve günlük 160 mg aspirin alan kararlı anjina pektoris hastalığı olan 72 hastalık çalışmalarında PFA–100 ile aspirin direnci sıklığını % 29.2 olarak bulmuşlardır. Andersen ve arkadaşları(91) sadece günlük 160 mg aspirin alan ve günlük 75 mg aspirine warfarinde eklenmiş kararlı anjina pektoris hastalığı olan 129 hastalık çalışmalarında PFA–100 ile aspirin direncini araştırmışlar ve prevelansı yalnız aspirin alanlarda %35, aspirin ve warfarin alanlarda ise % 40 bulmuşlardır. Bu çalışmada aspirin direnci tanısı için kollajen epinefrin kapanma zamanı için eşik değeri 196 sn olarak belirtilmiştir. Wang ve arkadaşları(92) ise günlük 325 mg aspirin alan kararlı anjina pektoris hastalığı olan 422 hastalık çalışmalarında RPFA ile aspirin direnci prevelansını araştırmışlar ve % 23 oranında bulmuşlardır. Gum ve arkadaşları(93) günlük 325 mg aspirin alan kararlı anjina pektoris hastalığı olan 325 hastalık çalışmalarında aspirin direnci prevelansını optik agregometri ile % 5.5, PFA–100 ile ise % 9.5 bulmuşlardır. Chen ve arkadaşları(94.) ise günlük 80–325 mg aspirin alan ve elektif perkütan koroner girişim yapılan 151 hastalık çalışmalarında RPFA ile aspirin rezistans oranını % 19.2 bulmuşlardır. Pamukçu ve arkadaşları(78) ise intrakoroner stent restenozu olan 204 hastayı incelemişler ve aspirin direnci oranını restenozu olan grupta % 31,3 bulmuşlardır. Aspirin direnci tanısında kollajen epinefrin kapanma zamanı için eşik değeri 186 sn olarak belirlenen bu çalışmada intrakoroner stentleri açık olan grupta ise aspirin direnci oranı % 10,7 bulunmuştur. Habikoğlu ve arkadaşları(79) ise AKS ve kararlı koroner arter hastalığı olan 204 hastalık çalışmalarında AKS'de %40.3, Kararlı AP'de % 27 aspirin direnci tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ise aspirin direnci tanısı için kollajen epinefrin kapanma zamanı için eşik değeri 186 sn olarak belirtilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda

saptadığımız aspirin direnci sıklığının diğer çalışmalarda bildirilen sıklık ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Hovens ve ark. (125) aspirin rezistansının araştırıldığı çalışmaların meta analizinde KAH' de % 22.4 oranında, inme varlığında %26 oranında, muhtelif hastalıklarda %27.3 oranında aspirin direnci prevelansı bulmuşlardır. Yine bu çalışmada aspirin direnci oranlarının tanı yöntemi olarak kullanılan testlerden etkilendiğini kanıtlamışlardır. Işık transmisyon agregometri testi ile incelenen prevelansı PFA-100 ile değerlendirilen prevelansla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktür. Örneğin ışık transmisyon agregometri testi ile %15,4 olan prevelans PFA-100 testi ile %28.1 olarak tespit edilmiştir.(125)

KABGC sonrası aspirin rezistansı diğer nedenlerden daha çok cerrahi sonrası ölçüm zamanlamasından etkilenir ve %10-90 arasında bir prevelansı olan dört çalışmanın(126-129) aksine bir çalışmada da aspirin rezistansı bulunamamıştır.(130) KABGC sonrasında kazanılmış aspirin rezistansı genellikle cerrahi sonrası ilk bir ayda gözlenen geçici bir fenomendir.(72,165) KABGC'ye alınan 24 hastadan oluşan bir çalışmada tam kan agregometri testi ve PFA-100 ile aspirinin antitrombotik etkisi araştırılmıştır. (126.) Cerrahiden sonraki onuncu gün 11 hastada aspirin cevabı zayıf, dört hastada aspirin cevapsızlığı saptanmış, cerrahi sonrası birinci ayda ise sadece bir hastada aspirin cevabı zayıf saptanmış ve aspirin cevapsızlığı olan hasta tespit edilmemiştir. Yine bu bulgulara benzer olarak 25 elektif KABGC hastasının ele alındığı bir diğer çalışmada(127) beşinci gün, onuncu gün ve altı ay sonra aspirin rezistansı oranlarına bakılmış ve tromboksan düzeylerine göre prevelans %93, %86, %0 oranında tespit edilirken PFA-100 ile bu oranlar %100, %75, %33 oranında tespit edilmiştir. Ballotta ve ark.(133) 30 on-pump ve 30'da off-pump KABGC yapılan hastayı karşılaştırmış ve trombosit aktivasyonunun off-pump cerrahinin erken dönemlerinde on-pump cerrahiden daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. On-pump Cerrahiden sonraki 2 saatde, ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonu azalmıştır (%0.8'e karşı %10.9) ve aktive trombositlerin indüklediği p-selektin pozitifliği (%6'ya %9.1) artmıştır. Moller ve Steinbrüchel tarafından yapılan bir çalışmada da 15 off-pump 15 on-pump hasta değerlendirilmiş ve PAF (Trombosit aktive edici faktör) ile indüklenmiş trombosit agregasyonunun on-pump cerrahide

preoperatif değerin yaklaşık yarısı kadar azaldığı oysa off-pump cerrahide anlamlı olarak artırdığı ortaya konmuştur.(135)

Bu veriler ışığında aspirin off-pump KABGC sonrasında on-pump KABGC'ye göre daha etkilidir. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, aspirin direnci oranını postoperatif yedinci günde % 38,75 (31/80 hasta) ve postoperatif onbeşinci günde ise %31,25 (25/80 hasta) oranında tespit etmiş bulunmaktayız. KABGC'ye alınan 24 hastadan oluşan bir çalışmada tam kan agregometri testi ve PFA-100 ile aspirinin antitrombotik etkisi araştırılmıştır(126). Cerrahiden sonraki onuncu gün 11 hastanın aspirin cevabı zayıf iken dört hastada aspirin cevabsızlığı tespit edilmiş, cerrahi sonrası birinci ayda sadece bir hastanın aspirin cevabı zayıf iken aspirin cevabsızlığı olan hasta olmadığı bulunmuştur. Yine bu bulgulara benzer olarak 25 elektif KABGC hastasını içeren bir diğer çalışmada(127) beşinci gün, onuncu gün ve altı ay sonra aspirin rezistansı oranlarına bakılmış ve tromboksan düzeylerine göre prevelans %93,%86,%0 tespit edilirken PFA 100 ile bu oranlar %100,%75,%33 tespit edilmiştir.

Kazanılmış aspirin rezistansı geçicidir ve kalıcı aspirin rezistansı gibi genetik polimorfizm, Diabetes Mellitus, Hiperkolesterolemi ve diğer komorbit hastalıklarla ilişkili değildir. Aspirin rezistansının mekanizması şimdiye kadar kesin olarak açıklanamamıştır ve halen hipotetiktir. Bu yüzden kardiyopulmoner bypass, Off-pump KABGC ve konkomitant medikasyonun aspirinin antitrombotik etkisi ile etkileşimine kısaca bir göz atmak gerekir. KABGC prosedürlerinin %80-90 kadarı ekstrakorporal dolaşım yardımıyla yapılır. Ekstrakorporal dolaşımında sistemik inflamatuvar cevap ve trombosit aktivasyonu gibi etkileri olduğu bilinmektedir. (131-133) Ayrıca priming nedeniyle meydana gelen hemodilüsyon, mekanik hasar, pompa hatlarına adezyon ve trombosit kaybı nedenleriyle on-pump cerrahi sırasında trombosit deplesyonu olmaktadır. Cerrahi iyileşme dönemi sonrasında trombosit sayısı cerrahi öncesi dönemdeki seviyesine gelir. Bu artmış trombosit turnover'ı ve yükselmiş trombosit miktarları aspirin tedavisine rağmen Tromboksan üretimine katkıda bulunup aspirin direnci oluşumuna yardım edebilir.(134) Kardiyopulmoner bypass sonrası trombosit hiperreaktivitesi gelişmeside aspirinin antitrombosit etkisini azaltabilir ve aspirin direnci oluşumuna katkı sağlayabilir. Tüm

dünyada KABGC operasyonlarının %10-20 kadarı off-pump teknoloji ile yapılır ve kardiyopulmoner bypass'ın indüklediği sistemik inflamatuvar reaksiyondan kaçınılır. Ballotta ve arkadaşları(133) 30 on-pump ve 30 da off-pump KABGC yapılan hastayı karşılaştırmış ve trombosit aktivasyonunun off-pump cerrahinin erken dönemlerinde on-pump cerrahiden daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. On-pump Cerrahiden sonraki 2 saatde, ADP nin indüklediği trombosit agregasyonu azalmıştır (%0,8'e karşı %10,9) ve aktive trombositlerin indüklediği p-selektin pozitifliği (%6'ya %9,1) artmıştır. Moller ve Steinbrüchel tarafından yapılan bir çalışmada 15 off-pump 15 on-pump hasta değerlendirilmiş ve PAF(Trombosit aktive edici faktör) ile indüklenmiş trombosit agregasyonunun on-pump cerrahide preoperatif değerine yaklaşık yarısı kadar azaldığını oysa off-pump cerrahide anlamlı olarak artırdığını ortaya koydular.(135) Aspirin off-pump KABGC sonrasında on-pump KABGC'e göre daha efektiftir.

Helgason'un (117.) ve Gum'un (118.) yaptıkları iki ayrı çalışmada sigara içiminin aspirin direncini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı saptanmıştır. Bu sonucun sigaranın trombosit fonksiyonlarını arttırmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda aspirin direnci ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hiperlipidemi trombosit agregasyonunu ve TXA2 düzeyini arttırarak aspirin direncine neden olabilir. Friend ve arkadaşları hiperlipidemi hastalarında trombositlerin aspirine karşı yanıtlarının azaldığını göstermiştir(119). Çalışmamızda aspirin direnci ile hiperlipidemi arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hiperglisemi trombosit reaktivitesine yol açarak trombojeniteyi arttırmaktadır. Gum ve ark., Macchi ve ark, Furman ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda aspirin direnci oranının diyabetes mellitus olan ve olmayan hasta gruplarında farklı olmadığını saptamışlardır. (118,120,121) Bu durum diyabetik hasta gruplarında iyi glisemi kontrolüne bağlanmıştır. Watala ve ark. ise 150 mg/gün aspirin alan diyabetik hastalar ve kontrol grubunda trombosit adezyon ve agregasyonu üzerindeki etkileri değerlendirmişler ve diyabetiklerde aspirinin etkisinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışma sonrası araştırmacılar en azından yüksek riskli diyabetik hastalarda daha yüksek aspirin dozlarına ihtiyaç olabileceğini ileri sürmüşlerdir(122.). Abacı ve ark.'nın yapmış olduğu bu çalışmada PFA-100 metoduyla 100 mg aspirin alan diyabetik hastaların %67'sinin aspirine

duyarlı olduğu gösterilmiş ve aspirin direnci olan grupta (%33), aspirin dozunun 300 mg'a çıkarılmasıyla direnç olan hastaların %44'ünün aspirine duyarlı hale geldiği tespit edilmiştir (123). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, aspirin direnci olan hastalardaki DM tanısı oranının diğer hastalardaki orana göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızda literatürdeki bazı çalışmalara uygun olarak aspirin direnci ile hastaların yaşı, cinsiyeti, KAH kliniği, inme, PAH, HT tanısı olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastaların kullandıkları kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaçlar ile (ACEİ, beta blokerler, statinler, kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler) aspirin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde aspirin direnci ile kullanılan ilaçlar arasındaki ilişkinin incelenmesinde sadece statin kullanan hasta grubunda aspirin direnci yüksek saptanmıştır.(124) Paradoks gibi görünen bu durum, statinler ile aspirinin etkileşmiş olabileceği ve statinlerin aspirinin antiagregan etkisini azaltmış olabileceği, hiperlipidemi hastalarında statinlerin antitrombotik etkilerinin lipid düzeyleri normale geldikten sonra ortaya çıkabileceği ve hiperlipideminin trombosit agregasyonunu arttırdığı şeklinde açıklanmıştır.(124)

Bazı nonsteroid analjezik antiinflamatuvar ilaçlar (örneğin indometazin, ibuprofen, naproksen ve metamizol) trombositlerdeki COX-1'e geçici olarak bağlanarak trombosit Tromboksan formasyonunun irreversible inhibisyonunu engellerler.(138–140) Özellikle dipyrone(metamizol) gibi analjeziklerin tüm dünyada postoperatif ağrıda en çok kullanılan analjezik olması KABGC sonrası erken dönemde aspirin ile ilaç etkileşimi açısından çok önemlidir.

Yine cerrahi sonrası çok erken periyotta anesteziklerin trombosit fonksiyonlarına olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konudaki çalışmalar çelişkili ve sonuçları tartışmalıdır.(141-143) Özetle homeostatik ilaçların aspirinin aspirinin antitrombosit etkinliğinde bir yetmezlik meydana getirmesi şaşırtıcı değildir. Off-pump KABGC yapılan 60 hastanın incelendiği bir çalışmada tam doz aprotinin ve plasebo alan hastalar karşılaştırılmıştır ve aprotinin alan grupta postoperative aspirin direnci daha düşük görülmüştür.(%20 ye karşı %46 ve $p<0.05$)(144)

Aspirin direnci tanısı için çeşitli ölçütler önerilmiştir. Laboratuvar tanısı Eikelboom(11), Sane(13), Weber(12), Gum'a(14) göre farklı kriterlere bakılarak değerlendirilmektedir. Örneğin Weber(12) aspirin direncini şöyle tiplendirmiştir; tip 1 direnç, tip 2 direnç ve tip 3 (psödorezistans) aspirin direnci. Sane (13) ise aspirin direncini beş kriterden dördünün pozitif olması şeklinde tanımlamıştır; 1) Kollajenle indüklenmiş agregasyonun $> \%70$ olması, 2) ADP ile indüklenmiş agregasyonun $> \% 60$ olması, 3) Tam kan agregasyonunun > 18 ohm agregasyon oluşması, 4) Aktif Gp2b/3a ekspresyonunun > 220 log ortalama floresans intensity ünitesi olması ve 5) P-selektin membran reseptör pozitifliğinin $> \% 8$ olması. Gum(14) ise aspirin direncini şu iki kriterin varlığı ile açıklamıştır; 1) 1.10 mikromol/L ADP ile $\%70$ 'in üzerinde agregasyonun olması ve 2) 0.5gr/L araşidonik asit ile $\%20$ 'nin üzerinde agregasyon olması.

Aspirin tarafından trombosit inhibisyonunun tespitinde kullanılan laboratuvar testleri ile labataruvar aspirin cevapsızlığı teşhisi varlığı greft trombozu gibi klinik aterotrombotik olayların artışıyla ilişkilidir ki bu durumda klinik aspirin direnci kavramından söz edilir. 20 çalışmayı inceleyen bir meta analiz çalışmasında 2930 hasta incelenmiş ve aspirin rezistansı aterosklerotik hastalarda $\%28$ olarak tespit edilmiştir. Aspirin direnci olan hastaların $\%33$ 'de aspirin duyarlı hastaların ise $\%16$ 'sında kardiyovasküler olay gözlenmiş ve ölümcül olmayan, ölümcül, serebrovasküler ve vasküler olaylar aspirin alan hastalardan aspirin duyarlı olmayanlarda yaklaşık 4 kat daha yüksek (odds oranı 3.85) oranda görülür. Odds oranı AKS için $\%4.06$, greft yetmezliği için $\%4.35$, yeni serebrovasküler olaylar için $\% 3.78$ 'dir. Ayrıca aspirin direnci olan hastalarda mortalite artışı için odds oranı $\%5.99$ olarak tespit edilmiştir (145). BRAT (The Benefits and Risks of ASA on Thrombosis) çalışması aspirine dirençli ve duyarlı KABGC yapılan hastalarda meydana gelen klinik olayları inceleyen ilk prospektif çok merkezli çalışmadır.(146) 289 hastada kanama zamanı ölçülerek aspirin direnci araştırılmış ve cerrahiden önce ve sonra aspirin direnci prevelansını değerlendirmişlerdir ve kanama zamanı aspirin duyarlı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzamıştır. Şaşırtıcı şekilde her 2 grupta tromboksan sentezi anlamlı olarak inhibe edilmiştir ve 2 yıllık izlemde aspirin duralı ve dirençli grup arasında trombotik olay riski açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yine 225 off-pump KABGC yapılan hastanın ele alındığı

bir çalışmada aspirin direnci tanısı 3 testten ikisinde pozitiflik ile konulmuştur. (tromboelastogram, tam kan agregometri, tam kan akım sitometri testleri) (148) Bu hastalarda aspirin direnci ortalama %4 saptanmış, 1.günde %10, 3.günde % 30, 30. günde %2 olarak bulunmuştur. Otuz günlük izlemde erken ven greft trombotik oklüzyon oranı aspirin direnci olan ve ven greft endotel hasarı olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aspirin dirençli hastalarda erken ven greft trombozu oranı %45 bulunmuştur. Yine bu hastalarda 1.günde aspirin direnci varlığı ven greft trombozu için bağımsız prediktördür. KABGC yapılan ve daha sonra ortalama 7.5 yıl sonra anjiyografi ile safen ve greft oklüzyonu tespit edilen 14 hastanın ele alındığı vaka kontrol çalışmasında aspirin direnci prevelansı ven greft oklüzyonu olan grupta % 50 kontrol grubunda ise %7.1 bulunmuştur. Aspirin direnci varlığı geç safen ven greft oklüzyonunu 13 kat artırmaktadır ve PFA 100 ile kapanma zamanı ölçümü bağımsız bir prediktör olarak kullanılabilir.

Bu çalışmanın sonuçları, kardiyopulmoner by pass ile KABGC sonrası ilk yedi gün içinde aspirin direnci geliştiği ve bu direncin de büyük oranda geçici olduğunu desteklemektedir. Ayrıca kardiyopulmoner bypass ile KABGC sonrası erken dönemde aspirin direnci gelişmesinde tromboksan A2 üretiminin aspirin tarafından yetersiz inhibe edilmesi mekanizmasının etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, ekstrakorporeal dolaşımın aspirin direncine etkileri konusunun tam olarak aydınlatılabilmesi için yeni deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Erken Dönemde Aspirin Direnci Gelişme Sıklığı ve Tromboksan A2 Üretimi'nin Yetersiz İnhibisyonu

Bu çalışmanın amaçları; i) koroner arter bypass greft cerrahisi (KABGC) uygulanan hastalarda erken postoperatif dönemde aspirin direnci gelişme sıklığı ve bu direncin geri dönüşümlü olup olmadığını ve ii) KABGC sonrası erken dönemde aspirin direnci gelişmesinde tromboksan A2 üretiminin yetersiz inhibisyonu mekanizmasının etkinliğini araştırmaktır.

Çalışmaya, Şubat 2009-Mart 2010 tarihleri arasında, koroner arter hastalığı tanısı ile kliniğimizde elektif KABGC uygulanan 80 hasta (ortalama yaş 63.1±9.19, 55 erkek) alınmıştır. Hastalardan preoperatif, postoperatif yedinci ve on beşinci günlerde alınan venöz kan örnekleri PFA-100 cihazı ile değerlendirildi. Kollajen-epinefrin kapanma zamanının 186 sn'den düşük olması durumunda aspirin direnci tanısı konuldu. Ayrıca postoperatif birinci gün alınan idrar örneklerinde 11-dehidro tromboksan B2 düzeyleri ölçüldü.

Preoperatif dönemde 23 hastada (% 28.75), postoperatif yedinci günde 31 hastada (% 38.75) ve postoperatif on beşinci günde 25 hastada (% 31.25) aspirin direnci saptandı. Postoperatif yedinci günde aspirin direnci olan hastalardaki 11-dehidro tromboksan B2 düzeyleri, aspirin direnci olmayan hastalardaki düzeylere göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.001$). Postoperatif yedinci günde yeni aspirin direnci gelişen hastaların ortalama aort kross-klemp süresi (66.41 ± 29.44 vs 50.73 ± 18.78 , $p=0.003$) ve kardiyopulmoner bypass süresi (105.22 ± 42.23 vs 89.28 ± 28.74 ; $p=0.029$) aspirin direnci olmayan hastalardaki sürelerle göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Bu çalışmanın sonuçları; i) kardiyopulmoner by pass ile KABGC sonrası ilk yedi gün içinde aspirin direnci geliştiği ve bu direncin de büyük oranda geçici olduğunu ve ii) KABGC sonrası erken dönemde aspirin direnci gelişmesinde tromboksan A2 üretiminin aspirin tarafından yetersiz inhibe edilmesi mekanizmasının etkili olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: aspirin direnci, KABGC, PFA-100, Tromboksan A2

SUMMARY

Incidence of Development of Aspirin Resistance in the Early Postoperative Period After Coronary Artery Bypass Surgery and Inadequate Inhibition of Thromboxane A2 Production

The aims of this study are to investigate i) the frequency of development of aspirin resistance in the early postoperative period in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) and whether this resistance was reversible and ii) the efficiency of the mechanism of incomplete inhibition of thromboxane A2 in development of aspirin resistance in early postoperative period after CABG.

Between February 2009 and March 2010, 80 patients (mean age 63.1 ± 9.19 , 55 male) with coronary artery disease diagnosis who underwent elective CABG in our clinic were included into the study. The venous blood samples were collected from patients and processed by PFA-100 in preoperative period and in postoperative seventh and fifteenth days. Aspirin resistance diagnosis was described as a collagen-epinephrin closure time lower than 186 second. Urine levels of 11-dehydrothromboxane B2 were also measured on postoperative first day.

Aspirin resistance was found in 23 patients (28.75 %) in the preoperative period, in 31 patients (38.75 %) on postoperative seventh day and in 25 patients (31.25 %) on postoperative fifteenth day. The urine levels of 11-dehydrothromboxane B2 in patients with aspirin resistance on postoperative seventh day were significantly higher than the levels in patients without aspirin resistance ($p < 0.001$). The mean aortic cross clamping time (66.41 ± 29.44 vs 50.73 ± 18.78 , $p=0.003$) and cardiopulmonary bypass time (105.22 ± 42.23 vs 89.28 ± 28.74 ; $p=0.029$) in the patients with aspirin resistance on postoperative seventh day were significantly higher than the levels in patients without aspirin resistance.

The results of this study suggest that i) aspirin resistance develops in postoperative seven day after CABG and this resistance is highly reversible and ii) the mechanism of inadequate inhibition of thromboxane A2 by aspirin is efficient during development of aspirin resistance in early postoperative period after CABG.

Key Words: aspirin resistance, CABG, PFA-100, thromboxane A2

KAYNAKLAR

1. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997;350:437-9.
2. Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950;4:95.
3. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-5.
4. 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.
5. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects: the Seventy ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:234-64
6. Sanderson S, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Int Med* 2005; 142:370-80.
7. Macci L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Curr Pharm Des* 2006;12:251-8.
8. Hankey GJ, Eikelboom JW, Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367:606-17.
9. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647-54.
10. Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Aspirin resistance: what, why and when? *Thrombosis Res* 2007;119:551-4.
11. Eikelboom JW, Hirsch J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxan biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-5.
12. Weber AA, Przytulsky B, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör K. Towards a definition of aspirin resistance: typological approach. *Platelets* 2002;13:37-40.
13. Sane DC, McKee SA, Malinin AI, Serebruany VL. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Am J Cardiol* 2002; 90:893-5.
14. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Cardiol* 2003;41:961-5.
15. Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease a review. *Eur Vasc Endovasc Surg.* 2004;27:456-65.
16. Gum PA, Kottke-Merchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patient with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
17. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Hass NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998;135(5 Pt 2Su):170-8.
18. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R, Reisman M, Gray W, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003;92:1492-4.
19. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A. A Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-6.

20. Gawaz M, Muller I, Besta F, Combined antithrombotic therapy for acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med* 2003;3(2):163-76.
21. Patrono C, Collier B, Dallen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119(1 Suppl): 39-63.
22. Awtry EH, Loscalzo J, Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
23. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997;336:973-9.
24. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-6.
25. Meade TW, Brennan PJ, Wilkes HC, Zuhrie SR. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarine and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*;1998;351:233-41.
26. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers ZG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT study group. *Lancet* 1998;351:233-41.
27. de Gaetano G, Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
28. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomised trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med* 2005;352:1293-304.
29. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
30. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494-502.
31. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Event Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
32. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
33. Marcus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-40.

34. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2006;354:1706-17.
35. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients.(MATCH): randomised, double-blinded, placebo controlled trial. *Lancet*2004;364:331-7.
36. Antiplatelet Trialist Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
37. Antithrombotic Trialists Collaborations. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 1994;324:71-86.
38. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Doherty J, Read R, Chesler E, Sako Y. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77:1324-32.
39. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Doherty J, Read R, Chesler E, Sako Y. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1989;80:1190-7.
40. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Kern KB, Sethi G, Sharma GV, Khuri S. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery, effects of aspirin: results of VA cooperative study. *Circulation* 1994;89:1138-43.
41. Motwani JG, Topol EJ. Aortacoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition and prevention. *Circulation* 1998;97:916-31.
42. Fuster V, Chesebro JH. Aortacoronary artery vein graft disease: experimental and clinical approach for the understanding of the role of platelets and platelets inhibitors. *Circulation* 1985;72(Suppl. V):65-70.
43. Fuster V, Chesebro JH. Role of platelets and platelet inhibitors in aortacoronary vein graft disease. *Circulation* 1986;73:227-32.
44. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5065 grafts related survival and reoperation in 1388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616-26.
45. Fremens SE, Levinton C, Naylor CD, Chen E, Christakis GT, Goldman BS. Optimal antithrombotic therapy following aortacoronary bypass: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:169-80.
46. Jackson ZS, Ishibashi H, Gotlieb AI, Langille BL. Effects of anastomotic angle on vascular tissue responses at end-to-side arterial grafts. *J Vasc Surg* 2001;34:300-7.
47. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Kern KB, Sethi G, Sharma GV, Khuri S, Richards K, Grover F, Morrison D, Jhonston M, Chesler E, Sako Y, Pacold I, Montoya A, Demots H, Floten S, Doherty J, Read R, Scott S, Spooner T, Masud Z, Haakenson C, Harker L. Internal mammary artery and saphenous vein graft patency. Effects of aspirin. *Circulation* 1990;82(Suppl. 5):IV237-42.

48. Lim E, Ali Z, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, Large S. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *Br Med J* 2003;327:1309-13.
49. Stein PD, Schünemann HJ, Dalen JE, Gutterman D. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 2004;126:600S-8S.
50. Mangano DT, Multicenter study Perioperative ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Eng J Med* 2002;347:1309-17.
51. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, Camp P, Walenga JM, Messmore HL, Jeske WP, Edwards FH, Royston D, Shahian DM, Peterson E, Bridges CR, Despotis G, Society of Thoracic Surgeons. The Society of thoracic Surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). *Ann Thorac Surg* 2005;79:1454-61.
52. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Kern KB, Sethi G, Sharma GV, Khuri S. Starting aspirin therapy after operation. Effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Circulation* 1991;84:520-26.
53. Dacey LJ, Munoz JJ, Jhonson ER, Leavitt BJ, Malonay CT, Morton JR, Olmstead EM, Birkmeyer JD, O'Connor GT. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effects of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1986-90.
54. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, Wright RS. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112(Suppl. 9):1286-92.
55. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006 ;27:2667-74.
56. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RS, Despotis G, Brown CR; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennet-Guerrero E, Hill SE, Body S. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The society of Cardiovascular anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83(Suppl.5):S27-S86.
57. Smith Jr SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternac RC, Pearson T, Pfeffer MA, Tauber KA. AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease. 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-72.
58. Li S, Price R, Phiroz D, Swan K, Crane TA. Systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass and strategies. *J Extra Corpor Technol* 2005;37:180-8.
59. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-20.

60. Hyde JA, Chinn JA, Graham TR. Platelet and cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998;13:389-407.
61. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2145-52.
62. Ballotta A, Saleh HZ, El Baghdady HW, Gomaa M, Belloi F, Kandil H, Balbaa Y, Bettini F, Bossone E, Menicanti L, Frigiola A, Belluci C, Mehta RH. Comparison of early platelet activation in patients undergoing on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:132-8.
63. Moller CH, Steinbrüchel DA. Platelet function after coronary artery bypass grafting: is there a procoagulant activity after off-pump compared with on-pump surgery? *Scand Cardiovasc J* 2003;37:149-53.
64. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1295-301.
65. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
66. Hohlfeld T, Zimmerman N, Weber AA, Jessen G, Weber H, Schrör K, Höltje HD, Ebel R. Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Throm Haemos* 2008;6:166-73.
67. Dordony PL, Frassanito L, Bruna MF, Proietti R, de Cristofaro R, Ciabattini G, Ardito G, Crocchiolo R, Landolfi R, Rocca B. In vivo and in vitro effects of different anaesthetics on platelet function. *Br J Haematol* 2004;125:79-82.
68. Kozek-Langenecker SA. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and platelet function. *Curr Drug Targets* 2002;3:247-58.
69. Parolari A, Guarnieri D, Alamanni F, Toscano T, Tantalò V, Gherli T, Colli S, Foieni F, Franze V, Stanghellini M, Gianotti GA, Biglioli P, Tremoli E. Platelet function and anesthetics in cardiac surgery: an in vitro and ex vivo study. *Anesth Analg* 1999;89:26-31.
70. Poston RS, White C, Gu J, Brown J, Gammie J, Pierson RN, Lee A, Connerney I, Avari T, Christenson R, Tandry U, Griffith BP. Aprotinin shows both hemostatic and antithrombotic effects during off-pump coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006;81:104-10.
71. Quigley RL, Fried DW, Pym J, Highbloom RY. Off-pump coronary artery bypass surgery may produce a hypercoagulable patient. *Heart Surg Forum* 2003; 6:94-8.
72. Cartier R, Robitaille D. Thrombotic complications in beating heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:920-2.
73. Zimmermann N, Kurt M, Wenk A, Winter J, Gams E, Hohlfeld T. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting?. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:606-10.
74. Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King SYP, Kornhauser DM. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1181-6.

75. Zimmerman N, Kienzle P, Weber AA, Winter J, Gams E, Schrör K, Hohlfeld T. Aspirin resistance after coroner artery bypass grafting. *J Thrac Cardiovasc Surg* 2001;121:982-4.
76. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
77. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirinresistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
78. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003-7.
79. Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J* 2005; 149:675-80.
80. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207: 59-64.
81. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, TeruyaJ. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 175-8.
82. Roller RE, Dorr A, Ulrich S, Pilger E. Effect of aspirin treatment in patients with peripheral disease monitored with the platelet function analyzer PFA-100. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 277-81.
83. 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: 542-7.
84. Marshall PW, Williams AJ, Dixon RM, et al. A comparison of the effects of aspirin on bleeding time measured using the Simplate method and closure time measured using the PFA-100, in healthy volunteers. *Brit J Clin Pharm* 1997;44:151-5.
85. Pappas JM, Wistengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implications for clinical trials and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:801-4.
86. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilotstudy including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397-403.
87. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-6.
88. Grundmann KJK, Kleine B, Dichgans J, et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003;250:63- 6.
89. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patientssubmitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost*1997;78:1003-7.
90. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995;11:221-7.

91. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002;107:45–9.
92. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, et al. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002;108:37–42.
93. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra rapid platelet function assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003;92:1492–4.
94. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961–5.
95. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122–6.
96. Mason JP, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:986-93.
97. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367:606-17.
98. Santos MT, Valles J, Marcus AJ, Safier LB, Broekman MJ, Islam N, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. *J Clin Invest* 1991; 87: 572-80.
99. Valles J, Santos T, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality. *Circulation* 1998; 97: 350-5.
100. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000;102: 1007-13.
101. Davis JW, Hartman CR, Lewis HD, Shelton L, Eigenberg DA, Hassanein KM, et al. Cigarette smoking-induced enhancement of platelet function: lack of prevention by aspirin in men with coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 479-83.
102. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thrombosis Research* 2000; 99: 487-94.
103. Pamukcu B, Oflaz H, Acar RD, Umman S, Koylan N, Umman B, et al. The role of exercise on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease: exercise induces aspirin resistant platelet activation. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20: 17-22
104. Cipollone F, Prontera C, Pini B, Marini M, Fazio M, De Cesare D, et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 921-7.
105. Belton O, Byrne D, Kearney D, Leahy A, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 840-5.
106. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, Fitzgerald GA. Human platelet erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression and gene chromosomal assignment. *FASEB Journal* 1991; 5: 2304-12.

107. Guo Q, Kulmacz RJ. Distinct influences of carboxyl terminal segment structure on function in the new isoforms of prostaglandin H synthase. *Arch Biochem Biophys* 2000; 384: 269-79.
108. Weiss E, Bray P, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LS, et al. A polymorphism of platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:1090-4.
109. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, Mascelli MA, Hendrix C, Coleman L, et al. Platelet GP IIIa Pl(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000; 101: 1013-8.
110. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, O'Donnell CJ, Lipinska I, et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa PlA2 polymorphism. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1142-7.
111. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PlA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ib₂) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1115-9.
112. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, Nugent DJ. Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood* 1997; 89:1939-43.
113. Moshfegh K, Wuillemin WA, Redondo M, Lammle B, Beer JH, Liechti-Gallati S, et al. Associations of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 351-4.
114. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol* 2005; 95: 805-8.
115. Maalej N, Folts JD. Increased shear stress overcomes the antithrombotic platelet inhibitory effect of aspirin in stenosed dog coronary arteries. *Circulation* 1996; 93: 1201-05.
116. Patrono C, FitzGerald GA. Isoprostanes: potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2309-15.
117. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
118. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA. Development of aspirin resistance in persons with previous ischaemic stroke. *Stroke* 1994; 25:2331-6.
119. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
120. Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidemia. *BMJ* 2003; 326:82-3.
121. Macchi L, Cristiaens L, Brabant S et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased thrombotic sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002;107:45-9.
122. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR. Increased thrombotic reactivity and circulating monocyte-thrombotic aggregates in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 352-8.

123. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)—its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;113:101–13
124. 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 *Thrombosis Research* 2005;116: 465-47
125. Coma Canela et al. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA 100. *International journal of Cardiology* 2005, 101: 71-76.
126. Hovens MC, 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—81.
127. Golan'ski J, Chłopicki S, Golan'ski R, Gresner P, Iwaszkiewicz A, Watala C. Resistance to aspirin in patients after coronary artery bypass grafting is transient: impact on the monitoring of aspirin antiplatelet therapy. *Ther Drug Monit* 2005;27:484—90.
128. Zimmermann N, Kurt M, Winter J, Gams E, Wenzel F, Hohlfeld T. Detection and duration of aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:947—8.
129. Buchanan M, Schwartz L, Bourassa M, Brister S, Peniston C, BRAT investigators. Results of the BRAT study: a pilot study investigating the possible significance of ASA non responsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol* 2000;16:1385—90.
130. Poston RS, Gu J, Brown JM, Gammie JS, White C, Nie L, Pierson III RN, Griffith BP. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:122—30.
131. Cornelissen J, Kirtland S, Lim E, Goddard M, Bellm S, Sheridan K, Large S, Vuylsteke A. Biological efficacy of low against medium dose aspirin regimen after coronary surgery: analysis of platelet function. *Thromb Haemost* 2006;95:476—82.
132. Hyde JA, Chinn JA, Graham TR. Platelets and cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998;13:389—407.
133. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2145—52.
134. Ballotta A, Saleh HZ, El Baghdady HW, Goma M, Belloli F, Kandil H, Balbaa Y, Bettini F, Bossone E, Menicanti L, Frigiola A, Bellucci C, Mehta RH. Comparison of early platelet activation in patients undergoing on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:132—8.
135. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, DeLao T, Bergeron AL, Dong JF, Kleiman NS. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost* 2007;5:490—6.
136. Møller CH, Steinbrüchel DA. Platelet function after coronary artery bypass grafting: is there a procoagulant activity after off-pump compared with on-pump surgery? *Scand Cardiovasc J* 2003;37:149—53.
137. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Webster SE, Ross Naylor A, Goodall AH. Platelet inhibition by aspirin is diminished in patients during carotid surgery: a form of transient aspirin resistance? *Thromb Haemost* 2004;92:89—96.

138. Assadian A, Lax J, Meixner-Loicht U, Hagmu"ller GW, Bayer PM, Hu"bl W. Aspirin resistance among long-term aspirin users after carotid endarterectomy and controls: flow cytometric measurement of aspirin-induced platelet inhibition. *J Vasc Surg* 2007;45:1142—7.
139. Moller CH, Steinbr"uchel DA. Platelet function after coronary artery bypass grafting: is there a procoagulant activity after off-pump compared with on-pump surgery? *Scand Cardiovasc J* 2003;37:149-53.
140. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1295-301.
141. Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber AA, Jessen G, Weber H, Schro"r K, Ho"ltje HD, Ebel R. Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost* 2008;6:166—73.
142. Dordoni PL, Frassanito L, Bruno MF, Proietti R, de Cristofaro R, Ciabattini G, Ardito G, Crocchiolo R, Landolfi R, Rocca B. In vivo and in vitro effects of different anaesthetics on platelet function. *Br J Haematol* 2004;125:79—82.
143. Kozek-Langenecker SA. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. *Curr Drug Targets* 2002;3:247—58.
144. Parolari A, Guarnieri D, Alamanni F, Toscano T, Tantalò V, Gherli T, Colli S, Foieni F, Franze V, Stanghellini M, Gianotti GA, Biglioli P, Tremoli E. Platelet function and anesthetics in cardiac surgery: an in vitro and ex vivo study. *Anesth Analg* 1999;89:26-31.
145. Platelet function and anesthetics in cardiac surgery: an in vitro and ex vivo study. *Anesth Analg* 1999;89:26—31.
146. Parolari A, Guarnieri D, Alamanni F, Toscano T, Tantalò V, Gherli T, Colli S, Foieni F, Franze V, Stanghellini M, Gianotti GA, Biglioli P, Tremoli E. Platelet function and anesthetics in cardiac surgery: an in vitro and ex vivo study. *Anesth Analg* 1999;89:26-31.
147. Krasopoulos G, Brister SJ, Scott Beattie W, Buchanan MR. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and metaanalysis. *Br Med J* 2008;336:195—8.
148. Buchanan M, Schwartz L, Bourassa M, Brister S, Peniston C, BRAT investigators. Results of the BRAT study: a pilot study investigating the possible significance of ASA non responsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol* 2000;16:1385—90.
149. Poston RS, Gu J, Brown JM, Gammie JS, White C, Nie L, Pierson III RN, Griffith BP. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:122—30.
150. Chevigne M, David JL, Rigo P. Effect of ticlopidine on saphenous vein bypass patency rates — a double blind study. *Ann Thorac Surg* 1984;37:371—8.
151. Limet R, David JL, Magotteaux P, Larock MP, Rigo P. Prevention of aortocoronary bypass graft occlusion — beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts — a double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:773—83.

152. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329—39.
153. 151. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363—8.
154. The C.U.R.E. Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494—502.
155. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation* 2004;110:1202—8.
156. Steinhubl SR, Berger PB, Mann 3rd JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411—20.
157. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ, for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706—17.
158. McLean DS, Sabatine MS, Guo W, McCabe CH, Cannon CP. Benefits and risks of clopidogrel pretreatment before coronary artery bypass grafting in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in CLARITY-TIMI 28. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24:85—91.
159. Gurbuz AT, Zia AA, Vuran AC, Cui H, Aytac A. Postoperative clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:190—5.
160. Lev EI, Ramchandani M, Garg R, Wojciechowski Z, Builes A, Vaduganathan M, Tripathy U, Kleiman NS. Response to aspirin and clopidogrel in patients scheduled to undergo cardiovascular surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24:15—21.
161. Rajnikant T. Patel, MD,* Kelly J. Maresh, RN, Aspirin and Clopidogrel Drug Response in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:27—33.
162. Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Schwartz L, Theroux P, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 1995;108:424S—30S.
163. Froles SE, Levinton C, Naylor CD, Chen E, Christakis GT, Goldman BS. Optimal antithrombotic therapy following aortocoronary bypass: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:169—80.
164. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81—106.

165. Yilmaz MB, Balbay Y, Caldir V, Ayaz S, Guray Y, Guray U, Korkmaz S. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thromb Res* 2005;115:25—9.
166. Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspect of and alternatives for an old antithrombotic agent. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:93-108.
167. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J of Internal Medicine* 245(3): 295-300, 1999.