

İzole elektif koroner arter baypas greft cerrahisi uygulanan hastalarda kardiyopulmoner baypasın asetil salisilik asit direnci üzerine etkisi

Effect of cardiopulmonary bypass on acetyl salicylic acid resistance in patients undergoing isolated elective coronary artery bypass graft surgery

Emre Boysan, Ertekin Utku Ünal, Kerem Yay, Haşmet Bardakçı, Cemal Levent Birincioğlu

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi sonrasında kardiyopulmoner baypasın (KPB) asetil salisilik asit direnci üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya kalp ve damar cerrahisi kliniği'nde izole elektif KABG uygulanan ardışık 40 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastalar KPB kullanımına göre, atan kalp grubu (n=20) ve KPB kullanılmayanlar grubu (n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Kardiyopulmoner baypas kullanılan grupta 20 hastanın 14'ünde asetil salisilik asit direnci var iken, atan kalp grubundaki 20 hastanın sadece beşinde asetil salisilik asit direnci vardı. İstatistiksel analizler, KPB'nin asetil salisilik asit direnci gelişme riskini 46.8 kat artırdığını gösterdi.

Sonuç: Kardiyopulmoner baypas kullanılarak KABG cerrahisi yapılan hastalarda, KPB kullanılmayanlara kıyasla, asetil salisilik asit direnci artar. Asetil salisilik asit direncini göstermekte kullanılan testlerin yeterli standardizasyonunun olmaması ve maliyetlerinin yüksek olması, bu fenomenin tıp camiasında geri plana atılmasına neden olmaktadır.

Anahtar sözcükler: Asetil salisilik asit; kardiyopulmoner baypas; koroner arter baypas greft cerrahisi; ilaç direnci.

Background: This study aims to investigate the effects of cardiopulmonary bypass (CPB) on acetyl salicylic acid resistance after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Methods: Forty consecutive patients who underwent isolated elective CABG surgery in cardiovascular surgery department were prospectively enrolled in this study. The patients were divided into two groups according to the use of CPB as on-pump group (n=20) and off-pump group (n=20).

Results: Fourteen of twenty patients in the on-pump group had acetyl salicylic acid resistance, whereas only five of twenty patients in the off-pump group had acetyl salicylic acid resistance. Statistical analyses revealed that the use of CPB increased the risk of acetyl salicylic acid resistance by 46.8 fold.

Conclusion: The risk of acetyl salicylic acid resistance increases in patients who undergo CABG surgery using CPB, compared to those who do not undergo surgery without CPB. Lack of sufficient standardization of the tests for acetyl salicylic acid resistance and high costs lead to this phenomenon which is underestimated among the medical community.

Key words: Acetylsalicylic acid; cardiopulmonary bypass; coronary artery bypass graft surgery; drug resistance.

Koroner arter hastalığı (KAH), günümüz gelişmiş toplumlarının en önemli sağlık sorunlarından biri olup, bu ülkelerdeki temel ölüm nedenidir. Konvansiyonel koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Kalp

cerrahisi sırasında kardiyopulmoner baypas (KPB) işlemi, sahanın kansız ve hareketsiz olmasını ve cerrahi tekniklerin başarıyla uygulanabilmesine olanak sağlar. Klinik uygulamada kanın non-endothelial yüzeyler ile etkileşimine bağlı olarak retikuloendothelial sistem



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7292
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 18 Haziran 2010 Kabul tarihi: 10 Temmuz 2012

Yazışma adresi: Dr. Ertekin Utku Ünal, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 06230 Sıhhiye, Ankara, Türkiye.

Tel: 0312 - 306 17 14 e-posta: utkuunal@gmail.com

fonksiyonlarında meydana getirdiği etkiler nedeniyle başta nörolojik, renal, hematolojik, gastrointestinal sistem fonksiyonları olmak üzere birçok sistem ve organda istenmeyen değişiklikler meydana gelebilir.^[1-3]

Asetil salisilik asidin (ASA) antiagregan etkinliği tüm hastalarda aynı düzeyde görülmez. Bazı hastalarda düzenli ve terapötik dozlarda ASA alımına rağmen kardiyovasküler olaylar görülmektedir. Bu durumda “klinik ASA direncinden” söz edilmektedir. Asetil salisilik asit direncinin bir diğer göstergesi ise *in vitro* şartlarda trombosit fonksiyonlarının inhibe olmasındaki yetersizliktir ve bu durum da “laboratuvar (biyokimyasal) ASA direnci” olarak adlandırılır.^[4] Fakat ASA direncinden söz edebilmek için laboratuvar sonuçlarının mı yoksa klinik sonuçların mı ya da her ikisinin birlikte mi temel alınması gerektiği konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Tanımda ve tanısal yöntemlerdeki farklılıklar ve sınırlı sayıdaki çalışma nedeniyle biyokimyasal ASA direncinin klinik önemi halen tam olarak açıklanamamıştır.^[5] Asetil salisilik asit direnci prevalansında da bir görüş birliği yoktur ve %5.5 ile %61 arasında direnç bildirilmiştir.^[6-8] Bu farklılık hasta sayılarının az olması, çalışmaya alınan hastaların klinik özelliklerinin farklı olması (yaş, cinsiyet, ırk), tanımdaki farklılıklar, ilaca uyum konusunda belirsizlik olması, trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan testlerin farklılığı nedeniyledir. Ayrıca eşlik eden hastalıkların varlığı da diğer bir faktör olarak göze çarpmaktadır.^[9,10]

Bu çalışmayı planlarken amacımız KABG cerrahisi uygulanacak hastalarda KPB eşliğinde veya atan kalpte yapılan cerrahinin ASA direnci üzerine olan etkisini karşılaştırmalı olarak incelemek ve ameliyat sonrası dönemde greft açıklığı için verilecek uygun medikasyona katkı sağlamaktır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastanemiz Kalp ve Damar Cerrahisi bölümünde, 01.03.2008 - 31.03.2008 tarihleri arasında, izole elektif KABG cerrahisi uygulanan hastalar içerisinde ardışık 40 hasta çalışmaya dahil edildi ve hasta kayıtları prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için hastane yerel etik kurulu ve yazılı hasta onayları alındı.

Aşağıda belirtilen özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı: (i) ameliyat öncesi ASA direnci olanlar, (ii) akut veya kronik enflamatuvar hastalıklar, (iii) miyeloproliferatif hastalıklar, (iv) malignansiler, (v) renal, hepatik veya tiroide ait hastalık öyküsü olanlar, (vi) immünsüpresif veya sitotoksik ilaçlar kullananlar, (vii) akut koroner sendromlar, (viii) hematokrit <0.30 veya >0.52, ve (ix) trombosit sayısı <100.000/mm³ olanlar. Ayrıca herhangi bir nedenle ASA kullanamayan ve ciddi böbrek veya

karaciğer yetmezliği olan ya da bilinen koagülasyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların tümü önceden ASA'ya duyarlıydı ve 10 gün önceden ASA kullanımını bırakmışlardı. Ameliyat sonrası ASA yanıtını değiştirebileceği tespit edilen klopidogrel, tiklodipin, silastazol, dipridamol, varfarin gibi koagülasyonu etkileyen ilaç başlanması gereken hastalar çalışma dışı bırakıldı.^[11]

Çalışmaya dahil edilen hastalar KPB kullanılıp kullanılmadığına göre iki gruba ayrıldı. Yirmi hasta KPB kullanılarak ameliyat edildi (grup A). Diğer 20 hasta ise KPB kullanılmadan, atan kalpte ameliyat edildi (grup B). Premedikasyon ve anestezide tüm hastalarda aynı protokol uygulandı. Uygulamada kullanılan ilaçlar opioid türevleri ve kas gevşeticilerinden oluşmaktaydı. Bu ilaçların trombositler üzerinde göz ardı edilebilecek kadar düşük etkiye neden oldukları bilinmektedir.^[12] Tüm hastalara ameliyat sonrası birinci günden itibaren ASA 300 mg oral tablet başlandı.

Kan örnekleri, ameliyat öncesi dönemde ASA kullanılırken ve ASA kesildikten sonra ve ayrıca ameliyat sonrası 1. gün ve 5. gün, 12 saatlik açlık sonrası ASA alımından 2-4 saat sonra sabah saat 8:00 ile 10:00 arasında alındı. Örnekler antekübital venden alındı ve spontan trombosit aktivasyonundan kaçınmak için ilk birkaç mililitre kan kullanılmadı. PFA-100® (Platelet Function Analyzer) cihazı ile analiz için sıratlı kan kullanıldı. Trombosit sayısı ve hematokrit için EDTA'lı tüp içinde 4.5 ml kan toplandı. Ortalama trombosit hacmi “SEQ500R Sysmex Rouché Counter” sistemi kullanılarak ölçüldü. Tüm analizler kan örneklerinin toplanmasından sonra 1-2 saat içinde gerçekleştirildi.

Tüm hastalarda, PFA-100® ile kollajen-epinefrin (cEPİ) ve kollajen-ADP (cADP) kitleri kullanılarak kapanma zamanları (closure time-CT) ölçüldü. Kollajen-epinefrin için CT <170 sn. “ASA direnci” olarak tanımlandı.^[13] Ameliyat sonrası beşinci günde PFA-100R ile cEPİ ve cADP kitleri kullanılarak kapanma zamanları ölçümü yapıldı. Asetil salisilik asit direncini ölçmek için kullanılan PFA-100® sistemi yeni, hızlı, basit ve tekrar edilebilir bir trombosit fonksiyon testidir. *İn-vitro* olarak trombosit agregasyonunun basit kantitatif değerlendirilmesine ve klinikte de ASA'ya yanıt vermeyenlerin tespitine izin verir.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi Windows için SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 11.5 versiyon paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların ameliyat öncesi demografik verileri

Özellik	Grup A (n=20)			Grup B (n=20)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş (yıl)			62.2±13.2			63.3±10.2	0.726
Cinsiyet							
Erkek	18			17			1.000
Kadın	2			3			
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)			27.0±4.5			28.9±5.8	0.257
Sigara	17	85		17	85		-
Hipertansiyon	12	60		13	65		0.744
Diabetes mellitus	3	15		4	20		1.000
Hiperlipidemi	7	35		8	40		0.744
Greft sayısı			2.4±0.8			2.0±0.9	0.157
Ameliyat öncesi dönemde ASA kesilmeden önce cADP (sn)			85.2±17.3			85.8±14.4	0.456
Ameliyat öncesi dönemde (ASA kesilmeden önce cEPİ (sn))			258.9±32.8			248.1±28.8	0.812
Ameliyat öncesi cADP (ASA kesildikten sonra) (sn)			85.3±15.2			80.8±12.2	0.327
Ameliyat öncesi cEPİ (ASA kesildikten sonra) (sn)			121.5±26.2			122.5±26.9	0.968

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; ASA: Asetil salisilik asit; cADP: Kollajen-ADP; cEPİ: Kollajen-epinefrin.

değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılım sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student t-testi ile normal dağılmayan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı. Asetil salisilik asit direnci üzerinde etkisi olabileceği düşünülen risk faktörleri içerisinde en fazla anlamlı etkiye sahip olanları belirleyebilmek amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Herbir bağımsız değişkene ait Odds oranı, %95 güven aralığı ve önemlilik düzeyleri hesaplandı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

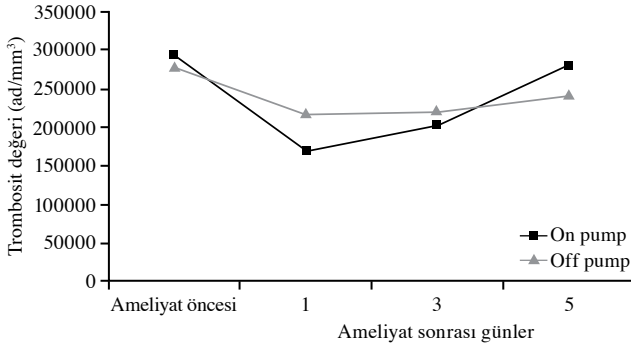
BULGULAR

Gruplar arasında ameliyat öncesi yaş, cinsiyet, biyokimyasal parametreler ve risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Kardiyopulmoner baypas kullanılarak ameliyat edilen hastalarda (grup A) ASA direnci olanlarla olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, biyokimyasal parametreler ve hipertansiyon dışında, risk faktörleri arasında anlamlı fark yoktu. Grup A'daki 20 hastanın 14'ünde ASA direnci saptanırken altısında ASA direnci yoktu (sırasıyla, 70% ve 30%). Asetil salisilik asit direnci olan hastaların ameliyat sonrası 5. gün ortalama cEPİ değeri 141.9±26.6 iken ASA direnci olmayan hastaların ameliyat sonrası 5. gün ortalama cEPİ değeri 251.3±40.6 idi (p<0.001) (Tablo 2). Kardiyopulmoner baypas kullanılmadan ameliyat edilen hastalarda (grup B) ASA direnci

Tablo 2. Hastaların ameliyat sonrası ortalama cADP ve cEPİ değerleri

	Grup A (n=20)			Grup B (n=20)		
	ASA direnci +	ASA direnci -	p	ASA direnci +	ASA direnci -	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
Ameliyat sonrası 5. gün cADP (sn)	106.2±37.3	99.0±19.1	1.000	92.4±30.7	108.8±64.3	0.866
Ameliyat sonrası 5. gün cEPİ (sn)	141.9±26.6	251.3±40.6	<0.001	99.0±15.1	249.9±45.7	<0.001
Ameliyat sonrası 1. ay cADP (sn)	87.0±17.6	83.0±21.4	0.346	81.2±17.3	82.5±20.0	0.668
Ameliyat sonrası 1. ay cEPİ (sn)	227.0±33.4	245.0±52.9	0.712	257.4±44.4	238.4±37.7	0.512

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; ASA: Asetil salisilik asit; cADP: Kollajen-ADP; cEPİ: Kollajen-epinefrin.



Şekil 1. Hastaların trombosit değerleri.

olanlarla olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, biyokimyasal parametreler ve risk faktörleri arasında anlamlı fark yoktu. Grup B'deki 20 hastanın beşinde ASA direnci saptanırken 15 hastada ASA direnci yoktu (sırasıyla, %25 ve %75). Asetil salisilik asit direnci olan hastaların ameliyat sonrası 5. gün ortalama cEPI değeri 99.0 ± 15.1 iken ASA direnci olmayan hastaların ameliyat sonrası 5. gün ortalama cEPI değeri 249.9 ± 45.7 idi ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Hastaların ameliyat sonrası trombosit sayısında grup A'da ameliyat sonrası 1. günde yaklaşık %25 düşüş saptandı. Ameliyat sonrası takiplerinde trombosit sayısında hızlı bir artış saptandı ve ameliyat sonrası 5. günde ameliyat öncesi değerlerle eşitlendi. Grup B'de ise trombosit sayılarında anlamlı bir düşme saptanmadı (Şekil 1). Grup A'daki hastaların ortalama greft sayısı 2.4 idi. Grup B'deki hastaların ortalama greft sayısı 1.8 idi. Ancak, bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.186$).

Asetil salisilik asit direncine neden olabilecek faktörler incelendiğinde yaşın ($p = 0.294$) ve sigara kullanımının ($p = 0.664$) ASA direncine etkisi olmadığı görüldü. Eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde hipertansiyon ($p = 0.007$) dışında, diabetes mellitus ($p = 0.689$) ve hiperlipideminin ($p = 0.935$) ASA direncine etkisi olmadığı tespit edildi. Hastaların ameliyat öncesi trombosit değerleri ($p = 0.630$) ve cEPI ($p = 0.169$) değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalar ameliyat türüne göre değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.004$) (Tablo 3).

Asetil salisilik asit direncine etki edebilecek faktörler çoklu lojistik regresyon analizine göre incelendiğinde ASA direncine neden olabilecek en anlamlı faktörün KPB kullanımı olduğu tespit edildi. Dördüncü adım sonrasında Wald istatistiğine göre ASA direnci üzerinde en fazla anlamlı etkiye sahip olan risk faktörleri artan sırayla vücut kütle indeksi (VKİ), hipertansiyon ve KPB kullanımı olarak tespit edildi. Vücut kütle indeksi ve hipertansiyon sabit bırakıldığında ise KPB kullanımı tek başına ASA direnci gelişme olasılığını 46.8 kat artırdığı saptandı (güven aralığı 3.7–592.690) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Aortokoroner safen ven greft hastalığının üç ardışık fazı mevcuttur. İlk faz olan erken ameliyat sonrası faza cerrahi teknik ile birlikte trombositlerin neden olduğu trombotik oklüzyon neden olur. Oklüzyon, daha iyi cerrahi ve teknik deneyimle birlikte perioperatif dönemde başlanan trombosit inhibitörleri ile önemli bir şekilde önlenabilir. Ara faz olan 2. faza intimal hiperplazi neden olur. Ameliyat sonrası ilk yılı içerir ve antitrombosit tedavi ile gerileyebilir. Ameliyat sonrası birinci

Tablo 3. Asetil salisilik asit direncine etki edebilecek faktörler

Özellik	Grup A (n=20)			Grup B (n=20)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş (yıl)			64.7±10.8			60.8±12.1	0.294
Cinsiyet							
Erkek	17			18			1.000
Kadın	2			3			
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)			29.6±5.6			26.5±4.5	0.069
Sigara kullanımı	17	89.5		17	81.0		0.664
Hipertansiyon	16	84.2		9	42.9		0.007
Diabetes mellitus	4	21.1		3	14.3		0.689
Hiperlipidemi	7	36.8		8	38.1		0.935
Kullanılan greft sayısı			2.3±0.8			2.1±1.0	0.157
Ameliyat türü							
Kardiyopulmoner baypas	14			6			0.004
Atan kalpte	5			15			

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

Tablo 4. Çoklu lojistik regresyon analizine göre asetil salisilik asit direnci üzerinde etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkileri

Adımlar	Bağımsız değişkenler	Odds oranı	Wald istatistiği	p	%95 Güven aralığı	
					Alt limit	Üst limit
1. Adım	Vücut kütle indeksi	1.20	2.81	0.093	0.97	1.48
	Hipertansiyon	20.82	5.62	0.018	1.69	256.32
	Kardiyopulmoner baypas	39.01	7.71	0.005	2.94	518.21
	Greft sayısı	1.74	0.67	0.413	0.46	6.61
	Ameliyat öncesi cEPI	1.01	0.43	0.514	0.97	1.05
	Ameliyat öncesi cADP	1.02	0.20	0.653	0.95	1.09
2. Adım	Vücut kütle indeksi	1.20	2.88	0.090	0.97	1.48
	Hipertansiyon	20.26	5.68	0.017	1.71	240.27
	Kardiyopulmoner baypas	39.27	7.95	0.005	3.06	503.49
	Greft sayısı	1.72	0.64	0.424	0.46	6.46
	Ameliyat öncesi cEPI	1.02	0.70	0.402	0.98	1.06
	Vücut kütle indeksi	1.19	2.82	0.093	0.97	1.46
3. Adım	Hipertansiyon	19.03	5.71	0.017	1.70	213.14
	Kardiyopulmoner baypas	45.04	8.64	0.003	3.56	570.23
	Ameliyat öncesi cEPI	1.01	0.43	0.512	0.98	1.05
	Vücut kütle indeksi	1.21	3.83	0.050	1.00	1.47
4. Adım	Hipertansiyon	20.58	5.90	0.015	1.79	236.53
	Kardiyopulmoner baypas	46.77	8.81	0.003	3.69	592.69

cEPI: Kollajen-epinefrin; cADP: Kollajen-ADP.

yıldan sonra aterosklerozun neden olduğu son fazda da ASA tedavisi faydalı olmaktadır.

Asetil salisilik asit direncinin nedenleri araştırılırken tespit edilen nedenler arasında enflamasyon ve trombosit döngüsündeki artışın da olması araştırmacıları KPB'nin etkilerini araştırmaya yönlendirmiştir. Kardiyopulmoner baypas günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır ve yararlılıkları belgelenmiş bir uygulamadır. Kardiyopulmoner baypasın enflamatuvar yanıtta artışa neden olduğu yıllardır bilinmektedir. Eikelboom ve ark.nın^[14] yaptıkları çalışmada bu artışın ASA direncine neden olabileceği öne sürülmüştür. Hematolojik sistemdeki en önemli etkilerinden biri de çeşitli nedenlerle koagülasyon bozukluklarına neden olmasıdır. Bu nedenlerin en önemlisi de trombosit sayısındaki azalma ve trombositlerde oluşan fonksiyon bozukluklarıdır.^[15] Zimmermann ve ark.^[16] KABG ameliyatından birkaç gün sonra ASA ile trombosit siklooksijenaz arasındaki ilişkinin bozulmasına bağlı olarak ASA alan kişilerde trombosit aktivasyonunun da bozulabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda KPB kullanılarak ameliyat edilen hastaların %70'inde ASA direnci saptanırken KPB kullanılmadan ameliyat edilen hastalarda bu oran %25 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. KPB kullanılarak ameliyat edilen hastalardaki bu fark parsiyel olarak ekstrakorporeal dolaşım sonrası azalmış trom-

bosit sayısına bağlı olarak artan trombosit döngüsüne bağlanabilir.^[17] Çalışmamızda önceden yapılmış çalışmalara paralel olarak KPB sonrası ilk gün hastaların trombosit sayılarında %25'e kadar bir düşüş saptandı. Sonraki günlerde trombosit sayısı hızlıca artmış ve ameliyat sonrası beşinci günde eski seviyelerine ulaşmıştır. Asetil salisilik asitin yarı ömrünün kısa (<20 dk) olması nedeniyle trombosit fonksiyonlarının sirkadiyen inhibisyonu tam olmamış olabilir ve ciddi seviyelerde trombosit, fonksiyonlarını koruyarak dolaşımında kalıyor olabilir.^[18] Bu da KPB sonrası gelişen ASA direncinin bir nedeni olabilir. Bu sonuç Weber ve ark.nın^[4] yaptıkları ASA direnci sınıflandırmasına göre tip 1 ASA direncine uymaktadır.

Zimmerman ve ark.^[16,19] yaptıkları çalışmada KABG ameliyatı sonrası ASA direncini araştırmışlar ve ASA'nın normalde trombositlerin agrege olmasını inhibe ettiği dozun KPB sonrası yetersiz kaldığını ve doz artırımıyla da ancak parsiyel yanıt alınabildiğini göstermişlerdir. Doz artırımıyla bile ancak parsiyel sonuç alınmış olması ile de Weber ve ark.nın^[4] yaptıkları ASA direnci sınıflandırmasına göre tip 2 ASA direncine uymaktadır. Gluckman ve ark.nın^[20] 229 hasta ile yaptıkları çalışmada KABG ameliyatı sonrası ASA direnci olan hastalarda ASA direncinin safen ven oklüzyonuna etkisine bakılmış ve PFA-100 ile ASA direnci tespit edilen hastalarda safen ven çapında anlamlı olacak şekilde daralma tespit etmişlerdir.

Lim ve ark.nın^[21] yaptıkları bir meta analizde KABG ameliyatı sonrası düşük doz ASA (50-150 mg/gün) kullanan hastalarda 300-325 mg/gün ASA kullananlara göre daha fazla greft tıkanıklığı tespit edilmiştir. Çağırıcı ve ark.^[22] ise yaptıkları çalışmada ASA direncinin safen ven grefti tıkanıklığında önemli bir rol oynamadığını bildirmişlerdir. Fakat belirtilen bu çalışmada, ASA direncinin zaman içerisinde gerilemesi ile direnç saptanan hasta sayısında azalma olmuş olabilir ve bu da ASA direnci-tıkanıklık ilişkisi açısından anlamsız bir sonuç çıkmasına neden olmuş olabilir. Neubauer ve ark.^[11] yaptıkları çalışmada koroner arterlerine girişim yaptıkları hastalarda ASA direnci tespit ettiklerinde ASA dozlarını 500 mg'a kadar artırdıklarında trombositler üzerindeki etkinin tekrar başladığını tespit etmişlerdir. Hala yanıt vermeyen hastalarda klopidogrel veya thienopyridine grubu ilaçlar ekleyerek yeterli antitrombosit etkinin başlamasını sağlamışlardır.

Kardiyopulmoner baypas kullanılmadan yapılan ameliyatlarda sonrasında görülen ASA direnci enflamatuvar yanıtla ilgili olarak gelişen trombosit reaktivitesine ve ameliyat sonrası dönemde kullanılan analjezik ve antienflamatuvar ilaçlara bağlı gelişebilir.^[23] Hohlfeld ve ark.^[24] yaptıkları çalışmada KABC sonrası kullanılan pirazolinon, ibuprofen, naproksen gibi analjeziklerin de KABG ameliyatı sonrası gelişen ASA direncine katkıda bulunabileceklerini göstermişlerdir. Würtz ve ark.^[25] da yaptıkları çalışmada ASA ile proton pompa inhibitörlerinin bir arada kullanılmasının trombositlerdeki ASA yanıtını azalttığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte sigara kullanımı, diyabet, hiperlipidemi gibi faktörler isoprostan üretimini artırır. İsooprostan ise hem tromboksan sentezini artırarak hem de trombositlerin agonistlere olan yanıtını değiştirerek ASA direncine neden olabilir.^[26]

Golanski ve ark.^[27] yaptıkları çalışmada KABC sonrası ASA kullanan hastaları takip etmişler ve ameliyat sonrası birinci ayda, ameliyat sonrası onuncu günde ASA dirençli olguların bir kısmının tekrar duyarlı hale döndüklerini göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda Golanski ve ark.nın sonuçlarına benzer olarak ASA direnci gelişen hastaların 1. ayda tekrar duyarlı hale geldiğini bulduk. Karotis cerrahisi sonrasında da geçici olarak ASA direnci gelişmesi,^[28] ASA direncinin tüm cerrahi ameliyatlarda sonrasında oluşabileceğini düşünmemize neden olmaktadır. Kardiyopulmoner baypas sonrası ortaya çıkabilen çoklu ilaca dirençli protein 4 sayısındaki artış da bu ASA direncinin bir nedeni olabilir.^[14] Mattiello ve ark.^[29] yaptıkları çalışmada KABG ameliyatı sonrası çoklu ilaca dirençli protein 4 miktarındaki artışın ASA direncine neden olabileceğini göstermiş ve dipridamol ile bu proteini inhibe ettikten

sonra ASA etkisinin daha normale yakın olduğunu öne sürmüşlerdir. Antitrombosit direnci olan hastalarda bir potansiyel alternatif ilaç, fosfodiesteraz 3 inhibitörü olan silastazoldür. Serebrovasküler olay geçiren hastalarda silastazol monoterapisi ile tekrarlayan inmelere belirgin azalma saptanmıştır. Asetil salisilik asit veya klopidogrelle silostazol eklenmesi ile kanama zamanında uzama saptanmamış ve birlikte kullanımın güvenli olduğu bildirilmiştir.^[30]

Çalışmamızın az sayıda hasta ile yapılmış olması ve hastaların randomize seçilmemiş olması bu çalışmanın kısıtlayıcı faktörleriydi.

Sonuç olarak yaptığımız çalışma göstermiştir ki KPB kullanılarak ameliyat edilen hastalarda KPB kullanılmayanlara göre ASA direnci artmış oranlarda görülmektedir. Asetil salisilik asitin direncini göstermekte kullanılan testlerin yeterli standardizasyonunun olmaması ve maliyetlerinin yüksek olması bu fenomenin geri plana atılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle yeni ve daha ucuz tanı yöntemleri geliştirilmelidir. Bu sayede KABG ameliyatı sonrası hastalar ASA direnci yönünden en azından ameliyat sonrası erken dönemde daha sık takip edilebilir. Bununla beraber daha kapsamlı ve randomize çalışmalar yapılarak KPB'nin ASA direncine etkisi tam olarak tespit edilmeli ve buna yönelik olarak gerekirse antikoagülan kullanımı, daha az antienflamatuvar ilaç kullanımı, proton pompa inhibitörlerinin daha az kullanımı ve ameliyat sırası kan kaybının minimize edilmeye çalışılması gibi farklı tedavi yöntemleri geliştirilmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Edmunds LH Jr. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery. In: Baue A, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS, editors. Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. Stanford: Appleton and Lange; 1996. p. 163-5.
2. Favalaro RG. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: a 30-year journey. J Am Coll Cardiol 1998;31:1B-63B.
3. Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T Jr, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:892-7.
4. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör

- K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002;13:37-40.
5. Zimmermann N, Weber AA, Hohlfeld T. Aspirin "resistance". *Herz* 2008;33:270-8. doi: 10.1007/s00059-008-3129-x.
 6. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004;328:477-9.
 7. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, Narin A. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:59-64.
 8. Güray Y, Güray Ü, Korkmaz Ş. Aterosklerotik hastalıklar için bir risk faktörü: aspirin direnci. *MN-Kardiyoloji Dergisi* 2007;14:354-62.
 9. Gasparyan AY. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:109-12.
 10. Çağırıcı G, Özdemir O, Geyik B, Cay S, Öztürk S, Aras D, et al. The prevalence of aspirin resistance in patients with metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2009;37:461-6.
 11. Neubauer H, Kaiser AF, Endres HG, Krüger JC, Engelhardt A, Lask S, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance--the BOChum CLOpidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Med* 2011;9:3. doi: 10.1186/1741-7015-9-3.
 12. Dordoni PL, Frassanito L, Bruno MF, Proietti R, de Cristofaro R, Ciabattini G, et al. In vivo and in vitro effects of different anaesthetics on platelet function. *Br J Haematol* 2004;125:79-82.
 13. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apher Sci* 2003;28:307-17.
 14. Eikelboom JW, Hankey GJ. Overexpression of the multidrug resistance protein-4 transporter in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery a cause of aspirin resistance? *J Am Coll Cardiol* 2011;58:762-4. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.025.
 15. Hyde JA, Chinn JA, Graham TR. Platelets and cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998;13:389-407.
 16. 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.
 17. Sanioglu S, Tetik S, Sokullu O, Deniz H, Aydemir N, Yılmaz M, et al. Aspirin resistance after CABG. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:281-5. doi: 10.1055/s-0029-1185564.
 18. Doutremepuich C, Aguejouf O, Eizayaga FX, Desplat V. Reverse effect of aspirin: is the prothrombotic effect after aspirin discontinuation mediated by cyclooxygenase 2 inhibition? *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007;36:40-4. doi: 10.1159/000112638.
 19. Zimmermann N, Kurt M, Winter J, Gams E, Wenzel F, Weber AA, et al. Aspirin-induced platelet inhibition in patients undergoing cardiac surgery. *Platelets* 2007;18:528-34.
 20. Gluckman TJ, McLean RC, Schulman SP, Kickler TS, Shapiro EP, Conte JV, et al. Effects of aspirin responsiveness and platelet reactivity on early vein graft thrombosis after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1069-77. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.650.
 21. Lim E, Ali Z, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, et al. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ* 2003;327:1309.
 22. Çağırıcı G, Özdemir Ö, Yılmaz S, Ayaz S, Aras D, Balbay Y, ve ark. Safen ven koroner baypas greft tıkanıklığında aspirin direnci. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30:603-9.
 23. Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S. NSAIDs and cardiovascular disease. *Heart* 2008;94:395-7. doi: 10.1136/hrt.2007.136002.
 24. Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber AA, Jessen G, Weber H, Schrör K, et al. Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost* 2008;6:166-73.
 25. Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010 ;96:368-71. doi: 10.1136/hrt.2009.181107.
 26. Patrono C, Falco A, Davì G. Isoprostane formation and inhibition in atherothrombosis. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:198-203.
 27. Golanski J, Chłopicki S, Golanski 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.
 28. 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.
 29. Mattiello T, Guerriero R, Lotti LV, Trifirò E, Felli MP, Barbarulo A, et al. Aspirin extrusion from human platelets through multidrug resistance protein-4-mediated transport: evidence of a reduced drug action in patients after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:752-61. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.049.
 30. Lee JH, Cha JK, Lee SJ, Ha SW, Kwon SU. Addition of cilostazol reduces biological aspirin resistance in aspirin users with ischaemic stroke: a double-blind randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2010;17:434-42. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02837.x.