

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Tirofibanın Ortalama Trombosit Hacmine Etkisi

The Effect of Tirofiban on Average Platelet Volume in Patients with Acute Coronary Syndrome

Öz

Giriş: Kardiyovasküler hastalıklar önde gelen ölüm nedenleri olarak bilinmektedir. Tirofiban GPIIb / IIIa reseptör antagonisti olup , trombosit agregasyonunu etkili bir şekilde inhibe eder. Ortalama Trombosit Hacmi trombosit aktivasyonunu gösteren bir markerdir. Çalışmamızda tirofibanın ortalama trombosit hacmine etkisini değerlendirmeye amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya tedavisine 300 mg aspirin 600 mg klopidogrel verilen grup (n: 20) ve bu ikili antiplatelet tedaviye ek olarak tirofiban eklenen grup (n:56) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: İşlem öncesi ve sonrası ortalama trombosit hacmi karşılaştırıldığında ortalama trombosit hacminin tirofiban verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü izlendi. ($8,31 \pm 1,12$; $7,89 \pm 0,81$ $p < 0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda yoğun trombus yükü olan hastalarda tirofibanın kullanılmasının ortalama trombosit hacmi nin azalması üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are known as leading causes of death. The tirofiban GPIIb / IIIa receptor antagonist effectively inhibits platelet aggregation. Mean Platelet Volume is a marker indicating platelet activation. We aimed to evaluate the effect of tirofiban on the mean platelet volume in our study.

Methods: The patients were divided into two groups: the control group treat with 300 mg aspirin 600 mg clopidogrel (n: 20) and the other group (tirofiban group n: 56) in addition to these two antiplatelet treatments. Hematological parameters of these two groups were evaluated before and after treatment.

Results: When the mean platelet volume was compared before and after the procedure, it was observed that the mean platelet volume decreased statistically in the tirofiban group. ($8,31 \pm 1,12$; $7,89 \pm 0,81$ $p < 0,001$).

Conclusion: in our study has been shown that the use of tirofiban in patients with intense thrombus load a positive effect on the reduction of mean platelet volume.

Giriş

Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar önde gelen ölüm nedenleri olarak görülüyor. Perkütan koroner girişim (PKG) ve stentlerin uygulanması, özellikle akut koroner sendromlu hastalarda, koroner kalp hastalığının tedavisinde ciddi bir gelişme sağlamıştır. İşlemin protrombotik etkisi ve altında yatan hastalığa bağlı olarak, PCI uygu-

Dr. Adil BAYRAMOĞLU

Dr. Osman BEKTAŞ

Ordu University, Faculty of
Medicine, Department of Cardiology

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Ordu University, Faculty of Medicine,
Department of Cardiology, Ordu,
Turkey

Tel/phone: +90 452 595 33 03

E-mail: adilbayramoglu@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Tirofiban, Ortalama
Trombosit Hacmi.

Keywords:

Tirofiban , Mean Platelet
Volume.

Geliş Tarihi - Received
03/06/2017

Kabul Tarihi - Accepted
02/07/2017

lanan hastalar ve stent implantasyonu, stent trombozu geliştirme riski yüksektir. Sonuç olarak, PK sonrası zamanla kademeli olarak konik hale getirilen yoğunlaştırılmış kombine anti-platelet tedavi gereklidir (1,2). Aspirine ilaveten, adenosin difosfat P2Y12 reseptör blokerleri ve trombosit glikoprotein (GP) IIb / IIIa inhibitörleri antiplatelet tedavi olarak kullanılabilir (3).

Tirofiban GPIIb / IIIa reseptör antagonisti olup , trombosit agregasyonunun hızlı ve güçlü bir şekilde inhibe edilmesini sağlar, ancak parenteral ajanlar oldukları için, yüksek tromboz yükü ve tromboz riski olan vakalarda sadece geçici olarak kullanılır.aynı zamanda PKG uygulanan hastalarda kardiyak iskemik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (4).

Ortalama Trombosit Hacmi (OPH) Trombosit aktivasyonunu veya reaktivitesini yansıtan, ölçümü kolay markerdir. Kardiyovasküler hastalıkta OPH önemli bir prediktif ve prognostik göstergedir (5). Büyük trombositler daha yüksek tromboz potansiyeline sahiptir (6). Artan OPH değerleri Miyokard Enfarktüsü (MI) ve inme için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (7,8). Ek olarak artmış OPH nin tekrarlayan iskemi ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Çalışmamızda, GPIIb / IIIa inhibitörü tirofibanın PCI uygulanan ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında trombosit fonksiyonu göstergelerinden biri olan OPH üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya STEMI tanısı ile primer şartlarda koroner anjiyografiye alınan toplam 76 hasta dahil edildi. Çalışma STEMI ile primer şartlarda stent implantasyonu uygulanan ve tedavisine 300 mg aspirin 600 mg klopidogrel verilen grup (n: 20) ve bu ikili antiplatelet tedaviye ek olarak tirofiban eklenen grup (n:56) olmak üzere iki gruba ayrıldı. 75 yaşın üstündeki hastalar , kronik tienopiridin veya asetil salisilik asit kullanıcıları, klopidogrelin PCI öncesinde 600 mg'dan düşük yüklenme uygulananlar, eşzamanlı oral antikoagulan tedavi kullananlar, inme veya geçici iskemik atak öyküsü olanlar , klopidogrel / aspirine tolerans veya alerjisi olan hastalar , bilinen kanama bozuklukları, ve düşük trombosit sayısı olan hastalar (<100 × 10⁹ / l) çalışma dışı bırakıldı. . STEMI tanısı konduğunda ilk tıbbi kontakta tüm hastalara 600 mg klopidogrel ve 300 mg aspirin verildi. Koroner girişimler, koroner anjiyografiden hemen sonra, stent im-

plantasyonu için uygulanabilir önemli koroner darlık ortaya koyuldu ve stent implantasyonu uygulandı. Bir ana koroner ve / veya önemli trombüs yükü toplam trombotik oklüzyon durumunda operatörün kararına göre PCI hastaları için 25 µg / kg tirofiban intravenöz bolus uygulandı. PCI sonrası, tirofiban 24 saat 0.55 µg / kg / dakika'lık bir idame dozu uygulandı. Trombüs yükü göz önüne alınarak tirofiban verilmeyen ikinci grupta elde edildi. PCI sonrası ilk günden itibaren tüm hastalarda 100 mg aspirin 75 mg klopidogrel ile birlikte uygulandı. Her iki gruptan işlem öncesi ve işlemden 24 saat sonra antekubital venden elde kan numuneleri dipotassium EDTA tüplerine alınarak trombosit hacmi ölçümü laboratuvar şartlarında otomatik olarak yapıldı(Beckman-coulter- Co USA). İki grupta yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildi. Çalışma protokolü, bölgesel etik komitesi tarafından onaylanmış ve hastalar katılım için yazılı onay vermişlerdir.

İstatistik

Çalışmada elde edilen veriler SPSS V.22.0 paket programı ile istatistiksel analizleri yapıldı(spss Inc, Chicargo, Illinois, USA). Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma şeklinde hesaplandı. Kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinde verildi. Sürekli değişkenlerin bağımsız gruplar arasında analizi Mann- Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler gruplar arasında ki – kare testi kullanılarak analiz edildi. Gruplardaki tirofiban kullanımı öncesi ve sonrası OPH değeri paired t testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 değeri olması kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya STEMI tanısı ile işleme alınan 56 hastaya stent implantasyonu sonrası ikili antiplatelet tedaviye ek olarak tirofiban verildi. 20 hastaya tirofiban verilmedi. Grupların demografik özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, Diyabetes Mellitus , hipertansiyon , sigara kullanımı, hiperlipidemi de istatistiksel fark izlenmedi.

Grupların işlem öncesi ve sonrası hemogram , trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi karşılaştırıldığında OPH tirofiban verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü izlendi. (8,31±1,12; 7,89±0,81 p<0,001) tirofiban almayan grupta OPH nin istatistiksel olarak düşmediği izlenildi. Her iki grupta hemoglobin ve platelet sayısında anlamlı değişim olmadığı izlendi. (Tablo 2)

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Gurup1	Gurup 2	P değeri
Yaş			
Cinsiyet (%erkek)	45(78,9)	11(57,9)	0.710
DiyabetesMellitus(%)	12(21,4)	8(40)	0.101
Hipertansiyon(%)	30(53,6)	12(60)	0.655
Sigara(%)	17(30,4)	10(50)	0.115
Hiperlipidemi(%)	32(56,1)	12(60)	0.752

Tablo 2. Guruplar arası tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerin değişimi

	Gurup 1			Gurup 2		
	Tirofiban Öncesi	Tirofiban Sonrası	P Değeri	Tirofiban Öncesi	Tirofiban Sonrası	P Değeri
Hemoglobin	14,5±1,75	14,1±0,97	0,071	13,9±1,58	13,7±1,0	0,183
Trombosit	232±54	237±47	0,412	237±54	246±39	0,427
Ortalama Trombosit Hacmi	8,31±1,12	7,89±0,81	<0,001	8,04±0,78	7,90±0,78	0,745

Tartışma

Bu çalışmada ST yükselmeli miyokard infarktüsli hastalarda trombosit aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinen OPV nin tirofiban verilen gurupta verilmeyen guruba göre daha yüksek oranda düşüş geliştiği izlenmiştir.

2014 European Society of Cardiology/European Association for CardioThoracic Surgery (ESC/EACTS) kılavuzları miyokardiyal infarktüs tanısı ile tedavi başlanan hastalarda tirofiban tedavisini tromboz riski fazla olan yüksek riskli hastalarda önermektedir (1). Bir metaanalizde miyokard infarktüsli hastalarda tirofiban kullanımının kısa ve uzun dönem mortalitede plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (10). STEMI li hastalarda stent implantasyonundan 2 saat sonra yapılan değerlendirmesinde sadece prasegürel verilen hastalara göre tirofiban + prasegürel verilen gurupta belirgin şekilde trombosit inhibisyonu olduğu izlenmiştir (11). Peter kupo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tirofiban coroner girişim sonrası tirofiban verilen gurupta verilmeyen guruba göre moleküler düzeyde belirgin şekilde trombosit fonksiyonunun inhibisyonu uğradığı gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda bu parametreleri destekleyecek ve ölçümü çok daha kolay ve ucuz olan OPH tirofiban verilen gurupta verilmeyene göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Trombositlerin aktive olması ile birlikte yüzeylerinde bulunan GpIIb / IIIa reseptörlerinin sayısı ve fonksiyonel özellikleri artış gösterir. Bu durum trombosit hacminde artışa neden olur. OPH ölçümü kolay olan ve trombosit aktivitesini gösteren önemli bir parametredir (12-14). Yüksek hacme sahip trombositlerin daha yüksek tromboz yapabilme yetisine sahip olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte kardiyovasküler hastalarda önemli prognostik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Yüksek OPH miyokardiyal infarktüsli hastalarda tekrarlayan iskemi ve ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir (15-19). Yine derin ven trombozlu pulmoner emboli gelişmiş hastalarda gelişmemiş olanlara göre daha yüksek oranda OPH ya sahip olduğu gösterilmiştir(20). Bu durum göz önünde tutulduğunda OPH nın azalması klinik açıdan önem arzettiği düşünülebilir.

Tirofiban trombosit üzerindeki Gp IIb / IIIa reseptörlerinin aktive olup trombositlerin fibrinojene bağlanmasını engellereyen non-peptid yapılı bir moleküldür (21). Çalışmamızda tirofiban kullanımının bilinen etki mekanizmalarına ek olarak trombosit hacmini azaltığının gösterilmesi klinik açıdan önemli olabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızda yoğun trombüs yükü olan hastalarda GPIIb / IIIa inhibitörü olan tirofibanın kullanılmasının OPH nın azalması üzerine

olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu durum tirofibanın trombosit inhibisyonunda bilinen etki mekanizmalarına ek bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamız vaka-kontrol retrospektif bir çalışmadır. OPH nin ölçümü EDTA tüplerine alınan numunelerde yapıldığından süreye bağımlı olarak trombositler etkilenmiş olabilir. (Hastanemizde ölçüm en geç 1 saat içinde yapılmaktadır). Çalışmamızda trombosit aktivasyonunu daha iyi gösteren yeni markerler çalışılmamıştır.

Sonuç

Çalışmamızda OTH nin tirofiban verilen gurupta belirgin şekilde düştüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte bu düşüşün daha geniş çalışmalarla uzun dönem etkilerinin araştırılmasının kliniğe katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al : ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35, 2541–2619 [PubMed]
2. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA et al : Variability in individual responsiveness to clopidogrel: Clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49, 1505–1516 [PubMed]
3. Aradi D, Tornyos A, Pinter T, Vorobcsuk A, Konyi A, Falukozay J et al : Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: Impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63, 1061–1070 [PubMed]
4. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van 't Hof AW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, et al : Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 31, 35–49 (2010) [PubMed]
5. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13(5–6): 301–6

6. Boos CJ, Balakrishnan B, Lip GY. The effects of coronary artery disease severity on time-dependent changes in platelet activation indices in stored whole blood. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25(2):135–40
7. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338(8780):1409–11.
8. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):148–56
9. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35(3):622–6
10. Ten Berg, J. M., van't Hof, A. W., Dill, T., et al. (2010). Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, 2446–2455
11. Kupo P, Aradi D, Torniyos A, Füzesi MT, Komocsi A. Assessment of platelet function in patients receiving tirofiban early after primary coronary intervention. *Interventional Medicine & Applied Science*, Vol. 2016; 8 : 135–140
12. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 1969;48(6):1083-7.
13. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon GL, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32(5):443- 60.
14. Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(3):672-9
15. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13(5–6): 301–6.
16. Boos CJ, Balakrishnan B, Lip GY. The effects of coronary artery disease severity on time-dependent changes in platelet activation indices in stored whole blood. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25(2):135–40.
17. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338(8780):1409–11.
18. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):148–56.
19. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622–6.
20. Icli A, Aksoy F, Turker Y, Uysal B A, Alpay M F, Dogan A et al : Relationship Between Mean Platelet Volume and Pulmonary Embolism in Patients With Deep Vein Thrombosis. *Heart, Lung and Circulation* 2015 xx, 1–6
21. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004;80:155-164.