



ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsünde Trombosit Fonksiyonlarının Kısa Dönem Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi

The Effect of Platelet Functions on Short-term Mortality and Morbidity in ST Elevation Myocardial Infarction

● Burcu Yağmur, ● Kadir Hakan Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME), tedavi sürecinin hastane öncesine taşınmasına, müdahale sürelerinin kısaltılmasına ve kılavuzlarca önerilen tedavi seçenekleri uygulanmasına rağmen hala ilk sıradaki hastane içi ölüm nedenidir. Çalışmamızda uygulanan reperfüzyon stratejisi, klopidogrel yükleme dozları ve yardımcı tedavinin trombosit agregasyonu üzerine etkisinin mortalite ve morbiditeye olan katkısı araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamıza Nisan 2015-Temmuz 2016 tarihleri arasında STYME tanısı ile kliniğimize yatırılarak tedavi uygulanan 18-80 yaş arası 58 hasta alınmıştır. Anti-trombositler tedavi sonrası 2., 4. ve 24. saat periferik venöz tam kan örnekleri alınarak trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek üzere "multiplate" cihazı ile çalışılmıştır. Hastalar 4. saat kan örneklerinde rezidü trombosit agregasyonu düzeyine göre 2 gruba ayrıldı; buna göre agregasyon düzeyi $\geq 47U$ olanlar grup A ve $< 47U$ olanlar ise grup B olarak adlandırıldı. Klinik sonuçlarına yüksek trombosit reaktivitesinin (HPR) ve kullanılan tedavi stratejisinin katkısı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızın sonucunda 4. saat rezidüel trombosit agregasyonu yüksek olanların (grup A) fibrinolitik tedavi alıp 300 mg klopidogrel yüklemesi yapılan ve ağrının devam etmesi nedeniyle morfin kullanılan hastalar olduğu saptanmıştır ($p=0,003$, $p=0,036$, $p<0,001$). Hastane içi olayların fibrinolitik kullanılanlarda kullanılmayanlara göre 6.637 kat arttığı saptanmıştır [odds oranı (%95 güven aralığı): 6.637 (1.391-31.658), $p=0,018$]. Morfinin tek başına trombosit agregasyonu üzerine etkinliğine bakıldığında 2. ve 4. saatte yüksek rezidüel trombosit agregasyonu ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ve 24. saatte bu etkinin azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,070$). Morfin kullanımı birinci ay morbidite ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,030$) ancak morbidite artışı ile direkt ilişkisi saptanmamıştır. HPR ile klinik sonuçlar açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Sonuç: Mevcut bulgularla medikal reperfüzyon stratejisinin yetersizliği, morfin kullanımı ile klopidogrel etkisinin geciktiği saptanmıştır. Bu gecikme klinik olarak anlamlı olmasa da üç aylık takipte göğüs ağrısı ile hastaneye başvuru ve tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacının belirgin artmasına neden olmuştur. Uzun dönem takip sonuçları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Miyokard enfarktüsü, trombosit fonksiyonları, morfin, prognoz

Abstract

Objective: Despite the transfer of the treatment process to pre-hospital settings, shortening of intervention times, and implementation of recommended treatment options, ST-elevation myocardial infarction (STEMI) remains the leading cause of in-hospital death. In our study, the contribution of the reperfusion strategy, clopidogrel loading doses, and adjunctive therapy on platelet aggregation to mortality and morbidity was investigated.



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Burcu Yağmur, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel/Phone: +90 546 238 72 27 **E-Posta/E-mail:** buruyagmur121@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7120-4698
Geliş Tarihi/Received: 26.06.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.07.2023

©Telif Hakkı 2023 Kardiyovasküler Akademi Derneği, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC BY-NC-ND) 4.0 Uluslararası Lisansı tarafından lisanslanmıştır.

Material and Methods: Between 2015-2016, 58 patients aged 18-80 years with a diagnosis of STEMI were included in the study. Peripheral venous blood samples were collected at 2nd, 4th, and 24th hours after anti-platelet therapy to evaluate platelet functions. Patients were divided into two groups based on residual platelet aggregation levels in the 4th-hour blood samples: those with aggregation level $\geq 47U$ were designated as group A, and those with $< 47U$ were designated as group B.

Results: Our study revealed that patients with high residual platelet aggregation at the 4th hour (group A) received fibrinolytic therapy, underwent a 300 mg clopidogrel loading dose, and used morphine due to persistent pain ($p=0.003$, $p=0.036$, $p<0.001$). It was found that in-hospital events increased 6.637-fold in those who received fibrinolysis compared to those who did not [odds ratio (95% confidence interval): 6,637 (1,391-31,658), $p=0.018$]. When examining the effectiveness of morphine alone on platelet aggregation, it was observed that it was significantly associated with high residual platelet aggregation at 2nd and 4th hours, while this effect decreased at 24th hour ($p<0.001$, $p=0.070$). No significant difference was observed in clinical outcomes related to high platelet reactivity.

Conclusion: Based on the findings, the inadequacy of medical reperfusion strategy and delayed effect of clopidogrel with morphine use were detected. Although this delay did not have clinical significance, it led to a significant increase in hospital admissions with chest pain and the need for repeat revascularization during three-month follow-up. Long-term follow-up results are required.

Keywords: Myocardial infarction, platelet functions, morphine, prognosis

GİRİŞ

ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME), zamanında tanı ve ilk tıbbi müdahalenin yapılmadığı takdirde hastanın hayatını kaybetmesine neden olabilen tıbbi aciller arasında yer almaktadır. Hastane içi mortalite Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ülkelerinin ulusal kayıtlarında %6 ile %14 arasında değişmektedir (1).

Pek çok güncel çalışma, reperfüzyon tedavileri, özellikle perkütan koroner girişimin (PKG), gelişen anti-trombotik tedavilerin ve ikincil korunmaya paralel olarak STYME sonrası akut ve uzun dönemde mortalitede azalmanın önemini vurgulamaktadır (2,3). Ancak tüm yeni tedavi rejimlerine rağmen hastaların yaklaşık %12'si 6 aylık süre içerisinde ölmektedir (4).

STYME temelinde yatan patofizyoloji trombozdu, tedavide ana hedef trombositlerin efektif olarak agregasyonunu inhibe etmektir. PKG yapılan hastalar araştırıldığında ise stent trombozu (ST) da dahil olmak üzere iskemik olayların tedavi sonrası yüksek trombosit reaktivitesi (HPR) ve klopidogrel yanıtızlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6).

Çalışmamızda devam eden yüksek mortalite oranları nedeniyle STYME hastalarında, anti-agregan tedavi sonrası periferik kan örneklerinde trombosit reaktivitesini (PR) saptamak ve erken dönemde (3 aylık) mortalite ve morbidite üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız, STYME ile başvuran hastaların prospektif, gözlemsel ve tek merkezli çalışmasıdır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı sonrası (karar no: 14-4.2/9, tarih: 25.06.2014) 10 Nisan 2015-15 Temmuz 2016 tarihleri arasında STYME tanısı ile yatırılan, 18-80 yaş arası, klopidogrel tedavisi başlanan ve yazılı onamı alınan hastalar alınmıştır. Onam vermeyenlere ek olarak

rıza gösteremeyecek durumda olanlar, birincil tedavi sonrası intravenöz (IV) anti-trombositler tedavi alanlar, takip sırasında anti-agregan tedavisini değiştirenler, trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar (anti-agregan, anti-koagülan, non-steroid anti-enflamatuvar vb.) kullananlar veya eşlik eden trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek hastalığı olanlar (ağır karaciğer-böbrek yetmezliği, kanama diyatezi, malignite vb.) ve takip dışı bırakılanlar çalışmadan dışlanmışlardır.

Tüm tedavi kararları, hastaların klinik ortamlarına ve katılan hekimlerin kararlarına göre verildi ve tedavi dozlarına etki (müdahale) edilmedi. Kılavuz önerilerindeki gibi reperfüzyon stratejisine göre (asetil salisilik asit 300 mg ve klopidogrel fibrinolitik alanlarda 300 mg, primer PKG yapılanlarda 600 mg) (7) anti-trombositler yükleme dozları sonrası 2., 4. ve 24. saat periferik venöz kan örnekleri 3 mL'lik hirudinli (recombinant hirudin 3.0 mL; Roche Verum Diagnostica, Munich, Germany) tüplere alındı. Oda havasında 0,5-3 saat aralığında kalabilen örnekler 1. saatinde "multiplate" cihazında (Multiplate® analysis, version 1.0) trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi için çalışıldı (8). Trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile empedans değişikliği ölçülmesine dayanan bu yöntemde direnç değişikliği zamana karşı "arbitrary" agregasyon ünitesi (AU) olarak hesaplandı. Eğri altında kalan alan (AUC) (zamana karşı agregasyon eğrisi) agregasyon seviyesinin belirlenmesi için kullanıldı ve birimler ile gösterildi (U; 1U=10AU). Çıkan sonuçlar iki belirlenen AUC değerinin ortalamasını ifade etmekteydi (9).

Hastalar randomize çalışmalar ile ST riskini arttırdığı bilinen ve HPR göstergesi olan trombosit agregasyon ünitesi $\geq 47U$ (grup A) ve $< 47U$ (grup B) olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi (10). Hastaların demografik ve tıbbi öykü verileri, tanı ve girişimsel işlemler sonrası verilen ilaçları içeren hastane içi klinik seyri, kısa süreli (30. ve 90. gün) ileriye dönük (prospektif) olarak morbidite ve mortalite sonuçları kaydedildi. Çalışmada, birincil sonlanım noktası; hastane içi majör advers

olaylar, indeks girişimden sonra kardiyak ölüm, iskemik inme, reinfarktüs, ST ve erken cerrahi gibi koroner revaskülarizasyonun bir bileşimi olarak tanımlandı. Klinik sonlanım noktası ise takipte gelişen morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesiydi [1. ay (göğüs ağrısı, akut koroner sendrom (AKS), tekrarlayan hastane yatışı, tedavi gerektiren aritmi, inme) ve 3. ay (AKS, hastane yatışı)].

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t-testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test kullanıldı. Hastane içi olay, 1. ay morbidite ve 3. ay morbidite görülme durumları üzerine etki eden faktörlerin birlikte incelenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ardışık 70 hasta alınmıştır. Hastaların 3'üne birincil PKG sonrasında IV tirofiban infüzyonu başlanması, 3'üne PKG sonrası heparinin infüzyonu verilmesi, 4'ünde klopidogrel tedavisinin diğer oral anti-trombosit ajanlarla değiştirilmesi, bir hastada prosedürel hata ve takipte ulaşılamayan bir hastanın çalışmadan çıkarılması sonrası 58 hasta değerlendirmeye alınıp takipleri yapılmıştır. Hastaların genel klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre, hastaların ortalama yaşı $58,07 \pm 11,39$ (en az 37, en yüksek 80) yıl ve %77,6'sı ($n=45$) erkek idi. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) (kg/m^2) 16,6 ile $44,1 \text{ kg}/\text{m}^2$ arasında değişmekte olup ortalama $27,85 \pm 5,32 \text{ kg}/\text{m}^2$ 'dir. Kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde ilk sırada sigara (%76,4), ikinci sırada ise aile öyküsü (%36,7) yer almaktadır.

Hastalar 4. saatte rezidüel trombosit AU'ya göre grup A ($n=28$, $\geq 47U$) ve grup B ($n=30$, $< 47U$) olarak sınıflandırılmıştır. Her iki grubun laboratuvar testleri (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile lipit profili) ve ekokardiyografik sol ventrikül ekeksiyon fraksiyonu (SolVEF) ortalamaları benzer olup (SolVEF, grup A'da $44,32 \pm 6,72$, grup B'de $47,30 \pm 7,89$) anlamlı fark saptanmamıştır. HPR gösteren grubun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaş ortalamasının daha yüksek, kadın cinsiyet ağırlıklı, geç başvuru yapanlar olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 2).

Anti-agregan yükleme dozları ve reperfüzyon tedavisinin trombosit agregasyonu üzerine etkisi Tablo 3'te özetlenmiştir. Klopidogrel 300 mg yükleme dozu verilenlerde, 600 mg yüklenme dozuna göre ($p=0,036$) ve fibrinolitik tedavi verilenlerde birincil PKG yapılanlara oranla PR'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Ayrıca morfin kullanımında PR'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmesine neden olduğu anlaşılmaktadır ($p < 0,001$).

Morfin kullanılan hastaların kullanılmayanlara oranla 2. ve 4. saat trombosit agregasyonu $\geq 47U$ olma oranı anlamlı düzeyde yüksek olup, HPR neden olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 4). Tedavide morfin kullanılan hastaların 4. saat trombosit agregasyon ünitesinin morfin kullanılmayan hastalardan ortalama $31,57 \pm 5,80$ birim yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Aynı hastalarda 24. saat trombosit agregasyonu morfin kullanılmayanların oranına benzer düzeye inmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Prognoz ve Klinik Sonlanım

Her iki grubun hastane içi ve 6 aylık tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin değerlendirildiği The Thrombolysis in Myocardial Infarction (11) ve Global Registry of Acute Coronary Events (12) skorlarına bakıldığında hastane içi olaylar açısından düşük-orta risk grubunda oldukları saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan 2'si hastane içi ilk 24 saatte kardiyojenik şok nedeniyle kaybedildi. Kalan 56 hastanın 3 aylık takipleri yapıldı ve bir hastada 1. ayında tedavi uyumsuzluğu nedeniyle AKS geliştiği, 1 hastanın ise 3. ayında kardiyak dışı nedenlerle (pnömoni) öldüğü öğrenildi.

Hastane içi olay 21 hastada izlendi. En sık aritmi gözlenmiş olup revaskülarizasyon öncesi 1 hastada total atrio-ventriküler

Tablo 1. Hastaların genel klinik özellikleri

Erkek; n (%)*	45 (%77,6)
Yaş (yıl)	$58,07 \pm 11,39$
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	$27,85 \pm 5,32$
Diabetes mellitus*	12 (%20)
Hipertansiyon*	21 (%35)
Sigara*	46 (%76,4)
Hiperlipidemi *	7 (%11,7)
Alie öyküsü*	22 (%36,7)
Koroner arter hastalığı*	2 (%3,3)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı*	1 (%1,7)
Kronik böbrek yetmezliği (GFR > 35)*	2 (%3,3)
Koroner arter bypass greftleme*	0
Periferik arter hastalığı*	0
*%, diğer veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı	

blok, 2 hastada süresiz ventriküler taşikardi (VT), 3 hastada defibrilasyon gerektiren VT ve 1 hastada hızlı ventrikül yanıtli atrial fibrilasyon izlendi. İki hastada PKG sonrası dinamik elektrokardiyografi değişikliği ve göğüs ağrısı gelişti. Altı hasta erken cerrahi kararı ile kalp damar cerrahisine transfer edildi ve bypass uygulandı. İki hastada akut böbrek yetmezliği gelişti ve opak nefropatisi sonrası bir hasta kronik böbrek yetmezliği tanısı aldı. Majör kanama izlenmedi. Hastane içi olayların morfin kullanımı ve trombosit agregasyon ünitesine göre dağılımında istatistiksel olarak değerlendirilebilecek kadar olay

gözlenmediğinden birleşik sonuçlarımlar olarak gruplar arasında istatistiksel analizi uygulandı. Ve sonuç olarak daha yaşlı hastalarda hastane içi olay gelişme sıklığının arttığı (p=0,063), başvuru laboratuvar değerleri üre artışının hastane içi olay gelişim riskini istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı saptandı (p=0,010).

Fibrinolitik ile tedavi edilen 20 hastanın sadece 9'unda reperfüzyon gelişti. Bu 20 hasta değerlendirildiğinde hastane içi olay görülme oranının, fibrinolitik tedavi almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici

Tablo 2. Dördüncü saat trombosit agregasyon ünitesine göre gruplar arasındaki demografik ve klinik değişkenlerin değerlendirilmesi

Ort. ± SS	Grup A (≥47U) (n=28)		Grup B (<47U) (n=30)	p-değeri
	Ort ± SS			
Yaş (yıl)	60,00±11,08		56,27±11,58	0,215 ^a
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27,40±5,73		28,26±4,98	0,542 ^a
Kalp hızı atım/dk	79,32±19,89		79,53±19,13	0,967 ^a
Sistolik kan basıncı mmHg	121,54±28,04		131,50±24,01	0,151 ^a
Diyastolik kan basıncı mmHg	73,57±17,31		83,37±17,86	0,039 ^{a*}
Cinsiyet, n (%)	Erkek	19 (42,2)	26 (57,8)	0,086 ^b
	Kadın	9 (69,2)	4 (30,8)	
Başvuru sırasında ağrı süresi, n (%)	<1 saat	4 (26,7)	11 (73,3)	0,127 ^b
	1-3 saat	8 (50)	8 (50)	
	>3 saat	16 (59,3)	11 (40,7)	
Killip, n (%)	<2	22 (43,1)	29 (56,9)	0,048 ^{c*}
	≥2	6 (85,7)	1 (14,3)	

^aBağımsız gruplar t-test, ^bPearson ki-kare test, ^cFisher's exact test, *p<0,05, **p<0,01, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 3. Anti-agregan yükleme dozları ve reperfüzyon tedavisinin trombosit agregasyonu üzerine etkisi

n (%)	Grup A (≥47U) (n=28)	Grup B (<47U) (n=30)	p-değeri	
Morfin	22 (78,6)	6 (21,4)	<0,001 ^{b**}	
Klopidogrel	300 mg	15 (65,2)	8 (34,8)	0,036 ^{b*}
	600 mg	13 (37,1)	22 (62,9)	
Fibrinolitik	15 (75)	5 (25)	0,003 ^{b**}	
Birincil PKG	13 (35,1)	24 (64,9)	0,008 ^{b*}	

PKG: Perkütan koroner girişim, *p<0,05, **p<0,01, ^bPearson ki-kare test

Tablo 4. Tedavide morfin kullanımının trombosit agregasyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi

n (%)		Tedavide morfin kullanımı olan	Tedavide morfin kullanımı olmayan	p-değeri
Trombosit agregasyonu (2. saat), n (%)	<47U	17 (56,7)	3 (10,7)	<0,001 ^{b**}
	≥47U	13 (43,3)	25 (89,3)	
Trombosit agregasyonu (4. saat), n (%)	<47U	24 (80,0)	6 (21,4)	<0,001 ^{b**}
	≥47U	6 (20,0)	22 (78,6)	
Trombosit agregasyonu (24. saat), n (%)	<47U	28 (93,3)	20 (74,1)	0,070 ^c
	≥47U	2 (6,7)	7 (25,9)	

^bPearson ki-kare test, ^cFisher's exact test, **p<0,01

düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır [(p=0,055) 6.637 kat artış (odds oranı (OR) (%95 güven aralığı (GA)): 6.637 (1.391, 31.658), p=0,018].

Hastane içi olay görülme durumuna etki eden faktörlerin birlikte incelenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Analizde bağımlı değişken hastane içi olay görülme durumu iken, bağımsız değişkenleri tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı ya da anlamlılığa yakın etkileri olduğu gözlenen (p<0,200) değişkenler oluşturmuştur. Bu değişkenler yaş, VKİ, Killip sınıfı, üre, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, klopidogrel kullanımı, fibrinolitik kullanımı, primer PKG ve kronik böbrek yetmezliği varlığıdır. Geriye doğru (backward) eleme metodu kullanılmıştır. Analizin altıncı basamağında elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (χ^2 : 26.647, p<0,001). Modelin duyarlılık düzeyinin %66,7, özgüllük düzeyinin %94,3, doğruluk düzeyinin ise %83,6 olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Trombosit AU ve reperfüzyon şekline göre değerlendirildiğinde 1. ayda morbidite görülme oranlarının istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 6). Klopidogrelin 300 mg verildiği hastalarda birinci ayda morbidite görülme riskinin klopidogrelin 600 mg verildiği hastaların 6,030 katı olduğu saptanmıştır [OR (%95 GA): 6,030 (1,006-36,160), p=0,049]. Morfin kullanılan hastalarda ise birinci ayda morbidite görülme oranının morfin kullanılmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,030).

Üçüncü ayda morbidite gözlenen ve gözlenmeyen hastaların değerlendirilmesinde; 7 kardiyovasküler nedeni hastaneye başvurusu izlenmiştir, 5 karasız anjina nedeniyle, 1 çoğul-damar lezyonu olup sorumlu damar dışındaki lezyona müdahale için hastaneye tekrarlayan yatış izlendi. Bir hastada göğüs ağrısı şikayetinin devam ettiği önerilen koroner bypass ameliyatı tedavisini kabul etmediği öğrenildi. Sadece bir hastada medikal tedaviye rağmen şikayetlerinin devam etmesi üzerine üçüncü ay koroner anjiyografi uygulandı ve ST saptandı. Üçüncü ayda morbidite gözlenen ve gözlenmeyen olgular arasında demografik, klinik özellikler ve laboratuvar değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Morfin kullanımına ve trombosit AU göre üçüncü ayda morbidite gözlenmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

TARTIŞMA

STYME hastalarında trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmamızın çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktaydı. Fakat HPR gösteren grubun yaş ortalamasının daha yüksek, kadın cinsiyet ağırlıklı ve geç başvuru yapanlar olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca bu grubun daha az klopidogrel kullanılıp fibrinolitik alanlar ve ağrı kontrolü için morfin kullanılan hastalar olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 5. Regresyon modeline ilişkin bilgiler

	β -değeri	p-değeri	OR	OR için %95 güven aralığı	
				Alt limit	Üst limit
VKİ	-0,127	0,128	0,880	0,747	1,037
Killip (≥ 2)	2,353	0,124	10,521	0,525	210,751
Fibrinolitik	1,893	0,018*	6,637	1,391	31,658

*p<0,05, OR: Odds değeri, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 6. Trombosit agregasyon ünitesine ve reperfüzyon şekline göre 1. ve 3. ay morbidite değerlendirilmesi

		1. ay morbidite (+) n (%)	3. ay morbidite (+) n (%)	p-değeri	
Morfin kullanımı olmayan		3 (10,3)	5 (19,2)	0,030 ^{b,*}	0,250 ^c
Klopidogrel	300	7 (33,3)	4 (20)	0,177 ^c	0,405 ^c
	600	5 (14,7)	5 (14,7)		
Trombolitik kullanılan		5 (27,8)	3 (16,7)	0,499 ^c	0,678 ^c
Primer PKG yapılan		6 (16,7)	4 (11,8)	0,303 ^c	0,691 ^c
Trombosit agregasyonu (2. saat)	<47U	3 (15)	1 (5,6)	0,502 ^c	0,401 ^c
	$\geq 47U$	9 (25,7)	6 (17,1)		
Trombosit agregasyonu (4. saat)	<47U	5 (16,7)	3 (10,7)	0,311 ^b	0,694 ^c
	$\geq 47U$	7 (28)	4 (16)		
Trombosit agregasyonu (24. saat)	<47U	9 (18,8)	5 (10,9)	0,168 ^c	0,227 ^c
	$\geq 47U$	3 (42,9)	2 (28,6)		

^bPearson ki-kare test, ^cFisher's exact test, *p<0,05

Prognozları değerlendirildiğinde başlangıçta düşük orta riskli olan hastaların, hastane içi olay gelişme sıklığı %36'dır. Hastane içi olay daha yaşlı, başlangıç laboratuvar değerlerinden üre artışı olan, VKİ yüksek, Killip >2 ve fibrinolitik verilen hastalarda daha fazla görülürken, en sık görülen olay aritmidir. Birinci ayda morbidite görülme oranları trombosit AU ve reperfüzyon şekline göre gruplar arasında değişiklik ve artış göstermemektedir. Fakat morfin tedavisi alanlarda birinci ayda morbiditede istatistiksel olarak artmış olması dikkat çekicidir.

Çalışmamızda hastaların %29,3'ünün 50 yaş altında olduğu saptandı. Tokgözoğlu ve ark. (13) sonuçlarını EUROASPIRE-III ile karşılaştırdıkları bir çalışmada 50 yaş altında olan hasta oranı %20 saptanmıştır. Gerek çalışmamızda gerekse Tokgözoğlu ve ark. (13) yaptığı çalışma sonuçları değerlendirildiğinde; Avrupa ile en önemli farklardan biri olarak Türk hastaların daha genç olduğunun saptanmasıdır.

Hastaların ağrı başlangıcından anti-trombosit ajan yükleme zamanına kadar geçen süre, 2. saat PR için bağımsız öngördürücüdür. Xanthopoulos ve ark. (14) 207 birincil PKG yapılan STYME hastasına yaptıkları çalışmada yüklenen anti-trombosit ajandan bağımsız olarak her 1 saatlik gecikmenin PR'de %7 düşüşe neden olduğunu ($p=0,001$) göstermiştir. Alınan bütün önlemlere rağmen hastalar çalışmamızda gösterildiği gibi yaklaşık %50 oranında (ağrı başlangıcından sonra başvuru süresi >3 saat) geç başvurma eğilimindedir.

Çalışmamızın hastane içi olaylar için yapılan regresyon analizinde fibrinolitik kullanımının hastane içi olay görülme riskini 6,6 kat arttırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar uygun hastalarda öncelikli mekanik revaskülarizasyonun önemini bir kez daha vurgulamıştır. Fibrinolitik tedavi olan hastalarda trombosit agregasyon değerlerinde artışın 24. saatte de istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p=0,055$), 300 mg yükleme dozu alan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da devam ettiği görülmektedir ($p=0,07$) Elde edilen sonuçlar bu tedavi yöntemleri ile yeterli trombosit inhibisyonunun yapılamadığını göstermekte ve birincil PKG üstünlüğünü destekler niteliktedir.

İlaç salınımlı stent sonrası tromboz riskinin, klopidogrelle bağlı PR ile ilişkisinin multiple elektrot trombosit agregometri yöntemiyle değerlendirildiği ilk prospektif çalışmada; KAH tanısı olup PKG ile ilaç salınımlı stent takılması planlanan 1.608 hastaya, PKG öncesi 600 mg klopidogrel yüklenip, 30 gün içinde ST riski değerlendirilmiştir. Klopidogrelle düşük yanıtlı hastalarda ST riski anlamlı olarak artmış ($p<0,0001$), mortalite %1,2 oranında, normal yanıtlılarda %0,4 olup ($p=0,07$), birleşik sonlanıma bakıldığında düşük yanıtlı hastalarda oranın istatistiksel olarak anlamlı arttığı görülmektedir ($p=0,001$) (15). ST ve kanamayla ilgili sınır (cut-off) değerlerin saptanabilmesi için alt-grup analizi yapılmış ST riski taşıyan klopidogrelle düşük

yanıtın sınır değerinin 47U ve üstü olduğu [$n=428$ (%17) >468 AU=47U] gösterilmiştir. Kanama açısından istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmazken, advers olay riskinin normal yanıt aralığında olanlarda anlamlı daha düşük olduğu vurgulanmıştır ($p<0,003$) (10). Çalışmamızda da 47U sınır değer olarak alınıp hastalar 4. saat trombosit agregasyonuna göre iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Sayı ve takip süresinin yetersizliğine rağmen advers olay sıklığının normal yanıtlılarda (47U altında) azaldığı saptanmıştır.

Belirlenen referans değerleri ile trombosit agregasyonunun hirudini tam kandan "multiplate" cihazı kullanılarak elde edildiği diğer bir çalışmada, 121 sağlıklı gönüllüden alınan kanlarda yaş cinsiyet ve trombosit sayısı ile agregasyon arasındaki ilişki incelenmiştir. Yaş ile agregasyon arasında ilişki saptanmazken, kadınlarda agregasyonun arttığı ($p<0,0003$) ayrıca trombosit sayısı ve agregasyon arasında pozitif olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda da benzer olarak trombosit agregasyonu 47U üzerinde olma oranının kadınlarda, ileri yaşta, geç başvuranlarda, tedavide morfin kullanılanlarda ve Killip >2 olanlarda belirgin fazla ayrıca trombosit sayı artışı ile agregasyonun anlamlı arttığı saptanmıştır.

Morfinin klopidogrelin etkinliğini, konsantrasyonunu azalttığına dair yapılan plasebo kontrollü farmakokinetik ve farmakodinami çalışmasında 24 sağlıklı gönüllüye 600 mg klopidogrel yüklenmesi sonrası morfin enjeksiyonu ile klopidogrelin aktif metabolitine dönüşmesinin geciktiği (Tmaks: 105 vs. 83 min, $p<0,025$) ve trombositler üzerine etkinliğinin %34 azalarak rezidüel trombosit agregasyonunun 1-4 saat aralığında yüksek kaldığı gösterilmiştir ($p<0,005$) (17). Çalışmamızda da benzer şekilde morfin alan hastalarda rezidüel trombosit agregasyonu 2. ve 4. saatte anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda 24. saat rezidüel trombosit agregasyonunun morfin verilen veya verilmeyenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmaksızın düşük olmasıdır. Bu sonuç morfinin etki süresinin geçmesi sonrası etkinliğinin azaldığı ve ilaç-ilaç etkileşimi olabileceğini düşündüren bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Morfinin klopidogrelin etkisini geciktirdiği çalışmalarla gösterilmiş fakat ön ilaç olması, etki süresinin uzun olması ve direnç gelişebilmesi gibi kısıtlılıklarının olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle kısa ve hızlı etkili diğer anti-trombositler tedaviler üzerine morfinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda birincil PKG uygulanan STYME hastalarında prasugrel ve ticagrelorun etkisi değerlendirilmiştir. Sonuç olarak morfin kullanımı bağımsız prediktör olup morfin bu ajanların aktivitelerinin gecikmesi ile ilişkili bulunmuştur (18,19).

Birincil PKG yapılan STYME hastalarında morfin etkisinin ve güvenilirliğinin 1 yıllık izlem sonuçlarının yayınlandığı diğer bir çalışmada morfin alan hastalar ile almayanlar arasında majör kardiyovasküler olaylar açısından anlamlı fark saptanmamıştır

(sırasıyla %26,2, %22; p=0,89) (20). Bizim çalışmamızda ise birinci ayda morbidite ile morfin kullanımı anlamlı ilişkili (p=0,030) fakat regresyon analizi ile morbiditeyi arttırdığı saptanmamıştır. Üç aylık takip verilerine bakıldığında yetersiz trombosit inhibisyonu ile göğüs ağrısı ile tekrarlayan başvuru, hastane yatışı ve tekrarlayan revaskülarizasyon oranlarının arttığı saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilememesi örneklem sayısının azlığına bağlı olarak düşünülmüştür. Hastalarda hastaneye yatış oranlarının diğer çalışmalara göre arttığı, özellikle rezidü trombosit agregasyonunun 47U üzerinde olanlarda sayıca artmış olması uzun dönem takip sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel kısıtlılığı hasta sayısının az olması olup grup A'da olay sayısı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel farka ulaşamamıştır. İkinci önemli kısıtlılık, trombosit fonksiyon testi olarak kullanılan "multiplate" cihazında gelişen arıza nedeniyle 7 ay (Ekim 2015-Nisan 2016) hasta alımı yapılamamasıdır. Bu nedenle çalışma planlanan süreden fazla uzun sürmüştür. Üçüncü kısıtlılık ise hastaların başvuru sırasında anti-trombosit ajan yüklenmesi öncesi trombosit fonksiyonları değerlendirilmemiştir. Bu nedenle hiç anti-agregan kullanmayan ve daha önce stent öyküsü olmayan hastalar alınmıştır. Dördüncü hastaların farklı şehir ve hastane takipleri nedeniyle izlemdeki laboratuvar değerleri elde edilememiştir. Diğer bir kısıtlılık genetik analiz yapılarak klopidogrel direnci araştırılmamış olmasıdır. Bu nedenle çalışmalarda vurgulandığı gibi ilk ölçüm sonrasında %10 düşüş izlenmeyen hastalar dirençli kabul edilip çalışmaya alınmamıştır. Son olarak takip sürelerinin kısa olması nedeniyle klinik sonuçlarıyla ilgili istatistik olarak anlamlı veri elde edilememiştir.

SONUÇ

Yüksek trombosit reaktivitesi saptanan, fibrinolitik kullanımı, düşük doz klopidogrel ve ağrı kontrolü için morfin kullanılan hastalarda hastane içi olay gelişimi anlamlı olarak artmıştır. Takipte ise morfin kullanımının 1. ayda morbidite artışına neden olduğu anlaşılırken reperfüzyon stratejisine göre fark izlenmedi. Ayrıca hastalarda ileri yaş, kadın cinsiyet ve geç başvurunun bağımsız olarak yüksek PR ile ilişkili olduğu saptandı. Bu hasta grubunda farkındalığı arttırmanın, tedavi stratejisi seçiminde öncelikli perkütan girişim ve ağrı kontrolü için lezyona mekanik müdahalenin gerekliliğinin vurgulanması önermektedir.

* Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (karar no: 14-4.2/9, tarih: 25.06.2014).

Hasta Onayı: Hasta onamı alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: K.H.K., Dizayn: B.Y., K.H.K., Veri Toplama veya İşleme: B.Y., Analiz veya Yorumlama: B.Y., K.H.K., Literatür Arama: B.Y., Yazan: B.Y.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, Bilimsel Araştırma Projesi (proje no: 2014-Tıp-065, tarih: 05.12.2014).

KAYNAKLAR

1. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004;25(12):1077-1082.
2. Kainth A, Hewitt A, Sowden A, Duffy S, Pattenden J, Lewin R, et al. Systematic review of interventions to reduce delay in patients with suspected heart attack. *Emerg Med J* 2004;21(4):506-508.
3. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335(1):191-203.
4. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65(12 Pt 2):S140-S146.
5. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109(25):3171-3175.
6. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1742-1750.
7. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376(9748):1233-1243.
8. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol* 2009;103(3 Suppl):20A-26A.
9. Tóth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2006;96(6):781-788.
10. Sibbing D, Steinhilbl SR, Schulz S, Schömig A, Kastrati A. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(4):317-318.

11. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291(22):2727-2733.
12. Wong CK, White HD. Value of community-derived risk models for stratifying patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2005;26(9):851-852.
13. Tokgözoğlu L, Kaya EB, Erol C, Ergene O; EUROASPIRE III Turkey Study Group. EUROASPIRE III: Türkiye ile Avrupa'nın karşılaştırılması. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010;38(3):164-172.
14. Xanthopoulou I, Davlouros P, Tsigkas G, Koutsogiannis N, Patsilinakos S, Deftereos S, et al. Factors Affecting Platelet Reactivity 2 Hours After P2Y₁₂ Receptor Antagonist Loading in Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction - Impact of Pain-to-Loading Time. *Circ J* 2016;80(2):442-449.
15. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(10):849-856.
16. Rubak P, Villadsen K, Hvas AM. Reference intervals for platelet aggregation assessed by multiple electrode platelet aggregometry. *Thromb Res* 2012;130(3):420-423.
17. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):630-635.
18. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, Migliorini A, Marcucci R, Comito V, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(15):1601-1606.
19. Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, Schwameis M, Derhaschnig U, Lang IM, et al. Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clin Res Cardiol* 2016;105(4):349-355.
20. Bonin M, Mewton N, Roubille F, Morel O, Cayla G, Angoulvant D, et al. Effect and Safety of Morphine Use in Acute Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2018;7(4):e006833.