

# Koroner Arter Cerrahisi Öncesinde Clopidogrel Kullanımı Kanama Miktarı ve Kan Kullanımını Artırmıyor

Dr. Hasan KARABULUT, Dr. Fevzi TORAMAN\*, Dr. Serdar EVRENKAYA, Dr. Murat YÜCE\*\*, Dr. Sümer TARCAN, Doç. Dr. Cem ALHAN

Acıbadem Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi\*, Anesteziyoloji \*\*ve Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

## ÖZET

Trombosit fonksiyon bozukluğu koroner arter cerrahisi sonrası görülen kanama komplikasyonunun en sık nedenlerindedir. Bu çalışmanın amacı, trombosit agregasyonunun spesifik ve güçlü irreversible inhibitörü olan clopidogrelin koroner baypas sonrası gerek kanama, gerekse kan ve kan ürünlerinin kullanımı üzerine olan etkisini araştırmaktır. İzole koroner arter cerrahisi uygulanan aridışık 1628 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 48'i ameliyat öncesinde clopidogrel kullanırken 1580 hasta clopidogrel kullanmıyordu. Operasyonların tümü aynı cerrahi ve anestezi ekibi tarafından yapıldı. Hastaların demografik verileri ile beraber protrombin zamanı, APTT, trombosit sayısı, distal anastomoz sayısı, baypas zamanı, kros klemp zamanı, kanama miktarı, kanama revizyonu oranı, homolog kan kullanımı ve taze donmuş plazma kullanımı karşılaştırıldı. Clopidogrel ve kontrol grubunda sırasıyla; protrombin zamanı  $12.6 \pm 1.6$ ;  $11.5 \pm 1.7$  sn ( $p = 0.013$ ), APTT  $32.6 \pm 4.5$ ;  $31.4 \pm 4.5$  sn, trombosit sayısı  $275.000 \pm 98.000$ ;  $280.000 \pm 72.000$  /dL, distal anastomoz sayısı  $2.6 \pm 1.1$ ;  $2.8 \pm 1.1$ , baypas zamanı  $55 \pm 26$ ;  $63 \pm 25$  dk, postoperatif kanama miktarı  $719 \pm 265$ ;  $612 \pm 350$  ml, kanama revizyonu %0; %1; homolog kan kullanımı  $0.5 \pm 0.9$ ;  $0.4 \pm 0.9$  U/hasta, taze donmuş plazma kullanımı  $1.1 \pm 1.2$ ;  $0.9 \pm 1.1$  U/hasta, yoğun bakımda kalış süresi  $20.1 \pm 2.9$ ;  $21.9 \pm 13.5$  saat, hastanede kalış süresi ise  $5.5 \pm 1.7$ ;  $5.4 \pm 2.1$  gün olarak saptandı.

Bu bulgulara dayanarak clopidogrel kullanımının koroner arter cerrahisi sonrası kanama miktarı, homolog kan ve kan ürünleri kullanımını ve kanama revizyon oranını etkilemediği söylenebilir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 681-684*

**Anahtar kelimeler:** koroner arter cerrahisi, clopidogrel, kanama, kanama revizyonu.

Trombosit agregasyonunun spesifik ve potent irreversible inhibitörü olan clopidogrel son birkaç yıldır kardiyologlar tarafından sıkça kullanılmaktadır. Yi-ne günümüz koşullarında bu ve benzeri ilaçların ameliyattan önce kesilmesi her zaman mümkün ol-

mamaktadır ve bu durum cerrahi kanama komplikasyonları açısından huzursuz etmektedir. Koroner arter cerrahisine bağlı kanama revizyonu birinci operasyonda %2.1, ikinci operasyonda %3.1 olup kanama revizyonu beraberinde kan ve kan ürünlerinin kullanımını getirmekte bu da bir zincirleme reaksiyon olarak buna bağlı komplikasyonları doğurmaktadır (1). Koroner baypas sonrası kanama birçok nedene bağlıdır. İleri yaş, baypas zamanı, distal anastomoz sayısı bilinen risk faktörlerinden bazılarıdır (2). Cerrahi kanama kontrolünün iyi yapılmaması, koagülasyon bozuklukları ve trombosit fonksiyon bozuklukları diğer nedenler olarak sayılabilir (3). Trombosit fonksiyonlarını etkileyen antiagregan ilaçların koroner arter cerrahisi sonrası kanamayı artırıp artırmadığı özellikle aspirin ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen henüz tartışmalıdır (4-6). Koroner arter hastalıklarında thienopyridinlerin özellikle clopidogrel, ticlopidin ve glycoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı son yıllarda artış göstermiştir. Bu ilaçların trombosit fonksiyonları üzerine olan etkileri aspirinden ve birbirlerinden de farklıdır (7-9). Biz bu çalışmamızda clopidogrelin koroner baypas cerrahisi sonrası kanama miktarı, homolog kan ve kan ürünlerinin kullanımını artırıp artırmadığını araştırdık.

## MATERYEL ve METOD

1999-2002 tarihleri arasında hastanemiz kalp ve damar cerrahisi departmanında izole koroner baypas cerrahisi uygulanan 1628 hasta çalışmaya alındı. Bu olguların 48'i ameliyattan önce en az 2 gün süre ile 75 mg/gün clopidogrel kullanırken 1580 hasta bu ilacı kullanmamaktaydı. İla-ve prosedür gerektiren olgular çalışma dışı tutuldu. Operasyonların tümü aynı cerrahi ve anestezi ekibi tarafından yapıldı. Hastaların preoperatif (yaş, cins, vücut kitle indeksi, diabetes mellitus, renal yetersizlik, ejeksiyon fraksiyonu, acil girişim, aspirin, heparin, clopidogrel kullanımı, protrombin zamanı, APTT, trombosit sayısı), peroperatif

(baypas zamanı, kros klemp zamanı, distal anastomoz sayısı, sol internal mammarya arteri (LİMA), sağ internal mammarya arteri (RİMA) ve radial arter kullanım oranları) ve postoperatif (kanama miktarı, kanama revizyon oranı, homolog kan ve kan ürünleri kullanımı, yoğun bakım kalış süresi, hastane kalış süresi) verileri karşılaştırıldı. Kanama revizyonu kriterleri bütün hastalarda aynıydı (10). Her iki grupta intraoperatif, postoperatif ototransfüzyon ya da trombositten zengin otolog plazma, aprotinin ve fibrinojen kullanılmadı. Homolog kan kullanımı için 70 yaşın altındaki hastalarda hematokritin %21, hemoglobinin 7mg/dl; 70 yaşın üzerindeki hastalarda hematokritin %24, hemoglobinin 8mg/ dl'nin altında olması kriter olarak alındı (11). İstatistiksel analiz independent t test, Ki kare ve Fisher's exact test kullanılarak SPSS programında yapıldı. P < 0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

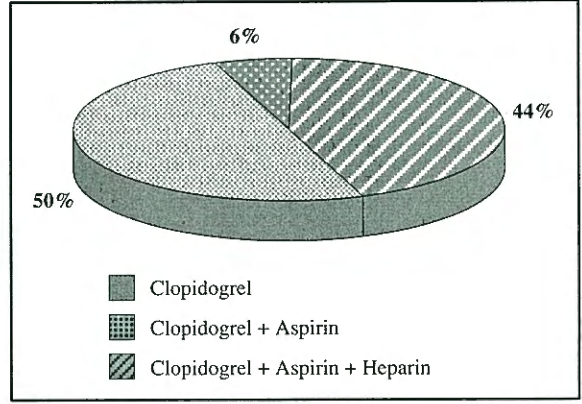
## BULGULAR

Hastaların preoperatif verileri Tablo 1'de görülmektedir. Protrombin zamanı, yaş ve acil girişim gerektiren olgular dışındaki verilerin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlam saptanmadı. Şekil 1'de Clopidogrel grubundaki hastaların beraberinde aspirin ve heparin kullanım oranları görülmektedir. Clopidogrel grubunda 21 hasta sadece clopidogrel alırken 24 hastanın clopidogrel ve aspirin, 3 hastanın da clopidogrel, aspirin ve heparin kullanmış olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise hastaların %64.9'u aspirin

Tablo 1. Preoperatif değişkenler

	Clopidogrel Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=1580)	p değeri
Yaş (yıl)	64.4 ± 8.2	59.7 ± 9.6	0.04
Kadın cinsiyet %	31	21	AD
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.3 ± 4.3	27.3 ± 4.3	AD
Diabetes Mellitus (%)	18.8	22.4	AD
Renal Yetersizlik (%)	0	2.3	AD
EF			
<30	0	6.1	AD
30-50	25	30.3	AD
> 50	75	63.5	AD
Protrombin zamanı (sn)	12.6 ± 1.6	11.5 ± 1.7	0.013
INR	1.08 ± 0.15	0.99 ± 0.06	AD
APTT (sn)	32.6 ± 4.5	31.4 ± 4.5	AD
Trombosit (103/ml)	275 ± 98	280 ± 72	AD
Acil girişim (%)	25	10.1	0.003

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, AD: Anlamlı değil



Şekil 1. Clopidogrel ile beraber aspirin ve heparin kullanım oranları

kullanırken %5.9 hastanın heparin kullandığı saptandı. Heparin ve aspirin kullanımları açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı. Operasyona ait veriler Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki grupta baypas zamanı, kros klamp zamanı, distal anastomoz zamanı, LİMA, RİMA ve radial arter kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ameliyat sonrası veriler Tablo 3'de gösterilmiştir. Homolog kan kullanımı, taze donmuş plazma kullanımı, postoperatif kanama miktarı ve kanama revizyonu açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı.

## TARTIŞMA

Trombosit agregasyonunun spesifik ve güçlü irreversible inhibitörü olan clopidogrel thienopyridin grubu bir ilaçtır. Adenozin difosfatın (ADP) trombositteki reseptörüne bağlanmasını ve bu yolla selektif olarak glikoprotein GPIIb/IIIa kompleksinin ADP uyarımlı aktivasyonunu ve bunun sonucu olarak trombosit agregasyonunu inhibe eder (8). Clopidogrel oral alımdan kısa süre sonra ve hızlı olarak absorbe edilerek karaciğerde metabolik aktivasyona uğrar. Sirkülasyondaki metaboliti SR 26334 olup inaktif karboksilik asit derivativesidir. Aktif metaboliti henüz bilinmemektedir (8). Aspirin ise siklooksijenaz ve tromboksan A2 yi inhibe ederek trombosit agregasyonunu engeller. Trombositleri farklı mekanizmalar üzerinden etkiledikleri için de sinerjik etkilerinin olduğu görülmüştür (1). Aterosklerotik hastalarda clopidogrel ve aspirinin miyokard in-

Tablo 2. Peroperatif değişkenler

	Clopidogrel Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=1580)	p değeri
Baypas zamanı (dk.)	55 ± 26	63 ± 25	AD
Kros klamp zamanı (dk.)	31 ± 11	36 ± 16	AD
Distal anastomoz sayısı	2.6 ± 1.1	2.8 ± 1.1	AD
LİMA (%)	100	92.6	0.045
RİMA (%)	0	1.3	AD
Radial arter (%)	25	11.8	0.01

LİMA: sol internal mammarian arter, RİMA: sağ internal mammarian arter, AD: Anlamlı değil

Tablo 3. Postoperatif değişkenler

	Clopidogrel Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=1580)	p değeri
Kanama miktarı (ml)	719 ± 265	612 ± 350	AD
Kanama revizyonu (%)	0	1	AD
Homolog kan kullanımı (Ü/hasta)	0.5 ± 0.9	0.4 ± 0.9	AD
Taze donmuş plazma (Ü/hasta)	1.1 ± 1.2	0.9 ± 1.1	AD
Yoğun bakımda kalış süresi (saat)	20.1 ± 2.9	21.9 ± 13.5	AD
Hastanede kalış süresi(gün)	5.5 ± 1.7	5.4 ± 2.1	AD

AD: Anlamlı değil

farktüsü, iskemik stroke ve vasküler ölümlerdeki koruma etkinliği üzerine yapılan CAPRIE (The Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) çalışmasında clopidogrel lehine sonuçlar alınmış olup daha az kanama komplikasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (12) Clopidogrelin kanama zamanını artırdığı yönündeki çalışmaya (13) rağmen CAPRIE çalışmasında kanama komplikasyonunun daha az görülmesi ilgi çekicidir. Kanama zamanı clopidogrel için bir gösterge olmasına rağmen spesifik değildir. Spesifik olan PFA100 olup maalesef bizim çalışmamızda da yer almamıştır (14). Ayrıca çalışmamızda kanama zamanına bakılmamasının nedeni preoperatif rutin tetkiklerimiz içinde yer alması onun yerine APTT, PTZ (INR) ve ACT ile kanama ile ilgili bozuklukların değerlendirilmesidir. Bu nedenle çalışmamızda kanama zamanının olmaması bir eksiklik olarak görünmese de PFA 100 için aynı şeyleri söylemek mümkün değildir. Clopidogrel' in aspirinle beraber kullanılması stent trombozunu önleme açısından standart bir yaklaşım olmuştur.

Buna bağlı olarak da clopidogrel kullanıp koroner arter baypas operasyonuna alınacak hastalarda da belirgin bir artış görülmektedir (15). Bu hastaların bir kısmı acil olarak ilk 24 saatte operasyona alınması gereken gruptaki olgular oldukları için clopidogrel için önerilen, operasyondan 1 hafta önce ilacın kesilmesi protokolü uygulanmamaktadır. Nitekim bizim çalışma grubumuzdaki 48 hastanın %25'i acil şartlarda operasyona alınmaları gerekirken kontrol grubunda bu oran %10 olarak tespit edildi. Bu aşama da biz cerrahların önüne iki soru gelmektedir: Hasta kanayacak mı ? Ne kadar kan ve kan ürünü gerekecek ?

Clopidogrelin postoperatif kanama miktarı, kanama revizyonu sıklığı, eritrosit suspansiyonu ve taze donmuş plazma kullanımını artırdığı bildirilmiştir (1,15). Yende ve arkadaşlarının 51 hastalık serilerinde 8 hastaya kanama revizyonu gerekmiştir (1). Ancak kendilerinin de belirttiği üzere bu 8 hastayı farklı cerrahlar ameliyat etmiş ve 3 hastada kanama odağı bulunurken 5 hastada belirgin bir kanama odağı bulunamamıştır. Yine eritrosit suspansiyonu verilen hastalardaki kan kullanım kriterleri her bir cerrahın kendisine bırakılmış. Hastaların %75'ine kardiyopulmoner baypas ile, %25'ine çalışan kalpte koroner baypas uygulanmış. Her ne kadar literatürdeki ilk yayın olsa da yukarıdaki eksiklikler aşıkardır. Bizim çalışmamızda operasyonların tümünün aynı ekip tarafından yapılması, kan kullanımı için kriterlerimizin olması ve hastaların tümünün kardiyopulmoner baypas da yapılması çalışmanın diğer araştırmaya göre üstün yönleri olarak görülmektedir. İleri yaş, kanama miktarını artırdığı bilinen bağımsız faktörlerden birisidir (2). Bizim çalışmamızda yaş istatistiksel olarak clopidogrel grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. İleri yaş ve clopidogrel kullanımı gibi iki önemli kanama ve kan kullanımı artırıcı etkenlere rağmen bizim çalışmamızda kan ve kan ürünleri kullanımı ile beraber kanama revizyonunu artırmaması gerçekten ilgi çekicidir. Kontrol grubu lehine yaş anlamlı olarak yüksek bulunsaydı ya da clopidogrel grubunda kanama ve kan kullanımı anlamlı olarak yüksek çıksaydı yaşın bu çalışmanın sonucunu etkileyebileceği söylenebilirdi.

Bilindiği üzere aspirin kullanımı ile ilgili olarak kanamayı arttırıp arttırmadığı yönünde çelişkili çalışmalar mevcuttur (5,6). Yine biz bu gruptaki 890 aspirin kullanan ve 484 aspirin kullanmayan hasta üzerinde yaptığımız çalışmada aspirin kullanımının kanamayı ya da kan ve kan ürünlerini kullanımını arttırdığı yönünde anlamlı bir fark bulamadık. Clopidogrel grubunda aspirin ile beraber clopidogrel kullanan 24 hastanın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde sadece clopidogrel kullananlara göre kanamayı ya da kan ve kan ürünleri kullanımını arttırdığı yönünde bir fark bulunamadı. Tüm bunların yanında Amerika ve Kanada'yı kapsayan çok merkezli bir taramada cerrahların %16'sının ameliyat öncesinde hastalarına rutin olarak antitrombositler ilaç kullandırdığı ve bunların %18'inin clopidogrel, %65'inin de aspirini tercih ettiği bildirilmiştir (16). Bizim düşüncemiz clopidogrel kullanıp operasyona alınan hastalar ve yapılan çalışma sayısı arttıkça aspirin çalışmalarında olduğu gibi çelişkili sonuçlar çıkacağı yönündedir.

Sonuç olarak clopidogrel koroner arter cerrahisi sonrası kanama miktarı, homolog kan ve kan ürünleri kullanımını ve kanama revizyon oranını etkilemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Yende S, Wunderink RG: Effect of clopidogrel on bleeding after coronary bypass surgery. Crit Care Med 2002;29:2271-75
2. Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, et al: Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting. Arch Surg 1998; 133: 442-47
3. Woodman RC, Harker LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. Blood 2000; 76: 1680-97
4. Harker LA: Bleeding after cardiopulmonary bypass. N Engl J Med 1986; 314: 1446-47

5. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, et al: Aspirin does not increase allogenic blood transfusion in reoperative coronary artery surgery. Anesth Analg 1996; 83: 1178-84
6. Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, et al: Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Antiplatelet Therapy. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 15-20
7. Quinn MJ, Fitzgerald DJ: Ticlopidine and clopidogrel. Circulation 1999; 100: 1667-72
8. Coukell AJ, Markham A: Clopidogrel. Drugs 1997; 54: 745-50
9. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 338: 1488-97
10. Brown WM III, Jones EL: First operation for myocardial revascularization. LH. Edmunds Jr. Cardiac surgery in the adult, New York . Mc. Graw- Hill 1997.p. 557
11. Karabulut H, Toraman F, Alhan C, Tarcan S, Eren N, Çağlar N: Koroner bypass cerrahisinde homolog kan kullanımını azaltan basit bir yöntem. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 1999;7:442-45
12. The CAPRIE Steering Committee: A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. Lancet 1996; 348: 1329-39.
13. Payne DA, Hayes PD, Jones CI, Belham P, Naylor AR, Goodall AH: Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. J Vasc Surg 2002;35:1204-9
14. Vaughn C, Mychaskiw G, Sewell P: Massive hemorrhage during radiofrequency ablation of a pulmonary neoplasm. Anesth Analg 2002;94:1149-51.
15. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR: The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol 2002;17:231-37
16. D'Ancona G, Donias HW, Karamanoukian RL, Bergsland J, Karamanoukian HL: OPCAB therapy survey: off-pump clopidogrel, aspirin or both therapy survey. Heart Surg Forum 2001;4:354-8