

Olgu Sunumu

Postoperatif Erken Dönemde Epidural Kateter Takılıken Yanlışlıkla Klopidogrel ve Aspirin Verilen Hastada Kateter Çekilme Zamanının Belirlenmesi

Jülide ERGİL*, Kevser PEKER**, Derya ÖZKAN*, Ashi DÖNMEZ*, Alp DOLGUN***

ÖZ

Nöroaksiyel blok uygulamalarına bağlı birçok komplikasyon gelişebilmektedir. Epidural hematoma, kateter yerleştirilmesi sırasında gelişebileceği gibi, kateter çekilmesini takiben de gelişebileceğinden antikoagülan kullanan hastalarda hem epidural kateter yerleştirilmesi hem de çekilmesi özellik gerektirir. Bu olgu sunumunda, kombine spinal epidural anestezi ile aorta sağ iliak arter baypas greftlemesi yapılan ve postoperatif erken dönemde kateter çekilmeden önce cerrahi ekip tarafından oral 75 mg klopidogrel ve 100 mg salisilat başlanan hasta sunulmaktadır

Anahtar kelimeler: epidural kateter, klopidogrel, aspirin

ABSTRACT

Determination of the Epidural Catheter Withdrawal time in Patients Mistakenly Given Clopidogrel and Aspirin in the Early Postoperative Period

Many complications may develop due to applications of neuroaxial block. Since epidural hematoma may develop during catheter placement as it may also develop following catheter withdrawal, both epidural catheter placement and withdrawal in patients on anticoagulant therapy require attention. In this case report, we present a patient who underwent aortic right iliac artery bypass grafting with combined spinal epidural anesthesia and given 75 mg clopidogrel and 100 mg salicylate by the surgical team before catheter removal in the early postoperative period.

Keywords: epidural catheter, clopidogrel, salicylate

GİRİŞ

Nöroaksiyel blok uygulamalarına bağlı birçok komplikasyon gelişebilmektedir. Özellikle antikoagülan ilaç kullanan hastalarda görülen hematoma sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber, epidural ve spinal anesteziye bağlı hemorajik komplikasyon oranı sırasıyla 1/150.000 ve 1/220.000 olarak bildirilmektedir [1].

Epidural hematoma, kateter yerleştirilmesi sırasında gelişebileceği gibi kateter çekilmesini takiben de gelişebileceğinden antikoagülan kullanan hastalarda hem

epidural kateter yerleştirilmesi hem de çekilmesi özellik gerektirir. Günümüzde değişik mekanizmalarla etki gösteren pek çok antikoagülan kullanılmaktadır. Bunlardan birisi de tienopiridin derivativesi olan klopidogrel'dir [2]. Güncel kılavuzlarda klopidogrel kullanan hastalar ile ilişkili olarak ilaç-kateter takılma süresi olarak en son klopidogrel dozundan en az 7 gün sonra olması gerektiği bildirilmekte, kateter çekilmesi ile ilgili kesin görüş bulunmamakta ve kateter çekildikten hemen sonra ilaç uygulanabileceği belirtilmektedir [3]. Ancak epidural kateter varlığında yanlışlıkla antikoagülan uygulanan hastalarda kateter çekilme süresi ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu olgu sunumunda, kombine spinal epidural anestezi ile aorta sağ iliak arter baypas greftlemesi yapılan ve postoperatif erken dönemde kateter çekilmeden önce cerrahi ekip tarafından oral 75 mg klopidogrel ve 100 mg salisilat başlanan hasta sunulmaktadır. Bu olgu sunumunun amacı, erken postoperatif dönemde klopidogrel ve salisilat verilen hastada epidural kate-

Alındığı tarih: 08.06.2017

Kabul tarihi: 19.08.2017

*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

**Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

***Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Kevser Peker, Ahi Evran Mah. 2019. Sok. No: 1 Kırşehir

e-mail: drbabacan@hotmail.com

terin çekilme zamanı için kılavuz ve kriterleri gözden geçirmek ve tartışmaktır.

OLGU

İki yıldır her 2 bacakta ağrı yakınmasıyla kardiyovasküler cerrahi kliniğine başvuran 67 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde sağ bacakta periferik nabızların alınamaması nedeniyle yapılan periferik konvansiyonel anjiyografisinde sağ ana iliak arterin orjinden itibaren tıkalı olduğu gözlemlendi. Aorta sağ iliak arter baypas greft operasyonu planlanan hastada ek olarak aterosklerotik kalp hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı da mevcuttu. Koroner arter hastalığı açısından girişim düşünülmeydi. Laboratuvar tahlilleri normaldi. Hastaya ameliyat odasında standart monitörizasyonu takiben lateral dekübitis pozisyonunda L3-4 aralığından direnç kaybı yöntemi ile ilk denemede, 18G Tuohy (B/Braun Espocan, Germany) iğnesi ile epidural aralığa girildi, 27G spinal iğne ile intratekal 12,5 mg %0,5 heavy bupivakain verildi. Daha sonra, epidural iğne içerisinde 20 gauge epidural kateter sorunsuz olarak yerleştirildi. Ameliyat boyunca hastaya epidural kateterden 30 dk.'da bir 5 ml %0,5 bupivakain- %2 prilokain (1:1) karışımı uygulandı. Hastaya sağ aorta iliak arter baypas, iliak arter endarterektomi ve derin femoral artere embolektomi+endarterektomi yapıldı. Postoperatif analjezi için cerrahi bitiminde hasta, kateter çekilmeden yoğun bakım ünitesine transfer edildi.

Yaklaşık 4 saat sonra, hastanın epidural kateterinin olduğu unutulmuş oral 100 mg salisilik asit ve 75 mg klopidogrel başlandığı öğrenildi. Bu koşullarda kateter çekilemeyeceği için antikoagülanlar kesildi, hematoloji ile konsülte edilerek hastanın koagülasyon profili ile Platelet Function Assay (PFA; Kollojen/ADP ve kollojen/epinefrin) çalışıldı. Koagülasyon profili ile Kollajen/ADP ve Kollajen/Epinefrin düzeyleri normal sınırlarda (Tablo 1) gelen hasta ile görüşüldü, olası riskler de anlatılarak epidural kateter, takılmasından 48 saat sonra sorunsuz olarak çekildi. Kateter çekildikten sonra da oluşabilecek komplikasyonlar göz önüne alınarak cerrahi ekip ile konuşuldu ve daha güvenli olduğu düşünülerek kateter çekilmesinden 6 saat sonra antikoagülan ajanlar yine başlandı. İlk 24 saat epidural hematoma açısından nörolojik durumu yakın izlenen hasta postoperatif 5. günde gerekli önerilerle taburcu edildi.

Tablo 1. Epidural kateter çekileceği zamanki PTT, PT, INR ve PFA sonuçları.

	Sonuçlar	Referans aralığı
PT/INR		
PT	10.6 sn	9,5-12 sn
INR	0.95 sn	
PTT	20.05 sn	21-32 sn
PFA		
Kollajen/Epinefrin	158 sn	85-165 sn
Kollojen/ADP	87 sn	71-118 sn

ADP: Adenozin difosfat

PFA: Platelet function assay

PT: Protrombin tayini

PTT: Parsiyel tromboplastin tayini

TARTIŞMA

Postoperatif tromboembolik olayların gelişmesini önlemek için birçok ajan kullanılmaktadır. Son yıllarda geniş kullanım alanı bulan klopidogrel, trombosit fonksiyonlarını oral 75 mg tek doz ile 3-7 gün sonra, 300-600 mg ile 12-24 saat sonra geri dönüşümsüz olarak inhibe etmektedir ^[4]. Bilinen kanama riskine rağmen, bazı cerrahi kliniklerce erken postoperatif dönemde de kullanılmaktadır.

Antikoagülan alan hastalarda nöroaksiyal blok uygulamaları ile ilgili kılavuz ve öneriler kanıta dayalı derlemelerle özetlenmektedir. 2010 yılında yayınlanan kılavuzda, nöroaksiyel bloğun en son klopidogrel dozundan en az 7 gün sonra uygulanması gerektiği bildirilmekte, kateter çekilmesi ile ilgili ise kesin görüş bulunmamaktadır ^[3]. Salisilat kullanan hastalarda ise kateter takılması ve/veya çekilmesi ile ilgili bir zaman kısıtlaması yoktur ^[3]. Sonuç olarak, bu kılavuzlar uzman görüşleri, olgu sunumları, olgu serileri baz alınarak oluşturulmuştur. Kateter çekilmesi sırasında oluşabilecek epidural hematoma riski, kateter yerleştirilmesi sırasında meydana gelebilecek epidural hematoma riskine yakındır ^[5].

Dahası bu olguda olduğu gibi (salisilat ve klopidogrel birlikteliği) kombine antitrombosit ilaç kullanımının, anlamlı derecede kanama zamanını uzattığı ve tek başına ilaç kullanımına kıyasla daha fazla hemorajik komplikasyona yol açtığı bilinmektedir ^[6].

Zira hastada epidural hematoma gelişmesi cerrahi laminektomi sonucunu gerektirir ve bu da artmış riskler ve yaşamsal sorunlarla karşımıza çıkabilir, ya da

aorta iliak arter baypas greft operasyonu yapılan ve aterosklerotik kalp hastalığı olan bu hastada, antitrombotik tedavinin gecikmesi tromboz oluşmasına ve uygulanan cerrahinin başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açarak farklı risklerle de kendini gösterebilir. Bu nedenle antikoagulan alan hastalarda, epidural kateterin çekilmesine bağlı epidural hematoma riski [7] ile bu olgu sunumunda olduğu gibi venöz greft trombozu gelişme riskinin dengelenmesi kararı oldukça önemlidir. Çünkü epidural kateterin çekilebilmesi için antikoagulanın kesildiği bu dönemde greft trombozu ve iskemik komplikasyonlar gelişebilir ve cerrahi başarısızlık ile sonuçlanabilir. Bu durumda köprü tedavisi uygulanabilir. Ancak, cerrahi öncesi P2Y12 inhibitörlerinin kesilmesi gerektiği durumda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması (köprü tedavisi)'nin etkinliğini gösteren veri bulunmamaktadır [8]. Böyle bir durumda yarı ömrü kısa olan tirofiban ya da eptifibatid gibi glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile köprüleme önerilmiştir [8]. Fakat bu strateji de çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Bu nedenle bu hastada herhangi bir köprüleme tedavisi uygulanmamıştır.

Literatürde epidural kateter varlığında klopidogrel uygulanan ve farklı zamanlarda kateterleri çekilen hastalar vardır [9-13]. Bunun nedeni tek doz uygulanan klopidogrel etkinliğinin 12-24 saat içinde ortaya çıkması ve yine klopidogrel'in farmakolojisine dayanmaktadır. Klopidogrel bir ön ilaçtır, %50'si duodenumdan emilmektedir, yalnızca %15'lik kısmı sitokrom CYP2C19 tarafından aktif forma transforme olmaktadır [14]. Bu nedenle klopidogrel tedavisi gören hastalarda genetik polimorfizm ve farklı oranlarda emilim değişen oranlarda platelet inhibisyonu olmasına neden olmaktadır. Bu da epidural kateter varlığında kazara klopidogrel uygulanması sonrası epidural-kateter çekilme zamanını belirlemek için ilacın platelet fonksiyonları üzerindeki etkisini görmeyi gerektirir. En son yayınlarda klopidogrel direnci üzerinde durulmuş ve klopidogrel uygulanması sonrası trombosit fonksiyonlarının ne durumda olduğu hâlâ netlik kazanmamıştır [15].

Multiple platelet fonksiyon analizi antiplatelet ilaçların platelet fonksiyonları üzerine etkisini değerlendiren ve hasta başı uygulanabilen yeni bir yöntemdir. Biz hastanın epidural kateterini, trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla hematoloji konsültasyonu ile Platelet Function Assay (PFA; Kol-

lojen/epinefrin, Kollojen/ADP) çalışıp, koagülasyon parametrelerinin normal olduğu sonucunu ve hasta olurlarını alarak 48. saatte çektik. Bu zamanı seçmemizdeki amaç, tek doz 75 mg klopidogrel'in etkisinin 3-7 günde ortaya çıkması dolayısıyla trombosit fonksiyonlarında bozulmanın henüz başlamamış olduğunu düşünmemiz ve hastanın öncesinde herhangi bir koagülopatisinin olmamasıdır.

Uzun etkili ikili (aspirin+klopidogrel) antiplatelet tedavi alan 1 hastada epidural kateteri çekebilecek en güvenilir zaman olarak 72. saati seçen Glenn ve ark. [11], trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek için PFA analizi (kollojen/epinefrin, Kollojen/ADP düzeylerine), koagülasyon profili ve tromboelastografi (TEG) kullanmışlardır. TEG antikoagulan tedavi alan hastalarda perioperatif koagülasyonu test etmek için kullanılan, pıhtılaşmayı viskoelastisite açısından değerlendiren, direkt klopidogrel'in etkinliğini değerlendirmeyip kaolinin trombin ilişkili aktivasyonunu değerlendirerek pıhtılaşmayı test eden bir methodur [16]. Ancak elbetteki epidural hematoma elimine ettiği ya da azalttığı ile ilgili yapılmış çalışmalar yoktur. TEG hastanemizde mevcut olmadığı için bu hastada uygulanamadı. Hemostaz açısından genel bir değerlendirme yapan TEG tek başına antikoagülasyonu değerlendirmede yeterli olmasa [17] da kararı güçlendirmede etkili olabilirdi. Klopidogrel tam kan sayımı, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanını etkilememektedir. PFA-100 analizi platelet adezyon ve agregasyonunu değerlendirerek, öncelikli olarak konjenital veya kazanılmış platelet disfonksiyonunu belirlemede kullanılır [18].

PFA-100 testi 2 kutucuk içerir; kollojen ile ADP ve kollojen ile epinefrin. Uzamış kollojen/epinefrin ile normal kollojen /ADP düşük sensitivite ile aspirin etkisini belirlemede kullanılmaktadır. Uzamış kollojen/ADP başlangıçta klopidogrel ve tiklopidin etkisini test etmekte kullanılmıştır. Ancak, düşük sensitiviteden dolayı artık kollojen/ADP ve kollojen/epinefrin her ikisinin de normal sınırlarda olması istenmektedir [18]. Biz de bu olguda hastamızda her iki parametrenin normal sınırlarda geldiğini test ettikten sonra epidural kateteri çekme kararı verdik. Son yıllarda literatürde geçen ve epidural kateter varlığında kazara yapılan klopidogrel sonrası kateter çekilme zamanını belirlemek için trombosit fonksiyonlarını değerlendiren Food and Drug Administration (FDA) onaylı

ve Amerika'da kullanılan VerifyNow (Accumetrics, Inc., San Diego, CA, USA) sistemini kullanan klinikler olmuştur ^[10,13]. P2Y12 inhibisyonu yaparak ADP ilişkili spesifik trombosit agregasyonunu engelleyen klopidogrel gibi ilaçlara trombosit yanıtını değerlendiren bir test olan VerifyNow PRU test P2Y12 reaksiyon ünitesi olarak sonuç vermektedir. Ancak henüz yaygınlaşmamıştır.

Sonuç olarak, epidural kateter varlığında kazara klopidogrel+aspirin uygulanmış hastadan epidural kateteri çekme zamanını belirlemek için trombosit fonksiyonlarını uygun testler yardımıyla değerlendirilerek, uygun test yokluğunda ise cerrahi ekip ile görüşülerek, süreye bakılıp hasta yakın takip edilerek en erken zamanda kateterin çekilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca antikoagülan ilaca yeniden başlama zamanına karar verilirken hastada epidural hematoma/trombotik olay gelişme riskinin birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı görülmektedir. Ancak tüm bu riskli durumlara meydan vermemek adına antikoagulan başlanması olası olgularda rejyonel anestezi uygulamalarında dikkatli olmak gereklidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. **Horlocker TT.** Regional anaesthesia in the patient receiving anti thrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2011;107:96-106. <https://doi.org/10.1093/bja/aer381>
2. **Gunarathne A, Hussain S, Gershlick AH.** Prasugrel hydrochloride for the treatment of acute coronary syndrome patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14(11):1215-26. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1245145>
3. **Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al.** Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:64-101. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e3181c15c70>
4. **Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R.** Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2:15-9
5. **Vandermeulen E.** Regional anaesthesia and antikoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:121-31. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2009.09.004>
6. **Payne DA, Haynes 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;35:1204-1209 <https://doi.org/10.1067/mva.2002.122027>
7. **Sertöz N, Demir F, Ömer H.** Epidural kateter çekilmesi sonrası epidural hematoma. *Türk Anest Der Dergisi* 2010;38:142-6.
8. **Karadağ B, İkitimur B, Öngen Z.** Yeni oral antikoagülan ve antiagregan ilaçları kullanan hastalarda perioratif yaklaşım. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012; 40(6): 548-51
9. **Young AC, Shah S, Buvanendran A.** Use of a Quantitative Platelet Function Test to Guide Epidural Catheter Removal in a Patient Who Inadvertently Received Clopidogrel. *Pain Medicine* 2015;16:1029-35. <https://doi.org/10.1111/pme.12689>
10. **Hah JM, Noon K, Gowda A, Brun C.** Management of a patient with a thoracic epidural after accidental clopidogrel administration. *A&A Case Reports* 2015;5:18-20. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000165>
11. **Glenn E, Mehl J, Rosinia F.A, Liu H.** Safe removal of an epidural catheter 72 hours after clopidogrel and aspirin administrations guided by platelet function analysis and thromboelastography. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2013;29:99-101. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.105813>
12. **Hamburger J, Hofer I. S, Khelemsky Y.** A patient who received clopidogrel with an indwelling epidural catheter. *Journal of Clinical Anesthesia* 2014;26:577-80. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2014.05.008>
13. **Bergmann L, Kienbaum P, Görlinger K, Peters J.** Uneventful removal of an epidural catheter guided by impedance aggregometry in a patient with recent coronary stenting and treated with clopidogrel and acetylsalicylic acid. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2007;32:354-7. <https://doi.org/10.1097/00115550-200707000-00014> <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.06.007>
14. **Ferri N, Corsini A, Bellosta S.** Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamics properties. *Drugs* 2013;73:1681-709. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0126-z>
15. **Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, Lange RA, Ardehali H.** Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Prac* 2006;81:518-26. <https://doi.org/10.4065/81.4.518>
16. **Jain R, Sood J.** Antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents for noncardiac surgery: role of thromboelastography. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:537-40. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.86603>
17. **Herbstreit F, Peters J.** Spinal anaesthesia despite combined clopidogrel and aspirin therapy in a patient awaiting lung transplantation: effects of platelet transfusion on clotting tests. *Anaesthesia* 2005; 60: 85-7 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.04029.x>
18. **Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA.** Description of an in vitro platelet function analyzer-PFA-100. *Semin Thromb Hemost* 1995;21 (Suppl 2):106-12.