

Clopidrogel'in Tetiklediği Akut Subdural Hematom

Acute subdural hematoma caused by clopidrogel

Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med 2010;10(3):137-140

Nail ÖZDEMİR,¹ Murat YILDIRIM,² Kaan ALTINKAYA³

¹İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

²İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

³Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Şanlıurfa

ÖZET

Clopidrogel, koroner arter hastalıkları, periferik damar hastalıkları ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan etkili bir ilaçtır. Bir tienopiridin türevi olan clopidrogel, adenozin difosfat ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu selektif olarak inhibe eder. Böylece, arteriyel ve venöz tromboz formasyonunu azaltır. Bulantı, mide ağrısı, diyare, konstipasyon gibi gastrointestinal semptomları içeren yan etkileri bildirilmiştir. Ciddi yan etkileri ise; kanama riskini arttırması, intrakraniyal kanama ve şiddetli nötropeniden oluşur. Yetmiş beş yaşında erkek hasta, bayılma nedeniyle kardiyoloji servisine alındı. On beş yıl önce 2 koroner damara anjiyoplasti ve 3 ay önce tek damar stent uygulananı olan hastanın, son 3 yıldır clopidrogel 75 mg/gün kullandığı öğrenildi. On dört saat sonra ani bilinç kaybı gelişen hastanın beyin bilgisayarlı tomografisinde sağ frontoparietal ve 1.5 cm orta hat şiftine neden olmuş akut subdural hematoma saptandı. Acil olarak hastaya sağ frontoparietal kraniyotomi ile subdural hematomun boşaltılması uygulandı. Hasta ameliyat sonrası 11. günde hayatını kaybetti.

Anahtar sözcükler: Antiagregan tedavi; clopidrogel; subdural hematoma.

SUMMARY

Clopidogrel, is a potent oral antiplatelet agent often used in the treatment of coronary artery disease, peripheral vascular disease, and cerebrovascular disease. Clopidogrel a thienopyridine derivate, selectively inhibits the binding to adenosine diphosphate, thereby inhibiting platelet aggregation. It thus reduces the formation of arterial and venous thrombi. Reported side effects of clopidogrel include gastrointestinal symptoms of nausea, stomach ache, diarrhea, and constipation. Serious side effects consist of an increased risk of bleeding, intracranial hemorrhage, and severe neutropenia. A 75-year-old man with syncope was admitted to cardiology clinic. The patient had undergone two vessel angioplasty 15 years earlier. Furthermore, the patient had undergone placement of coronary artery stent 3 months earlier. His daily prescription contained clopidogrel 75 mg for the past 3 years. Fourteen hours after admittance to the cardiology clinic, the patient experienced a blackout. A computed tomography of the brain revealed acute subdural hematoma of the right frontoparietal region with 1.5 cm midline shift. The patient subsequently underwent right frontoparietal craniotomy with drainage of the subdural hematoma. Unfortunately, the patient died on the postoperative eleventh day.

Key words: Antiagregant treatment; clopidrogel; subdural hematoma.

İletişim

Dr. Nail ÖZDEMİR

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tepecik, İzmir, Turkey.

Tel: +90 - 232 - 469 69 69

Elektronik posta: nailozdemir@mynet.com

Giriş

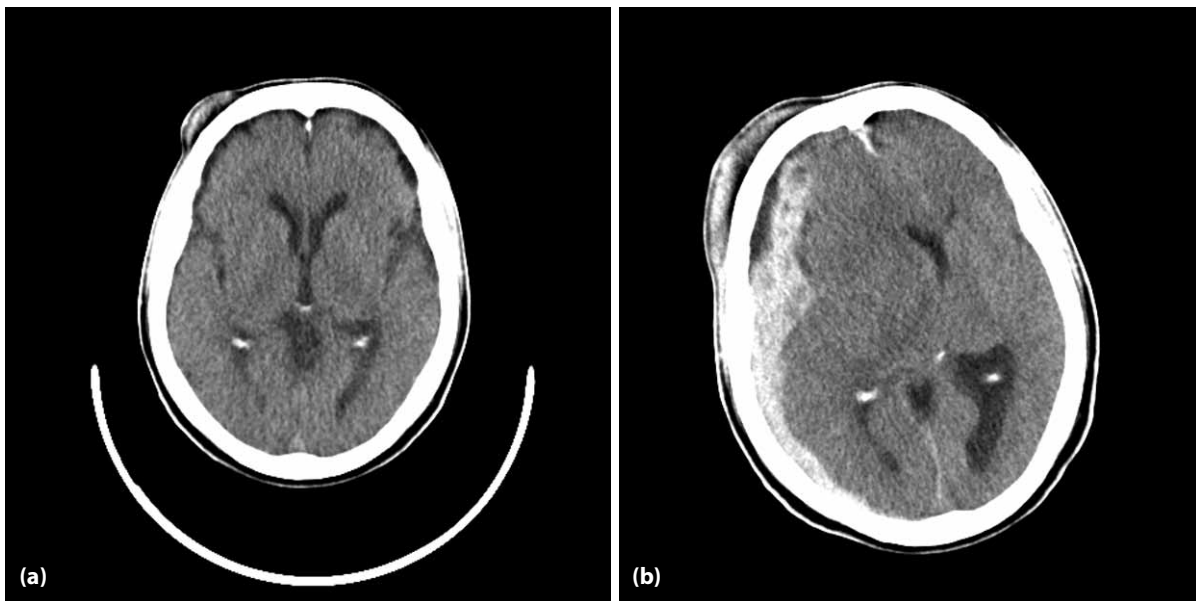
Clopidrogel, trombosit agregasyonunu inhibe ederek venöz ve arteriyel trombus formasyonunu azaltır. Yetişkinlerde aspirin ve tiklopidin'den daha iyi tolere edildiği için hem iskemik inme hem de koroner sendromlu yetişkin hasta grubunda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.^[1]

Bu yazıda, clopidrogel'in tetiklediği ölümcül kafa içi akut subdural hematoma vakasını sunduk ve clopidrogel'e bağlı kafa içi kanama yan etkisini literatürler ışığında tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Yetmiş beş yaşında erkek hasta, bayılma nedeniyle acil servise getirildi. Hastanın ilk geliş anında kan basıncı 180/100 mmHg, kalp hızı 84/dk, solunum hızı 20/dk idi. Özgeçmişinde 15 yıl önce 2 koroner damara anjiyoplasti ve 3 ay önce tek damar stent uygulanımı olan hastanın, son 3 yıldır düzenli clopidrogel 75 mg/gün kullandığı öğrenildi. Hipertansiyon öyküsü dışında diyabet ve kanama diyatezi gibi ek hastalığı mevcut değildi. Hastanın fizik muayenesinde kafa, maksillofasiyal ve ekstremiteleri içeren ciddi bir travma işareti yoktu. Nörolojik muayenesinde defisit saptanmamıştı. Laboratuvar bulgularından kan glukoz seviyesi, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon değerleri ile koagülasyon parametreleri normal sınırlarda idi. Hemogramında, hemoglobin 10.5 g/dl (normali 12.2-18.1), lökosit 4.05 μ /L (normali 4.60-10.2), lö-

kosit formülasyonundaki nötrofil miktarı %53.3 (normali 37-80) ve trombosit sayısı 226.000 μ /L olarak (normali 142-424) saptandı. Akciğer grafisinde aort topuzu belirgin idi. Elektrokardiyografisinde D1, aVL, V1, V2, V3, V4 te Q dalgası mevcut olup, diğer derivasyonlarda patolojik bulgu yoktu. Beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ frontal cilt altı lokalize hematoma dışında kafa içi patoloji görülmedi (Şekil 1a). Hasta bu bulgularla kardiyoloji servisine senkop ve koroner arter hastalığı ön tanılarıyla yatırıldı. Daha önceden antihipertansif ilaç olarak günde tek doz amlodipin 10 mg kullanan hastanın, servis takiplerinde kan basıncı değerleri normal sınırlardaydı. Hastanın kardiyoloji servisindeki klinik takibinde heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya aspirin gibi ilaçlar verilmemişti. Kardiyoloji servisinde yatarken ve acil servise başvurusundan 14 saat sonra hastada ani bilinç kaybı gelişti. Nörolojik muayenesinde deserebrasyon rijiditesi bulunan hastanın Glasgow Koma Skoru 4 idi (E1M2V1). Pupiller izokorik, iki taraflı ışık refleksi normal, solda derin tendon refleksine ekstensör yanıt mevcuttu. Beyin BT'sinde sağ frontoparietal bölgede 2 cm kalınlığında ve 1.5 cm orta hat şiftine neden olmuş akut subdural hematoma saptandı. Ayrıca ilk beyin BT'sinde izlenen sağ frontal lokalize cilt altı hematoma ciddi bir şekilde büyüdüğü izlendi (Şekil 1b). Hasta acil olarak ameliyata alındı ve kraniyotomi ile subdural mesafedeki hematoma boşaltıldı. Cerrahide beyin pulsasyonunun olmadığı, frontal ve temporal kaide de



Şekil 1. (a) Sağ frontal cilt altı lokalize hematoma görülüyor. Kafa içi parankimal patoloji izlenmiyor. **(b)** Sağ frontoparietal 2 cm kalınlığında ve 1.5 cm orta hat şiftine neden olmuş akut subdural hematoma izleniyor.

dahil olmak üzere diffüz kanama olduğu, aktif bir arteriyel ve venöz kanamanın olmadığı izlendi. Ameliyat sonrası dönemde nörolojik olarak düzelme göstermeyen hasta mekanik ventilatöre bağlı olarak izlendi; hasta ameliyat sonrası 11. günde hayatını kaybetti.

Tartışma

Bir tienopiridin türevi olan clopidrogel, adenozin difosfat ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden bir ilaçtır. Böylece arteriyel ve venöz tromboz formasyonunu azaltır.^[1] Clopidrogel'in (75 mg/gün); iskemik inme, miyokard enfarktüsü, aterosklerotik hastalığa bağlı vasküler ölümleri azaltmada, aspirinden (325 mg/gün) daha etkili olduğu CAPRIE (Clopidrogel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) çalışmasında gösterilmiştir.^[2] Ayrıca, clopidrogel ve aspirinin birlikte kullanımının, tek başına aspirin kullanımına göre aseptik embolizasyonu engellemede daha etkili olduğu belirtilmektedir.^[1]

Yararlanım açısından etkili olan clopidrogelin; bulantı, mide ağrısı, diyare, konstipasyon, kas ağrısı, baş ağrısı, döküntü gibi minör yan etkilerinin yanında, kanama riskini arttırması, kafa içi kanama, şiddetli nötropeni gibi ciddi yan etkilerinin olduğu bilinmektedir.^[1] Bizim hastamızda, kafa içi akut subdural hematoma yanında, preoperatif dönemde yapılan hemogram incelemesinde anemi ve lökopenisinin olduğu görüldü.

CARESS (Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems) çalışmasında yalnızca 1 hafta süreyle clopidrogel ve aspirin birlikte kullanımının, kanama riskini arttırmadığı belirtilmiştir.^[3] Fakat, son MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidrogel in High-Risk Patients with Transient Ischemic Attack) çalışması, yetişkinlerde aspirin ve clopidrogel'in beraber kullanımının majör kanama riskini arttırdığını göstermiştir. Bu randomize çalışmaya, inme veya geçici iskemik atak geçirmiş 7599 hasta kabul edilmiş, bu hastalarda yalnızca clopidrogel (75 mg/gün) ve clopidrogel (75 mg/gün) ile birlikte aspirin (75 mg/gün) kullanımının etkileri karşılaştırılmıştır. On sekiz aylık periyotta tedavi grupları arasında iskemik olaylar yönünden (inme veya kalp krizi) istatistiksel fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, aspirin ve clopidrogeli birlikte kullanan grupta, yaşamı tehdit edici kanamaların istatistiksel olarak arttığı izlenmiştir (%2.6'ya karşı %1.3). Fakat, bu iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca, kafa içi kanamanın clopidrogel grubunda 25

hastada, clopidrogel ile birlikte aspirin grubunda ise 40 hastada görüldüğü belirtilmiştir.^[4] İnme ve geçici iskemik atak nedeniyle clopidrogel ve aspirini beraber kullananlarda (MATCH trial), akut koroner sendrom nedeniyle clopidrogel ve aspirini birlikte kullananlara (CURE trial: Clopidrogel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) göre intraserebral kanama önemli derecede yüksektir (oran: 4.8).^[4,5] 20.332 hastalık, ortalama 2.5 yıllık izleme yapılan çift kör, randomize bir çalışmada, 200 mg aspirin ile birlikte 200 mg dipiridamol ve yalnızca 75 mg clopidrogel'in iskemik inme sonrası, tekrarlayıcı inmeyi engellemedeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada, aspirin ile birlikte dipiridamol kullanan 147 hastada (%1.4) kafa içi kanama görülürken, yalnızca clopidrogel kullanan 103 hastada (%1) kafa içi kanamanın izlendiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.^[6] 7554 hastalık randomize yapılan ACTIVE A (Atrial Fibrillation Clopidrogel Trial With Irbesartan for Prevention of vascular Events-Aspirin) çalışmasında, atriyal fibrilasyona karşı clopidrogel ile birlikte aspirin kullananlarda, yalnızca aspirin kullananlara göre kanama riskinin arttığı belirtilmiştir. Majör kanama, clopidrogel ile birlikte aspirin kullanan 251 hastada görülmüşken, bu risk yalnızca aspirin kullanan 162 hastada ortaya çıkmıştır (yıllık %2'ye karşın, yıllık %1.3). Majör kanamanın %20'si kafa içinde rastlanırken, %53'ünün gastrointestinal sisteme ait olduğu rapor edilmiştir.^[7]

Antiagregan tedavi alırken kafa içi kanama geçirmiş hastalardaki ölüm riskinin, antiagregan tedavi almazken kafa içi kanama geçirmiş olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir.^[8] Ayrıca, kafa içi kanama varlığında, bu kanamanın genişlemesi riskinin antiagregan tedavi alan hastalarda daha sık olduğu belirtilmektedir.^[9]

Clopidrogel kullanan hastalarda kan basıncının kontrol altına alınması kafa içi kanama riskini azaltmaktadır.^[10] Sistolik kan basıncının 9 mmHg düşürülmesi, hemorajik inme riskini yılda %50, 12 mmHg düşürülmesi ise %76 düşürmektedir.^[11] Ayrıca, yaşlı hastalarda serebral atrofinin varlığı, subdural kanama riskini arttırmaktadır. Bizim olgumuzda 75 yaşındaydı, hipertansiyon öyküsü mevcuttu ve acil servise başvurusundaki kan basıncı değeri 180/100 mmHg idi.

Biz bu yazımızda, sadece clopidrogel kullanan bir hastada gerçekleşen, ölümcül kafa içi akut subdural hematoma ol-

gusunu sunduk. Acil servise başvurduğunda nörolojik defisiti olmayan ve beyin BT'sinde kafa içi patoloji saptanmayan hastanın, 14 saat sonra ciddi nörolojik kötüleşmesi olmuş ve beyin BT'sinde şift etkisi gösteren akut subdural hematoma ile karşılaşmıştır. Özellikle yaşlılarda kullanım sıklığı arttığı bilinen bu ilacın öyküsü alındığında, bizim hastamızda olduğu gibi bayılma ile başvuran hipertansif 70 yaş üzerindeki hastalarda, muayenesi ve kraniyal BT'leri normal olup, travma öyküsü olmasa bile bu hastalar gözlem altına alınıp nörolojik izlemleri yapılmalı ve şüphe halinde kraniyal incelemeleri tekrarlanmalıdır.

Sonuç olarak, clopidogrel özellikle kafa içi kanama yönünden risk faktörü taşıyan (70 yaş üzeri, hipertansiyon mevcudiyeti, önceki serebrovasküler ataklar) ve kafa içi vaskülopati gibi patolojisi bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Soman T, Rafay MF, Hune S, Allen A, MacGregor D, deVeber G. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:1120-2.
2. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
3. CARESS Steering Committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CARESS): phase I clinical trial. *J Endovasc Ther* 2003;10:1021-30.
4. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
5. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494-502.
6. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.
7. Boysen G. ACTIVE A: balancing the benefits and risks of clopidogrel and aspirin. *Lancet Neurol* 2009;8:507-8.
8. Creutzfeldt CJ, Weinstein JR, Longstreth WT Jr, Becker KJ, McPharlin TO, Tirschwell DL. Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:221-8.
9. Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;65:1000-4.
10. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588-93.
11. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35:116-21.