



Klopidogrel kullanan kalça kırıklı hastalarda erken cerrahi uygundur

Sinan ZEHİR¹, Regayip ZEHİR², Taner SARAĞ³

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Çorum

²Çarsamba Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Samsun

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum

Amaç: Antiplatelet tedavi alırken kalça kırığı gelişen hastaların cerrahi müdahale zamanlaması tartışmalı bir durumdur. Klopidogrel birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan antiplatelet bir ilaçtır. Bu çalışmada klopidogrel tedavisi alırken kalça kırığı olan hastaların cerrahi müdahale sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışma planı: 2009 ile 2014 yılları arasında ileri yaş femur boyun kırığı nedeni ile açık cerrahi uygulanan hastalar geriye dönük olarak tarandı. Çalışmaya 211 hasta dahil edildi. Hastalar; klopidogrel kullanan ve ilk 48 saat içinde opere edilenler (grup 1, 74 hasta), klopidogrel kullanan ve beşinci günden sonra opere edilen (grup 2, 55 hasta) ve herhangi bir antiagregan kullanmayan (grup 3, 82 hasta) olarak üç gruba ayrıldı. Gruplar kan transfüzyon miktarı, yatış süresi, komplikasyon ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş cinsiyet operasyon öncesi hemoglobin değerleri ve ASA skorları açısından anlamlı fark tespit edilemedi. Birinci gruptaki hastaların daha fazla kan transfüzyonu ihtiyacı oldu ($p=0.023$). İkinci grupta hastanede kalış süresi daha yüksek idi ($p<0.01$) ve daha yüksek oranda (%25.4) komplikasyon görüldü ($p<0.01$). İkinci gruptaki hastalarda ilk otuz gün içinde ve ilk üç ay içinde ölüm oranı diğer gruplara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.031$, $p<0.01$).

Çıkarımlar: Kalça kırıklarında cerrahi müdahale klopidogrel kullanan hastalarda ertelenmemelidir.

Anahtar sözcükler: Klopidogrel; erken cerrahi; kalça kırığı.

Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte kalça kırığı görülme sıklığı da artmaktadır. Dünya genelinde 2050 yılında kalça kırığı insidansının altı milyonu geçeceği tahmin edilmektedir.^[1] Yaşlılarda kalça kırığı önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Kalça kırığını takiben ilk üç ay içindeki mortalite yaşlı erkeklerde %7.95 yaşlı kadınlarda %5.75 bulunmuştur.^[2] Bu hastalarda cerrahi müdahalenin zamanlamasının hem uzun hem de kısa dönem mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili olduğu bilin-

mektedir.^[3] Cerrahi müdahalenin eşlik eden hastalıkları olan kalça kırığı hastalarında dahi 72 saatten daha fazla ötelenmemesi önerilmektedir. İlk 24 ila 48 saat içerisinde yapılan cerrahinin azalmış mortalite ve kısa hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[3]

Kalça kırığı olan hastaların önemli bir kısmı eşlik eden serebrovasküler veya kardiyak hastalıklar nedeniyle klopidogrel kullanmaktadır. Klopidogrel trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu P2Y12 reseptörünü

Yazışma adresi: Dr. Sinan Zehir. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Çorum.

Tel: +90 364 – 222 11 00 e-posta: sinanzehir@yahoo.com

Başvuru tarihi: 30.04.2014 **Kabul tarihi:** 28.09.2014

©2015 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi: 10.3944/AOTT.2015.14.0160
Karekod (Quick Response Code)



bloke ederek yaşamları boyunca (5–7 gün) inhibe eden bir ilaçtır. Vaktinden önce klopidogrel tedavisinin kesilmesi stent trombozu, miyokart enfarktüsü ve ölüm gibi komplikasyonların artmasıyla doğrudan ilişkilidir.^[4] Kardiyotorasik cerrahiye giden klopidogrel kullanan hastalarda kanama riskinin arttığı gösterilmişken,^[5] periferik arter veya karotis cerrahisi uygulanan klopidogrel kullanan hastalarda kanama riskinde anlamlı artış saptanmamıştır.^[6] Kalça kırığı cerrahisinde hem bölgesel anesteziye bağlı hematoma riski hem de perioperatif dönemdeki kanama riskinden dolayı klopidogrel tedavisi sıklıkla cerrahi öncesi 5–10 gün kesilmektedir. Daha erken dönemde cerrahi yapılması zorunlu olan hastalarda kanama miktarının yüksek olacağı düşünülerek kan ve kan ürünü transfüzyonu sıklıkla yapılmaktadır.^[7] Literatürde klopidogrel kullanan kalça kırığı hastalarının cerrahi müdahale zamanlaması ve kanama riski hakkında farklı sonuçlar olmakla beraber net bir görüş birliği yoktur.^[8] Çalışma sayısı kısıtlıdır.

Biz bu çalışmada klopidogrel kullanan kalça kırığı hastalarında klopidogrel kesilerek trombositler üzerindeki etkisinin kalkmasını bekledikten sonra yapılan cerrahi müdahalelerin sonuçları ile klopidogrel tedavisi altında ilk 48 saat içinde yapılan cerrahi müdahalelerin sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık. Klopidogrel kullanan ve ilk 48 saat içerisinde ameliyat edilen kalça kırığı hastaları erken cerrahi girişimin güvenliğini karşılaştırmak için kontrol grubunu oluşturdu.

Hastalar ve yöntem

2009 ile 2014 yılları arasında ileri yaş femur boyun kırığı nedeni ile açık cerrahi uygulanan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Başvuru/kırık esnasında klopidogrel alan hastalar klopidogrel veya başka bir antiagregan almayan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastalar anestezi, kardiyoloji tarafından değerlendirildi ve hastaneye başvuru sonrasında tüm hastalarda klopidogrel tedavisi kesildi. Cerrahiden en geç 48 saat sonra klopidogrel tedavisi kanama kontrolü ve kardiyoloji önerisine göre tekrar başlandı. Perioperatif dönemde hastaların tamamına düşük molekül ağırlıklı heparin profilaktik dozda (40 mg/gün) başlandı ve hastalar mobilize edilinceye kadar devam edildi. Klopidogrel alan hastalar ilk 48 saat içinde opere edilenler ve beşinci günden sonra opere edilenler olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubunu oluşturan klopidogrel almayan hastalar ilk 48 saat içinde ameliyat edilen hastalardı (Tablo 1). Klopidogrel cerrahiden iki gün sonra tekrar başlandı. Klopidogrel ile birlikte diğer bir antikoagülan veya antiagregan kullanımı olan hastalar, herhangi bir kan diskrazisi veya hemoglobinopati varlığı olan hastalar, patolojik kırık olan has-

talar, klopidogrel alımını başvuru öncesi kesen hastalar ve operasyon öncesi kan transfüzyonu yapılan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Hasta onamı alınması sonrası yeterli miktarda trombosit ve eritrosit süspansiyonu hazırlandı. Tüm hastalara cerrahi girişim öncesi en uygun koşullar hazırlandıktan sonra kalça eklemine yaklaşım hasta sırtüstü yatar pozisyonda büyük trokanter masanın kenarında olacak şekilde iken Watson-Jones insizyonu ile yapıldı. Kaslar uygun diseksiyon ile ayrıldı ve eklem kapsülü femur boyunu boyunca uzunlamasına açıldı ve cerrahi girişim uygulandı. Hastaların tümüne birinci kuşak sefalosporin ile antibiyotik profilaksisi uygulandı. 151 hastaya çimento-uz bipolar parsiyel protez, 60 hastaya çimentolu bipolar parsiyel protez uygulandı. Ameliyat sonrası birinci günde aspiratif drenajlar sonlandırıldı, kalça ve diz kaslarını güçlendirici egzersizler başlandı. Bütün hastalar ameliyat sonrası 24 saat içinde ağrıyı tolere edebildikleri andan itibaren yürüteç ile mobilizasyon için teşvik edildi.

Hastalar yaş, cinsiyet, cerrahiye giriş zamanı, cerrahi sonrası yapılan kan transfüzyon miktarı, oluşan komplikasyonlar, ASA skoru, hastanede kalış süresi ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme Kruskal-Wallis varyans analizi, Pearson ki kare testi ve Mann-Whitney U test ile yapıldı. Tüm analizler SPSS 16.0 Windows istatistik paket programında yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Klopidogrel kullanan ve ilk 48 saat içinde opere edilenler 74 hasta (grup 1), klopidogrel kullanan ve beşinci günden sonra opere edilen 55 hasta (grup 2), herhangi bir antiagregan kullanmayan ve dışlama kriterlerini içermeyen 82 hasta (grup 3) olmak üzere toplam 211 hasta çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında yaş cinsiyet operasyon öncesi hemoglobin değerleri ve ASA skorları açısından anlamlı fark tespit edilemedi (Tablo 1). Birinci grupta cerrahi süre diğer gruplara göre daha uzun olmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2). Gecikmiş cerrahi uygulanan grup 2 de istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmasa da daha düşük kalça skorları elde edilmiştir. Hastanede kalış süresi ikinci grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0.01). Klopidogrel bırakılmasından sonra erken cerrahi yapılan hastalara (grup 1) diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla kan transfüzyonu yapılmıştır (p=0.023). Klopidogrel bırakılmasından sonra gecikmiş cerrahi yapılan grupta (grup 2) ilk otuz gün içinde ve ilk 3 ay içinde ölüm oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, p=0.031, p<0.01).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı.

	Klopidogrel <48 saatte opere edilen (SD)	Klopidogrel ≥5 günde opere edilen (SD)	Kontrol <48 saatte opere edilen (SD)	p
Yaş	76.53 (7.62)	75.53 (7.03)	79.81 (7.47)	0.24
Preop süre (gün)	1.79	5.82*	1.68	0.02
Preop HGB	11.89 (1.161)	12.18 (1.26)	12.48 (1.36)	0.64
ASA skoru	3.30 (0.656)	3.45 (0.722)	3.18 (0.645)	0.38
Kalça kırığı(n)	74	55	82	

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılığı oluşturan grup.

Uygulanan anestezi şekilleri açısından değerlendirildiğinde birinci ve ikinci grupta genel anestezi ve periferik (siyatik-femoral sinir) blok uygulamaları ön planda iken üçüncü grupta spinal anestezi uygulamasının daha çok tercih edildiği tespit edilmiştir (Tablo 2). İkinci grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda (%25.4) komplikasyon görüldü ($p<0.01$). Bu komplikasyonlardan 4 tanesi yoğun bakım takibi gerektiren ciddi komplikasyonlar idi. Bir hasta ikinci gün kaybedildi. Birinci grupta bir hastada yoğun bakım tedavisi gerektiren komplikasyon oldu hasta operasyon sonrası üçüncü günde kaybedildi. Sadece ikinci grupta bulunan üç hastada bası yarası

gelişmişti. Uygun yara bakımı yöntemleri ile tedavi edilebildi. Birinci grupta üç hastada yara bakımı ve uygun antibiyotik ile tedavi edilen yüzeysel enfeksiyon görüldü. İkinci gruptaki bir hastada iki aşamalı revizyon cerrahisi ile tedavi edilen derin enfeksiyon görüldü (Metisilin dirençli *S. Aureus*). Birinci grupta üç, ikinci grupta dört, üçüncü grupta dört hastada yara yerin de non enfeksiyöz akıntı oluştu. Bu olgularda enoksoparin kesildikten sonra akıntı durdu. İkinci ve üçüncü grupta birer hastada alt solunum yolu enfeksiyonu görüldü, bu hastalar göğüs hastalıkları servisine yatırılarak tedavi edildi. Grup bir ve ikide birer hastada grup üç de ise iki hastada idrar yolu

Tablo 2. Bulguların gruplara göre dağılımı.

	Klopidogrel <48 saatte opere edilen (SD)	Klopidogrel ≥5 günde opere edilen (SD)	Kontrol <48 saatte opere edilen (SD)	p
Erkek/Kadın (n)	33/41	26/29	37/45	0.084
Kan transfüzyonu (ü)	3.16 (1.253)*	2.40 (1.30)	2.25 (1.224)	0.023
Cerrahi süre (dk)	60.26 (7.831)	59.20 (7.896)	58.08 (8.277)	0.213
Yatış süresi (gün)	8.13 (3.457)	14.53 (4.327)*	7.53 (4.411)	<0.01
Haris kalça skoru	81.80 (13.165)	78.27 (17.228)	83.27 (7.631)	0.059
Ölüm n, (%)				
Otuz gün içinde	2 (2.7)	4 (7.2)*	1 (1.2)	0.031
Üç ayda	4 (5.4)	7 (12.7)*	3 (3.6)	<0.01
Anestezi n, (%)				
Genel	33 (44.6)	22 (40.0)	17 (20.7)	
Spinal	0 (0.0)	14 (25.4)	36 (43.9)	
Periferik blok	41 (55.4)	19 (34.6)	29 (35.3)	
Komplikasyonlar (n)				
Miyokart iskemisi	1 (Üçüncü gün ex)	2	0	
SVO	0	1 (İkinci gün ex)	0	
Pulmoner emboli	0	0	1	
Atriyal fibrilasyon	0	1	0	
Alt solunum yolu enf.	0	1	1	
Yara yeri enfeksiyonu	3	1	0	
Nonenfeksiyöz akıntı	3	4	4	
Bası yarası	0	3	0	
Üriner trakt enfek.	1	1	2	
Toplam, n (%)	8 (10.8)	14 (25.4)*	8 (9.7)	<0.01

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılığı oluşturan grup.

efeksiyonu (*E. Coli*) görüldü uygun antibiyotik ile tedavi edilebildi (Tablo 2).

Tartışma

Antiplatelet tedavi alırken kalça kırığı gelişen hastaların ameliyat zamanlaması tartışmalı bir durumdur. Trombositler hala bu ilaçların etkisi altındayken ameliyat yapılmasını destekleyenlerin yanında trombosit agregasyon fonksiyonlarının geri gelmesi için en az beş gün beklenerek erken cerrahiden vazgeçilmesini önerenlerde vardır.^[7] Bu konuda kalça cerrahisi alanında kanıta dayalı bir rehber olmamakla beraber klopidogrel tedavisi altında kalp cerrahisi uygulanan hastalardan elde edilen sonuçlar belirleyici olmaktadır. Koroner stent implante edilen ve klopidogrel kullanan hastaların %5'inde ilk bir yıl içerisinde kardiyak nedenli olmayan cerrahi operasyonlar yapılmaktadır.^[9] Klopidogrel kullanan hastalarda yapılan cerrahi müdahalelerin kanama riskini arttırdığı gösterilmişse de^[10] bu grup hastalarda özellikle klopidogrel tedavisinin vaktinden önce kesilmesine bağlı perioperatif dönemde kardiyovasküler komplikasyonların arttığı gösterilmiştir.^[9] Amerika Kardiyoloji Cemiyeti, Amerika Göğüs Hastalıkları Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin yayınladığı rehberlerde klopidogrel kullanımının süresi ve dozu vurgulanmaktadır.^[11] Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin rehberinde elektif cerrahi öncesi kanama riskini azaltmak için klopidogrel'in 5 gün önceden kesilmesi ve stent implante edilen hastalarda stent trombozunu engellemek için stentin türüne göre altı hafta ile 12 ay arasında elektif cerrahinin ötelenmesi önerilmektedir.^[12]

Çalışmamızda kalça kırığı nedeniyle erken opere edilen hastalarda klopidogrel kullanımına bağlı ciddi komplikasyon gelişmemiştir. Aksine, hastanede yatış süresinin uzaması, 30 ve 90 günlük mortalite artışı klopidogrel'in trombositler üzerindeki etkisinin geri dönmesi beklenecek operasyon ertelenen hastalarda görülmüştür. Kan transfüzyon ihtiyacı klopidogrel kesildikten sonra erken opere edilen grupta daha fazla olmuştur. Klopidogrel kesildikten sonra geç opere edilen grupta komplikasyon oranları daha yüksek bulunmuştur.

Cerrahi tedavinin zamanlaması hastanın postoperatif dönemdeki sonuçları açısından çok önemlidir. Fonksiyonel iyileşmenin mobilizasyonun ötelenmesine bağlı olarak gecikmesi, uzamış yatak istirahatına bağlı derin ven trombozu, enfeksiyon, deri ülserleri gibi medikal komplikasyonlarda artış cerrahi işlemin zamanlamasıyla yakından ilişkili bulunmuştur.^[13] Operasyon öncesi klopidogrel kullanan hastalarda trombosit fonksiyonlarının normalleşmesi için cerrahinin ötelenmesi kırık bölgesindeki kanamaların artması riskine ek olarak cerrahinin

ertelenmesine bağlı riskleri de arttırmaktadır. Simunovic ve ark. yayınladıkları beş prospektif gözlemsel çalışmanın meta-analizinde erken cerrahi uygulanan (72 saat içinde) hastaların mortalitesinin geç cerrahi uygulanan hastaların mortalitesinden daha düşük olduğunu gösterilmiştir.^[14] Bundan başka, 16 gözlemsel çalışmadan oluşan bir meta-analizde cerrahi onarımın 48 saat ve daha fazla ertelenmesi artmış 30 günlük ve bir yıllık mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca erken cerrahi azalmış ağrı ve kısalmış yatış süresiyle de yakından ilişkilidir.^[15] Çalışmamızda ikinci grupta yer alan hastaların daha uzun süre hastanede kaldıkları, kalça skorlarının daha düşük olduğu, mortalite oranlarının daha yüksek olduğu, bası yarası gibi komplikasyonların gecikmiş cerrahi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamız göstermiştir ki operasyon öncesi klopidogrel kullanan hastalarda erken cerrahi ciddi kanama komplikasyonlarıyla ilişkili değildir. Bu bulgu Collinge ve ark. yaptığı 1118 hastayı kapsayan retrospektif kohort analizinin sonuçlarına paraleldir.^[16]

Fakat dekompanse kalp yetmezliği, aktif enfeksiyon, ciddi akciğer hastalığı veya akut koroner sendrom gibi eşlik eden hastalıkların varlığında cerrahi müdahale zamanı ameliyat öncesi inceleme ve ameliyat öncesi bu hastalıkların acil tedavisine bağlı değişebilmektedir.

Ayrıca, antiplatelet ajanların kesilmesinin rebound koagülasyon artışına neden olduğu bilinmektedir.^[3] Travma, cerrahi girişim ve immobilitate de bu hastalarda artmış koagülasyona neden olmaktadır. Bu geçici hiperkoagülatif durum ameliyat sonrası üç-beşinci günlerde zirve yapmaktadır ve bu nedenle kardiyak mortalite riski klopidogrel kesildikten sonraki dört-sekiz gün arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır.^[17] Özellikle kesintisiz klopidogrel tedavisi alması gereken hastalarda klopidogrel'in olması gerekenden erken kesilmesi ve bu hiperkoagülatif durum akut stent trombozu gibi ciddi mortalite ile ilişkili komplikasyonlara neden olabilir. Çalışmamızda ikinci grupta yüksek mortalite ve diğer komplikasyonların daha fazla olması bu durumla ilişkili olabilir.

Cerrahi girişimin trombositler hala klopidogrel etkisi altındayken yapılmasının kanama miktarını arttıracığı gösterilmiştir.^[2,14,18] Fakat bu verilerin çoğu heparin tedavisi altında yapılan kardiyak cerrahilerden edinilmiştir. Bu çalışmada da klopidogrel kesildikten sonra erken dönemde opere edilen hastalarda transfüzyon miktarının arttığı saptanmıştır. Fakat bu artış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Lavelle ve ark. artmış transfüzyon ihtiyacına rağmen kalça kırığı cerrahisinin ötelenmeden uygulanabilirliğini göstermiştir.^[19] Ayrıca, Nydick ve ark. klopidogrel kullanan hastalarda kalça kırığı operasyonlarının transfüzyon ihtiyacında artış olmadan erken dönemde yapılabileceğini göstermiştir.

[20] Collinge ve ark. klopidoğrel kullanımının kalça kırığı cerrahisinde artmış kanama komplikasyonu ve artmış transfüzyon ihtiyacıyla ilişkili olmadığını göstermiştir.^[16] Bizim çalışmamızda birinci grupta artmış transfüzyon ihtiyacı ve yüzeysel enfeksiyon oranı ön plana çıkmaktadır. Bu durum kanama kontrolü için geçirilen zaman ile ilişkili olabilir.

Solunum sistemi ve kardiyovasküler problemleri olan hastalara genellikle spinal anestezi uygulanır. Klopidoğrel alan hastalarda bu gibi durumlarda epidural hematoma gibi ciddi komplikasyonlar oluşabilir. Çoğu anestezi ve cerrah elektif olgularda cerrahinin ertelenmesini önermektedir. Ancak yaşlı hastalarda cerrahi ertelenmenin yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olması nedeni ile güvenli santral nöral blok sağlanması için seçilmiş hastalara uygun trombosit transfüzyonu yapılması ve platelet fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.^[21] Çalışmamızda klopidoğrel alan ve erken cerrahi yapılan grupta genel anestezi ve periferik sinir (siyatik-femoral) bloğu yöntemleri tercih edilmiştir. Diğer gruplarda uygulanan spinal anestezi yöntemi ile ilgili bir komplikasyon tespit edilmemiştir. Bu hastalarda komplikasyonların önlenmesi için tecrübeli anestezi ve hastaya göre anestezi yöntemi seçimi önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızın retrospektif karakterde olması, relatif olarak klopidoğrel kullanan hasta sayısının (grup 1 ve grup 2) az olması ve kanama komplikasyonunun yapılan kan transfüzyon miktarına bakılarak tahmin edilmesi çalışmanın zayıf yönleridir. Öte yandan literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında; aynı cerrahi tekniğin kullanılmış olması ve klopidoğrel kullanan hastaların klopidoğrel kesildikten sonra cerrahi sürelerine göre iki farklı grup olarak sınıflandırılabilirliği çalışmamızın güçlü yönleri olarak değerlendirilebilir. Bulgularımız literatürde kalça kırığı nedeniyle cerrahi planlanan yüksek riskli hastaların preoperatif dönemde klopidoğrel kullanımlarının cerrahi sonuçları etkilemediği yönündeki verileri destekler niteliktedir.

Çıkar örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Kannus P, Parkkari J, Sievänen H, Heinonen A, Vuori I, Järvinen M. Epidemiology of hip fractures. *Bone* 1996;18(1 Suppl):57–63.
2. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010;152(6):380–90.
3. Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth* 2008;55:146–54.
4. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9–14.
5. Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:928–33.
6. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, Nolan BW, Adams JE, Powell RJ, et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg* 2011;54:779–84.
7. Steele MJ, Fox JS, Fletcher JP, Grigg LE, Bell G. Clopidogrel dilemma for orthopaedic surgeons. *ANZ J Surg* 2011;81:774–84.
8. Wordsworth DR, Halsey T, Griffiths R, Parker MJ. Clopidogrel has no effect on mortality from hip fracture. *Injury* 2013;44:743–6.
9. Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, Graham C, Wild SH, Slack R, et al. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:236–42.
10. Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:928–33.
11. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007;100:1364–9.
12. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Foliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–55.
13. Zuckerman JD. Hip fracture. *N Engl J Med* 1996;334:1519–25.
14. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, Guyatt GH, Schemitsch E, Debeer J, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2010;182:1609–16.
15. Orosz GM, Magaziner J, Hannan EL, Morrison RS, Koval K, Gilbert M, et al. Association of timing of surgery for hip fracture and patient outcomes. *JAMA* 2004;291:1738–43.
16. Collinge CA, Kelly KC, Little B, Weaver T, Schuster RD. The effects of clopidogrel (Plavix) and other oral anticoagulants on early hip fracture surgery. *J Orthop Trauma* 2012;26:568–73.
17. Wilson D, Cooke EA, McNally MA, Wilson HK, Yeates A, Mollan RA. Changes in coagulability as measured by thrombelastography following surgery for proximal femoral fracture. *Injury* 2001;32:765–70.
18. Johansen A, White J, Turk A. Clopidogrel therapy-impli-

- cations for hip fracture surgery. *Injury* 2008;39:1188–90.
19. Lavelle WF, Demers Lavelle EA, Uhl R. Operative delay for orthopedic patients on clopidogrel (plavix): a complete lack of consensus. *J Trauma* 2008;64:996–1000.
21. Harty JA, McKenna P, Moloney D, D'Souza L, Master-son E. Anti-platelet agents and surgical delay in elderly patients with hip fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2007;15:270–2.

YAZARIN ÇEVİRİSİ