

Periferik Arter Cerrahisi Sonrasında Antiagregan Tedavi: Asetil Salisilik Asit ile Tiklopidin'in Karşılaştırılması

Tahir Yağdı, Mustafa Çıkırıkçioğlu, Hakan Posacıoğlu, Tanzer Çalkavur, Yüksel Atay, Mustafa Özbaran, Ali Telli, Önel Bilkay, İsa Durmaz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı-İzmir

ÖZET

Amaç: Asetil salisilik asit periferik vasküler cerrahi sonrası greft oklüzyonunu önlemede en sık kullanılan tıbbi ajandır. Bu çalışma infrainguinal arteriyel bypass cerrahisi sonrasında asetil salisilik asit ve tiklopidin'n safen ven bypass greftinin açık kalım oranları üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Aralık 1996 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında femoropopliteal ya da femorotibial safen ven bypass greft operasyonu uygulanan 60 hasta çalışmaya alındı. Randomize olarak 28 hastaya tiklopidin, 32 hastaya ise asetil salisilik asit verildi. Çalışma sonunda greft açık kalımı fizik muayene, anjiyografi veya doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Önemli yan etkiler analiz edildi.

Sonuçlar: Çalışma sonunda Ankle-brakial indeks tiklopidin grubunda ortalama olarak 0.95 iken asetil salisilik asit grubunda 0.90 idi. Ortalama 15 aylık takip periyodu sonunda tiklopidin grubunda greft açık kalım oranı %85,7 idi. Asetil salisilik asit grubunda ise yaklaşık 17 aylık takip periyodu sonunda greft açık kalım oranı %84,4 idi ($p>0.05$).

Tartışma: Asetil salisilik asit tedavisi ile karşılaştırıldığında tiklopidin tedavisi uygulanan grupta alt ekstremitte safen ven bypass greftlerinin açık kalım oranlarının benzer olduğu görülmektedir. İlaç aynı zamanda iyi tolere edildiği için bypass cerrahisi sonrasında greft oklüzyonunu önlemede bir alternatif olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Periferik arter cerrahisi, Tiklopidin, Asetil salisilik asit, Safen ven grefti

SUMMARY

ANTIAGREGAN TREATMENT AFTER PERIPHERIC ARTERIAL SURGERY: COMPARISON THE INFLUENCE OF TICLOPIDINE AND ACETYLSALICYLIC ACID

Objective: Acetylsalicylic acid is the most used drug for prevention graft occlusion after peripheral arterial bypass surgery. This study was performed to evaluate the influence of ticlopidine and acetylsalicylic acid on patency of saphenous vein bypass grafts after infrainguinal arterial bypass surgery.

Material and Methods: From December 1996 to May 1999, 60 patients with femoropopliteal or femorotibial saphenous vein bypass grafts were enrolled in the study. A total of 28 patients were assigned to receive ticlopidine and 32 to receive acetylsalicylic acid. At the end of the study patency was assessed by physical examination, angiography or doppler ultrasonography. The incidence of major adverse events were analysed.

Results: After the study period ankle-brachial index was 0.95 in ticlopidine group whereas 0.90 acetylsalicylic acid group. At the end of the 15 months follow-up period, patency rate was %85.7 in ticlopidine group. In acetylsalicylic acid group, patency rate was %84.4 after the 17 months follow-up period ($p>0.05$).

Conclusions: As compared with acetylsalicylic acid therapy, ticlopidine therapy similarly maintained the patency of saphenous vein bypass grafts in the lower extremity. Since the drug was well tolerated, it can be use as an alternative drug to prevent graft occlusion after bypass surgery.

Key Words: Peripheral arterial surgery, Ticlopidine, Acetylsalicylic acid, Saphenous vein raft.

Günümüzde gittikçe artan sayıda olguda periferik arter hastalığı ile karşılaşmaktadır. Alt ekstremitte arterlerinin duvarında morfolojik değişikliklerle karakterize olan ateroskleroz, periferik arter hastalığının başlıca nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafın-

dan efora bağlı olarak bacaklarda hissedilen ve hastayı yürümekten alıkoyan, ancak 10 dakika istirahat edildiğinde ortadan kaybolan ağrı olarak tanımlanan intermittant klodikasyon, periferik arter hastalığının genellikle ilk belirtisidir. Tıbbi tedavi ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler

YAZIŞMA ADRESİ: Prof. Dr. İsa Durmaz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

sonucunda daha önce inoperabl kabul edilen olgulara bile operatif tedavi seçeneği sunulabilmektedir.

Femoropopliteal segment özellikle 60 yaş üstü hastalarda alt ekstremitelerde en fazla aterosklerozun gözlendiği bölgedir. İnfringuinal arteriyel bypass cerrahisinde en çok kullanılan greft otolog safen venidir (1,2). Ameliyat sonrasında antiagregan veya antikoagulan kullanmayan olgularda greft açık kalım oranı özellikle dizaltı bypasslarda 2 yılda yaklaşık %50 civarına kadar inmektedir (3). Anastomozdaki teknik hatalar, greftteki yapısal bozukluklar, kısa yada kıvrımlı greftler veya hiperkoagulabilite gibi etkenler erken dönemdeki tıkanıklıklarda önemli rol oynamaktadırlar. İyi anastomoz tekniği, antikoagulan ve antiagregan tedavi, iyi kalitede ven grefti ve perioperatif iyi hemodinamik takip bu dönemdeki tıkanmaları önleyebilmektedir.

Geç dönemdeki tıkanıklıklar ise arterdeki ilerleyici ateroskleroza veya greftteki fibröz intimal hiperplaziye bağlıdır (4). Antiplatelet ajanların koroner arter cerrahisinde erken ve uzun dönem greft patensisini arttırdığını gösterilmiştir (5,6). Bu ajanların periferik bypasslardan sonra erken trombozu önlediği ancak geç dönemde oluşan intimal hiperplaziyi engelleyemediği ve uzun dönem sonuçları üzerine olumlu etkisinin olmadığı iddia edilmektedir (7,8).

Bu çalışma periferik arter hastalığı nedeniyle opere edilen olgularda tiklopidin ile asetil salisilik asit (ASA) kullanımının kısa ve orta dönem açık kalma oranına olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla düzenlenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Aralık 1996 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda periferik arter hastalığı nedeniyle elektif koşullarda safen ven grefti kullanılarak femoropopliteal ya da femorotibial bypass operasyonu yapılan ve sonrasında tiklopidin tedavisi uygulanan 28 periferik arter hastası çalışma grubu olarak ele alındı. Olgulara 2x250 mg (500 mg/gün) tiklopidin tedavisi uygulandı. Safen ven grefti kullanılarak femoropopliteal yada femorotibial bypass uygulanan ve operasyon sonrasında 100 mg/gün ASA verilen 32 periferik arter hastası ise bağımsız eşzamanlı kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya her iki cinsten 26 ile 75 yaş arasında, aterosklerotik ti-

kayıcı arter hastalığı nedeniyle opere edilmesi gereken ve safen ven grefti kullanılan hastalar alındı. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri ise: akut iskemi, aynı taraf aorta iliak segmentte anlamlı darlık oluşturan lezyon, reoperasyon, ek cerrahi girişim, hepatik yada renal disfonksiyon, rutin kan tablosunda bozukluk ve başka bir nonsteroid antienflamatuar ajan kullanılması idi.

Hastalar ilk 3 ay 15 günde bir, daha sonra ise 3 ayda bir kontrole çağırıldılar. Kontrollerde distal nabız kontrol edildi. Ankle brakial indeks (ABİ) ölçüldü. Efor kapasitesi değerlendirildi. Arteriyel doppler ultrasonografi yada digital subtraction anjiyografi ile yapılan bypassın kontrolü gerçekleştirildi. Greftin açık olması kriterleri: greftte nabız olması, ankle brakial indeks te azalma olmaması, anjiyografide greftte ya da anastomozda tıkanıklık olmaması olarak belirlendi. Klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi çalışma ile ilgisi olmayan klinisyenler tarafından gerçekleştirildi.

Hastalara kullandıkları ilaçlar ve yan etkileri hakkında bilgi verildi, birlikte kullanıldığında ilacın etkisini değiştirebilecek ilaçların listesi verilerek olası etkileşimler önlenmeye çalışıldı. Hastaların ilaçlara sekonder yan etkiler açısından takip edilen parametreleri ise klinik bulgular, rutin hemogram ölçümleri ve rutin biyokimya (kan üre, kreatinin, SGOT, SGPT, LDH, Na, K) tetkikleridir.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümünde yapıldı. Tüm veriler aritmetik ortalama ve standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Gruplar arasında değişken verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız-Student T testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Fischer in exact testi veya chi-square testi yapıldı ve p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Olgulara ait bilgiler Tablo1'de özetlenmiştir. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, sigara veya alkol kullanımı, ek hastalık, geçirilmiş cerrahi girişim, kan lipid düzeyi yüksekliği bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tiklopidin tedavisi uygulanan 28 periferik arter hastasından 4 üne A. Tibialis posterior, a, 1

Tablo 1. Periferik Arter Hastalığı Nedeniyle Opere Edilen Olgulara Ait Bilgiler

	Tiklopidin grubu n (%)	ASA grubu n (%)	P değeri
Hasta sayısı	28	32	
Yaş 51(37-71)	54(48-70)	0.56	
Cinsiyet			
Erkek	24 (86)	27 (84)	0.61
Kadın	4 (14)	5 (16)	0.59
Ek hastalık			
Hipertansiyon	13 (46.4)	16 (50.0)	0.48
Diabetes Mellitus	7 (25.0)	8 (25.0)	0.81
Hiperkolesterolemi	11 (39.5)	10 (31.2)	0.25
Koroner arter hastalığı	6 (21.4)	8 (25.0)	0.19
Geçirilmiş PTCA	2 (7.0)	2 (6.2)	0.36
Geçirilmiş Mİ	4 (14.0)	3 (9.3)	0.12
Geçirilmiş CABG2 (7.0)	3 (9.3)	0.14	
Karotis arter stenozu	6 (21.4)	6 (18.7)	0.41
Sigara içimi	13 (46.4)	12 (37.5)	0.15
Preoperatif ABİ	0.55(0.20-0.70)	0.48(0.15-0.65)	0.12

Kısaltmalar: Mİ: Myokard infarktüsü; ABİ= Ankle brakial index; PTCA= Perkutan transkoroner anjiyoplasti; CABG= Koroner arter bypass greft.

ine A. Tibialis anterior a distal periferik bypass uygulanmıştır. Bu olguların proksimal arterlerindeki ciddi aterosklerotik lezyonlar nedeniyle ekstremiteler koruması amacıyla bu operasyonlar yapılmıştır. Diğer 23 olgunun 15'ine dizüstü femoropopliteal bypass, 8'ine ise dizaltı femoropopliteal bypass uygulanmıştır.

ASA tedavisi uygulanan 32 periferik arter hastasının 25'ine femoropopliteal safen bypass, 7 sine distal periferik bypass (1 ine A. Tibialis anterior, 1 ine A. Peronealis, 5 ine A. Tibialis posterior) uygulanmıştır. Yapılan operasyonlara ait bilgiler Tablo 2 de verilmiştir.

Postoperatif erken dönemde her iki grupta mortalite olmamış tüm hastalar taburcu edilmiştir. Geç dönemde tiklopidin grubundaki 1 hasta miyokard infarktüsü nedeniyle postoperatif 11. ayda, 1 hasta ise hipertansiyona bağlı intraserebral hemoraji nedeniyle 21. ayda kaybedilmiştir (%7.0). ASA alan grupta 1 hasta postoperatif 10. ayda inme nedeniyle, 1 hasta postoperatif 15. ayda gastrointestinal malignensi nedeniyle, 1 hasta ise 18. ayda konjestif kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir (%9.4). Postoperatif erken dönemde tiklopidin grubunda 1 hastada, ASA grubunda ise 2 hastada yara yeri enfeksiyonu gözlenmiş ve uygun antibiyotik tedavisi uygulanan hastalar taburcu edilmiştir. Hastaların çalışma periyodu sonrasında saptanan ABİ leri tiklopidin grubunda ortalama 0.95 (0.80-1.25) iken

ASA grubunda 0.90 dır (0.75-1.10). Postoperatif ABİ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Her iki grupta da egzersiz kapasitesinde belirgin artış saptanmıştır.

Postoperatif dönemde tiklopidin tedavisi uygulanan grupta ortalama hasta takip süresi 15.3(9.2 ay (2-29 ay), ASA tedavisi uygulanan grupta ise 17.1(9.8 (2-29) aydır. Tiklopidin grubunda ekstremiteler koruması amacıyla distal periferik bypass uygulanan 1 olguda postoperatif 6. ayda greft trombozu ve iskemi nedeniyle diz altı amputasyon uygulanmıştır.

ASA grubunda femoropopliteal safen ven bypass uygulanan 1 olguda postoperatif 14. ayda distal anastomozda gelişen darlık nedeniyle reoperasyon uygulanmıştır. ASA grubundaki bir diğer hastada ise karotis arter darlığı nedeniyle karotis endarterektomi ve safen yama uygulanmış, bu hastaya oral antikoagulan başlanması nedeniyle çalışma harici bırakılmıştır. Her iki grupta 1'er hastaya koroner arter bypass cerrahisi uygulanmıştır. Tiklopidin grubundaki 1 hastada ise postoperatif 12. ayda melena olmuş ve ilaç kesilerek hasta çalışmadan çıkartılmıştır. ASA grubunda ise 1 hastada görülen epistaksis ilacın kesilmesi gerekmeden giderilmiştir. Tiklopidin grubunda 2 hastada, ASA grubunda ise 1 hastada ilacın kesilmesini gerektirmeyen diare görülmüş, tiklopidin grubundaki 1 hastada ise karaciğer fonksiyon testlerinde kısa süreli hafif

bir yükseklik kendiliğinden düzelmiştir.

Çalışma sonunda tiklopidin grubunda 14 hastada renkli doppler ultrasonografi ile 10 hastada ise anjiyografi ile greft açık kalımı değerlendirilmiştir. ASA grubundaki hastaların 16'sına renkli doppler uygulanırken 11 hastaya anjiyografik inceleme yapılmıştır (Resim 1). Çalışma periyodu sonunda tiklopidin grubunda greft açık kalım oranı %85,7 idi. Asetil salisilik asit grubunda ise greft açık kalım oranı %84,4 idi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Periferik arter hastalığı sıklıkla aterosklerotik bir patoloji sonucunda damar lümeninin daralması ile ortaya çıkar. Lümendeki daralmanın şiddeti ekstremitelere distaline giden kan miktarını, bu da hastalığın seyrinde ortaya çıkan farklı klinik bulguları belirler. Genelde uzun yıllar sonrasında ortaya çıkan bu tıkanıklıklar kompensatuvar bir mekanizma olan kollateral dolaşım gelişimi ile beraberdirler. Periferik arter hastalığı genellikle alt ekstremitelerde kendini göstermektedir. Olgularda ortaya çıkan darlığın şiddeti ve kollateral dolaşımın varlığı egzersiz ağrısından gangrene kadar değişen şekillerde klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Periferik arter hastalarında tıbbi tedavi genelde egzersiz ile ağrısı olan olgularda kullanılmaktadır. Bu tedavi ile hedeflenen amaç antiagregan ve antikoagülan ilaçlar ile mevcut lümen daralmasını daha da arttıracak bir trombozun önlenmesi ve eritrosit fleksibilitatesinin, kapiller permeabilitenin artırılması ile doku beslenmesinin sağlanmasıdır. Bu amaçla kullanılan ilaçların başında ASA, dipiridamol, tiklopidin, pentoksifilin ve benzeri vazodilatör ajanlar, kısa ve uzun etki süreli parenteral antikoagülanlar (yüksek ve düşük molekül ağırlıklı heparin preparatları) ve oral antikoagülan ilaçlar sayılabilir. Tiklopidin 1990'lı yıllarda kullanıma sunulan, oldukça etkili ve geniş antiagregan aktivite spektrumuna sahip bir ajandır (9). ASA'ten farklı olarak siklooksijenaz yolunu inhibe etmeden sadece ADP'ye bağımlı trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Bunu trombosit aktivasyonunun, salınan ADP etkisiyle güçlenmesini önleyerek gerçekleştirmektedir (10). Tiklopidin fibrinojenin trombosit üzerinde bulunan aktif duruma geçmiş fibrinojen reseptörlerine (GPIIb-IIIa kompleksi) bağlanmasını engelleyerek trombosit agregasyonunu önler (11,12). Tiklopidin, trombosit agregas-



Resim 1. Safen ven grefti ile dizaltı femoropopliteal dizaltı bypass uygulanan Ticlopidin grubundaki bir olguda postoperatif kontrol anjiyografisinde distal anastomozun patent olduğu görülmektedir.

yonunun kritik basamaklarından biri olan fibrinojenin bağlanmasını önlediğinden, yalnızca tek bir yoldan etkili diğer inhibitörlerin aksine, bütün uyaranlara bağlı olarak gelişen trombosit agregasyonunu bloke edebilir.

Periferik arter hastaları iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık açısından yüksek morbidite ve mortalite ile karşı karşıyadırlar (13). Çeşitli çalışmalar periferik arter hastalığı mevcut olan hastaların %60 kadarının teşhisi izleyen 10 yıl içinde iskemik kalp hastalığı ya da inme nedeniyle kaybedildiğini göstermektedirler (14,15). Bu nedenle bu tür hastaları değerlendirirken risk faktörlerini de gözönüne alarak bunları önlemeye yönelik tedaviye bir an evvel başlamak gerekmektedir. Bu şekilde periferik arter hastalığına yönelik cerrahi tedavi sonrasında hem greft tıkanması önlenmiş olacak hem de kardiyovasküler ve serebrovasküler olay insidansı azaltılmış olacaktır. Tiklopidin ve ASA in bu amaçla kullanılabilirliklerini değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. STIMS (Swedish Tiklopidin Multicentre Study) çalışmasında tiklopidin in intermittent kladikasyonu olan hastalarda ölümle sonuçlanan yada ölümle sonuçlanmayan miyokard infarktüsü, geçici iskemik atak ve ani ölüm tehlikesini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (16). Yirmi bir merkezde 615 hasta üzerinde yapılan plasebo kontrollü EMATAP (Estudio Multicentrico Argentino de la Ticlopidine en las Arteriopas Perifericas) çalışmasında periferik arter hastalığı olan bireylerde tiklopidin kullanımının tüm vasküler olaylara (miyokard

Tablo 2: Periferik Arter Hastalığı Nedeniyle Opere Edilen Olgulara Ait Operatif ve Postoperatif Bilgiler

	Tiklopidin grubu	ASA grubu	P değeri
Femoropopliteal bypass	23	25	0.58
Diz üstü	15	15	0.34
Diz altı	8	10	0.29
Distal bypass	5	7	0.32
Femorotibialis posterior	4	5	0.28
Femorotibialis anterior	1	1	0.62
Femoroperoneal	0	1	0.55
Postoperatif ABİ	0.95 (0.80-1.25)	0.90 (0.75-1.10)	0.72
Takip süresi (ay)	15.3 (2-29)	17.1 (2-29)	0.45
Greft açık kalımı	%85.7	%84.4	0.52
Reoperasyon	0	1	0.63
Greft trombozu	1	0	0.57
Ampütasyon	1	1	0.64

Kısaltmalar: ABİ= Ankle brakial indeks

infarktüsü, inme) yakalanma riskinde %75.4, vasküler cerrahi girişimi gereksiniminde ise %87.2 oranında azalma sağladığını göstermiştir (17). Qian ve Iwai tiklopidin in periferik arter hastalarında kutanöz mikrosirkülasyonu arttırdığını göstermişlerdir (18).

Ciddi iskemisi olan periferik arter hastalarında ise (aktif hayatı olanlarda ve gençlerde kısa mesafelerde egzersiz ağrısı, istirahat ağrısı, ayakta iyileşmeyen yara ve gangren) cerrahi tedavi endikasyonu ortaya çıkmaktadır. Tıbbi tedavide kullanılan ajanlar cerrahi tedavi sonrasında yapılan girişimin başarısının devamında da rol almaktadırlar. Teknik olarak yeterli bir operasyon ve anastomoz yapıldığı halde greft oklüzyonu görülebilmektedir. Erken dönemde greft tıkanıklıklarının en önemli nedenlerinden birisinin de tromboz olduğu düşünülürse antiagregan ve antikoagülan ajanlarla greft açıklığının korunmasına önem verilmesi gerektiği açıktır. Heparin erken dönemde yararlı olmakla birlikte uzun dönem kullanımı pratik değildir (19). Oral antikoagülanların bu amaçla kullanımı konusunda bir fikir birliği yoktur. Warfarin'in ASA ve dipiridamol ile karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada greft tipi ile ilişkili olmadan iyi sonuçlara sahip olduğu belirtilmekte ancak hemoraji riskinin fazla olduğu ifade edilmektedir (20). ASA'nın dipiridamol ile birlikte yada yalnız başına periferik arter bypass cerrahisi sonrasında kullanımına ilişkin yapılan çalışmalarda faydalı olduğunu ifade

eden yayınlar olduğu gibi (21), faydalı etkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (22). Koroner arter bypass cerrahisinde tiklopidin in internal mammarian arter veya safen veni greftlerinde açık kalım oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (23,24). Tiklopidin koroner bypass cerrahisi sonrasında sadece greft açıklığının devamına ek olarak inme ve myokard infarktüsü görülme oranların da azaltarak sağ kalımı arttırmaktadır. Tiklopidinin periferik bypass yapılan olgularda kullanımı ile ilgili bir çalışma Becquemin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda uzun dönem açık kalma oranları üzerine tiklopidinin anlamlı bir şekilde katkısı olduğu saptanmıştır. Nevelsteen ve arkadaşları tiklopidin tedavisi altında aortofemoral bypass uygulananlarda kanama riskinin minimal arttığını, protez yüzeyinde platelet birikiminin inhibe edildiğini göstermişlerdir (25).

Tiklopidin ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda nötropeni ve trombositopeni, gastrointestinal hemoraji gibi ciddi yan etkilerin oranı %1 ve altında bildirilmektedir. Bu nedenle tiklopidinin diğer antiagregan, antikoagülan ilaç ile kombine edilmemesi, hastaların hemogramlarının tedavi başlangıcında ilk 3 ayda 2 haftada ya da ayda bir kontrolü önerilmektedir.

Çalışmamızda ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki tiklopidin kullanan bir hastada görülen melenadır. Tiklopidin kullanan diğer olgularda ve ASA kullanan grupta gözlenen diğer yan etki-

ler minör karakterli olup ilacın kesilmesine gerek kalmadan gerilemişlerdir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu olarak alınan popülasyonda da bir cerrahi girişim yapıldığından trombozu önleyici diğer bir tıbbi ajan kullanılmıştır. Her iki grupta da sonuçlar birbirine yakındır ve istatistiksel açıdan fark saptanamamıştır.

Çalışmamızdaki hasta sayısı kısıtlı olduğu için kesin bir yorum yapmak mümkün olmasa bile tiklopidin'in alt ekstremitte safen ven bypass'larında etkili, yan etki insidansı kabul edilebilir ve güvenilir bir ajan olduğu söylenebilir. ASA'e göre daha pahalı ve hematolojik yan etki insidansının daha yüksek olması dezavantajıdır. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski yüksek olan olgularda ASA ile karşılaştırmalı prospektif çalışmalar yapılarak tiklopidin'in kullanım endikasyonlarının daha iyi belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Zilagyi DE, Ellion JP, Hageman JH: Biologic fate and autogenous vein implants as arterial substitutes: Clinical, angiographic and histopathologic observations in femoropopliteal operations for atherosclerosis. *Ann Surg* 178:232-34,1973.
2. Coşkun H, Bozkurt K, Kaynak K, Köksal C: Femoropopliteal pozisyonda politetrafloroetilen ve safen ven greftlerinin 2 yıllık sonuçlarının irdelenmesi. *Damar Cerrahisi Dergisi* 3:19-22,1994.
3. Dalman RL, Taylor LM Jr. Basic data related to infrainguinal revascularization procedures. *Ann Vasc Surg* 4:309-12,1990.
4. Tünerir B, Dernek S, Beşoğlu Y, Sevin B, Aslan R, Kural T: İnfrainguinal arteriyel rekonstrüksiyonda otojen ven ve PTFE greftlerin erken sonuçlarının karşılaştırılması. *Damar Cerrahisi Dergisi* 2:73-78,1998.
5. Fuster V, Chesebro JH: Role of platelets and platelet inhibitors in aorta coronary artery vein-graft disease. *Circulation* 73:227-32,1986.
6. Limet R, David JL, Magotteaux P, Larock MP, Rigo P: Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion. Beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: A double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:773-83,1987.
7. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, Elveback LR, Smith HC, Bardsley WT, Frye RL, Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Pluth JR, Wallace RB, Puga FJ, Orszulak TA, Piehler JM, Schaff HV, Danielson GK: A platelet-inhibitor-drug trial in coronary artery bypass operation. *N Engl J Med* 307:73-8,1982.
8. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Grenhalgh R: Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg* 13:150-61,1991.
9. Saltiel E, Ward A: Ticlopidine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs* 34:222-62,1987.
10. Feliste R, Delebassee D, Simon MF, Chap H, Defreyn G, Vallee E, Douste-Blazy L, Maffrand JP: Broad spectrum antiplatelet activity of ticlopidine and PCR 4099 involves the suppression of the effects of released ADP. *Thromb Res* 48:403-415,1987.
11. Dunn FW, Soria J, Soria C, Thomaidis A, Lee H, Caen JP: In vivo effect of ticlopidine on fibrinogen-platelet cofactor activity and binding of fibrinogen to platelets. *Agents Actions* 15(suppl):97-104,1984.
12. Di Minno G, Cerbone AM, Mattioli PL, Turco S, Iovine C, Mancini M: Functionally thrombasthenic state in normal platelets following the administration of ticlopidine. *J Clin Invest* 75:328-338,1985.
13. Dormandy J, Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blombery P, Bousser MG, Clement D, Coffman J, Deutschnoff A: Fate of the patient with chronic leg ischemia. *Cardiovasc Surg* 30:50-57,1989.
14. Kannel WB, McGee DL: Update on some epidemiologic features of intermittent claudication. The Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 33:13-18,1985.
15. Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM: Is it possible to reduce the risk from cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? *Thromb Haemost* 62:681-685,1989.
16. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgarde F, Persson G, Almgren B, Fagher B, Kjellstrom T: Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Int Med* 27:301-308,1990.
17. Blanchard J, Carreras LO, Kindermans M, EMATAP Group: Results of EMATAP: a double-blind placebo-controlled multicentre trial of ticlopidine in patients with peripheral arterial disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 35:523-8,1993.
18. Qian S, Iwai T: Effect of ticlopidine on the cutaneous circulation in peripheral vascular disease. *Angiology* 44:627-31,1993.
19. Edmonson RA, Cohen AT, Das SK, Wagner MB, Kakkar VV. Low-molecular weight heparin versus ASA and dipyridamole after femoropopliteal bypass grafting. *Lancet* 344:914-8,1994.
20. Kretschmer GI, Wenzl E, Wagner O, Polterauer P, Ehringer H, Minar E, Schemper M: Influence of anticoagulant treatment in preventing graft occlusion following saphenous vein bypass for femoropopliteal occlusive disease. *Br J Surg* 73:689-92,1986.
21. Rosenthal D, Mittenenthal MJ, Ruben DM, Jones DH, Estes JW, Stantaon PE Jr, Lamis PA: The effect of ASA, dipyridamole and warfarin in femorodistal reconstruction: long term results. *Am Surg* 53:477-81,1987.
22. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Grenhalgh R: Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg* 13:150-161,1991.
23. Chevigne M, David JL, Rigo P, Limet R: Effect of ticlopidine on saphenous vein bypass patency rates: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 37: 371-78,1984.
24. Limet R, David JL, Magotteaux P, Larock MP, Rigo P: Prevention of aorto-coronary bypass graft occlusion: beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: a double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:773-83,1987.
25. Nevelsteen A, Mortelmans L, VandeCruys A, Merckx E, Verhaeghe R: Effect of ticlopidine on blood loss, platelet turnover and platelet deposition on prosthetic surfaces in patients undergoing aorto-femoral bypass grafting. *Thromb Res* 64:363-9,1991.