

TİKLOPİDİN

(Türk Nöroloji Derneği , yayın organı “Türk Nöroloji Dergisi”nde firmaların yeni ürünlerini bilimsel açıdan meslekdaşlarına tanıtmayı arzulamaktadır. Bu görüş doğrultusunda Türk Nöroloji Derneği “Nöroloji’de Terapötik ve Teknolojik Gelişmeleri Değerlendirme Komitesi” üyeleri Prof. Dr. Kaynak Selekler, Prof. Dr. Yakup Sarıca, Doç. Dr. Piraye Serdaroğlu ve Doç.Dr. Levent İnan tarafından ilgili literatür incelenerek hazırlanan Ticlopidin ile ilgili ortak görüş aşağıda sunulmuştur.)

Tiklopidin, geniş etki spektrumu olan tienopridin türevi antiagregan bir ilaç olup trombosit agregasyonu kaskadını erken devrede ve hemen tamamen bütün agonistlerle indüklenmiş iken antagone eder(15,57).

Etki Mekanizması: Trombositler ADP (Adenozin di fosfat), kollajen, PAF (platelet aktivatör faktör), PG-G2 ve PG-H2 (prostaglandin-G2 ve H2), trombin, 5HT (serotonin=5-Hidroksi triptamin), adrenalin ve vazopressin gibi agonistlerle membran üzerindeki reseptörler aracılığıyla aktive olup, agregasyon ve sekresyon fonksiyonlarını gerçekleştirirler. ADP bağlanmasının ardından trombosit membranındaki GP-IIb ve GP-IIIa tipi fibrinojen reseptörleri aktive olarak fibrinojenin bağlanmasına (50) ve yakındaki trombositlerle birleşerek agregasyona yol açarlar. Sekresyon ile ADP ve diğer maddelerin salınması agregasyonu artırıp genişletir. Tiklopidin esas olarak ADP’ye yanıt olarak oluşan trombosit agregasyonunu inhibe eder(49,62). Araşidonik asit, kollajen, PAF, adrenalin, trombin, serotonin ile indüklenmiş olan trombosit agregasyonunu azaltır (11,49,57,72). Bu etkilerinin indirekt olduğu söylenebilir (1). Ayrıca agonist konsantrasyonu artırılarak da etki yenilebilir(15). “Platelet derived growth factor”ü (PDGF) özellikle azalttığı vurgulanmıştır.(16) Plazma fibrinojen düzeyini düşürür (45,67). Strok’da artmış olan eritrosit agregabilitesini (59) ve plazminojen aktivatörü inhibitör-1 düzeyini azaltabilir(66). Uzun devrede kan viskozitesine etkisi olmayabilir(23).

Aterotrombotik stroklarla artmış olan “Shear-induced platelet aggregation”u 200 mg/g dozunda azaltır, bu tip bir etkinin 81 mg/g aspirin ile oluşmadığı bildirilmiştir (69).

Bir gram oral tek doz verilirse ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu 4-36 saat boyunca kanama zamanını değiştirmeksizin inhibe eder.Tekrarlayan dozlarda bağlantılı olarak bu inhibisyon artar. 500 mg/gün tiklopidin 5 mmol/l ADP’nin yaptığı agregasyonu %50 oranında azaltır ve kanama zamanında 1-3 kat uzama yapar(52-53).

Plazma tiklopidin seviyesi düşük olup, antiagregan etki ile paralellik göstermez(52).

Trombosit ömrünü normalde değiştirmez ancak akut myokard infarktüsü (AMI) sonrası gelişen periferik damar hastalığı gibi durumlarda kısalmış olan trombosit ömrünü normalize eder. Diabetik retinopatide artmış olan trombositlerin fibrinojene bağlanma eğilimini normal düzeyine çeker(18). Artmış b-Tromboglobülin ve trombosit Faktör-4 düzeyini de normalleştirir(57).

Tiklopidinin ADP ile başlayan trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisi 8-11 gün içerisinde maksimum düzeyine ulaşır, Kanama zamanını uzatıcı etkisinin doruk düzeye çıkışı ise 5-6 gün alır. İki etkide ilacın kesimini izleyen 7-10 gün içerisinde kaybolur. Bu süre trombosit ömrü kadar olup, tiklopidinin etkisinin reversibilite özelliğinin bir göstergesidir(57). Başlangıç dozu yüksek ise etkinin başlama ve maksimum düzeye çıkma zamanı kısalır(52).

Tiklopidinin antiagregan etkisinin henüz tanımlanmış aktif bir metaboliti sayesinde olduğu sanılmaktadır. Çünkü, tiklopidin in vitroda “ADP-induced” trombosit agregasyonunu inhibe etmez, metabolitinin sadece barsakta yapıldığı ve mezenter dolaşımında bulunduğu ve biyolojik olarak anstabil olduğu söylenmiştir. Çünkü, tiklopidin alan kişilerin hücresiz plazmaları, tiklopidin almayanların trombositlerini inhibe etmemektedir(1,15).

Teşekkür : Bu yazının redaksiyonundaki katkılarından dolayı Dr. M. Akif Topçuoğlu’na teşekkür ederiz.

Tiklopidinin ADP ile başlayan trombosit aggregasyonunu selektif olarak inhibe edişinin mekanizması henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Aspirin gibi siklooksijenazı yada imidazol türevleri gibi tromboksan sentetazı inhibe edici etkisi yoktur. Dipyridamol gibi fosfodiesterazı inhibe etme yada adenozin "uptake"inin engelleme gibi bir etkisi de yoktur. PG-E1, PG-I2 veya PG-D2 gibi adenilat siklazı uyarır. Tiklopidin, trombosit membranındaki aktif durumdaki GP-IIa ve GP-IIIb tipi reseptörlerine fibrinojenin bağlanması güçlü şekilde inhibe eder(19,20).

Tiklopidinin farelerde eritrositlerin glikoz rezervini artırarak deformabilite özelliklerini artırdığı ve viskoziteyi azalttığı da gösterilmiştir. Ayrıca trombositlerle ilgili trombozun hayvan modellerinde antitrombotik etkisi olduğu, farelerdeki dissemine intravasküler koagülopati (DİK) modelinde kısmi koruyucu özelliği ve intimal kalınlaşma ile düz kas proliferasyonunu azaltıcı etkilerinin de bulunduğu bildirilmiştir(38,52,57).

Farmakokinetiği: Tiklopidin gastrointestinal sistemden hızlı ve %80-90 oranında emilir. Plazmada maksimum düzeye çıkışı 2 saatte olur ve yemeklerle birlikte veya yemeklerden sonra alınması plazma düzeyinin yanı sıra oral biyoyararlanımını ve gastrik toleransı artırır(58). Plazmada proteinlere reversibl ve %98'dan fazla oranda bağlanır, Karaciğerde yüksek oranda metabolize olur (52) ve enterohepatik siklusa girer. %60 idrar ve %23 oranında da gaita ile atılır. İdrarda pek çok metaboliti yanısıra çok az miktarda da serbest tiklopidin bulunur. Tek doz verildiğinde maksimum plazma düzeyine ulaşma süresi sabit kalırken, doz ile plazma düzeyi ve klerensi doğru orantılı olarak artar. 250 mg/gün dozunda sabit plazma düzeyine ulaşması takriben 7-14 gündür. Tiklopidinin yarı ömrü tedavinin ilk haftalarında giderek artar ve bu durum metabolizmasının oto-indüksiyon oluşturduğunu gösterir. Eliminasyon yarı ömrü 24-96 saat olduğu halde gastrik toleransın artırılması amacıyla 2X250 mg/gün olarak tavsiye edilir(49). 21 gün 500 mg/gün verilirse plazma yarı ömrünün yaklaşık 98 saat olduğu görülür ve sonunda 20-50 saatte stabilize olur(17). Oral tekrarlayan dozlarda plazma klerensinin tek dozda olana göre 1/3 daha az olması tiklopidinin metabolizmasının doyurulabilir olduğunun göstergesidir.

İleri yaşta tiklopidin klerensi azalır ancak yarı ömrü gençlerinkinden pek farklı değildir.

Tamamına yakını metabolize olduğundan böbrek fonksiyon değişikliklerinden farmakokinetiği et-

kilenmezken karaciğer fonksiyon bozukluklarından geniş ölçüde etkilenir.

Yan Etkiler: Yan etkilerin çoğu (Tablo-I) hafif, geçici ve erken devrede olmakla birlikte yaklaşık %50 oranında izlenir ve %21 oranında (plasebonun yaklaşık 2 katı) tedaviyi bıraktıncıdır(49). Bunların %13'ü gastro-intestinal sistem ile ilgili olanlardır.

Seyrek ancak önemli yan etkisi nötropeni olup tedavinin 3.haftası ve 3. ayı arasında (median 39:ranj 26-62 gün)görlür. Kemik iliğinde myeloid seriyi suprese ettiği için bu sürenin ötesinde nötropeni oluşturması beklenmez. Bu nedenle ilaca başlarken bazal nötrofil sayısı bakıldıktan sonra ilk 3 ay içerisinde 2 haftada bir beyaz küre ve formül belirlenir, 3. ayın sonrasında enfeksiyonlar dışında böyle bir takibe gerek yoktur. Absolut nötrofil sayısı 1000-1200 /mm³'ün altına düştüğü zaman tiklopidin kesilir. Nötrofil sayısında giderek düşme oluyor yada bazalin %30 kadar azalması durumlarında sıkı takip gerekir (27). Nadiren trombositopeni de eşlikçi olup bu tablo reversibldir. Nötrofil sayısının 1200/mm³ altına düşmesi riski 2048 hastada 50 (%2.4) olarak verilmiştir. Ağır nötropeni(450/mm³'den az) ve eşlikçi agranülositoz kliniği gelişmesi %0.8 olup ilaç kesimi ile ortalama 1-3 hafta (Median 13 ve ranj 4-21 gün) içerisinde normale döner (27,30,35).

Trombositopeni nadiren nötropeniye eşlik etmeden de olabilmekle birlikte 80.000/mm³'ün altına düştüğünde (sıklık %0.4) ilaç kesilir. Bu tablo da reversibldir. Şiddetli trombositopeni (40.000/mm³'den az) sıklığı %0.1 dir. Purpura ve peteşi gibi trombositopeni dolayımı kanamalar tiklopidinde aspirine oranla daha sık iken, hematüri ve özellikle GIS kanamaları aspirinde bariz olarak fazladır. Ayrıca bu kanama ataklarının şiddeti de tiklopidinde daha azdır.

Tiklopidin kanama zamanını diğer antiagreganlardan daha fazla uzatır ve hastaların %5'inden azında minör kanama sorunu yaratır, önemli hemoraji sorunları %1'den azdır(57). TASS çalışmasında 1300mg/gün aspirine göre 500 mg/gün tiklopidin 3 kat daha az GIS kanama yapmıştır(35). 300 mg/gün aspirin ile kıyaslayabileceğimiz bir rakam henüz mevcut değildir(1).

Gastrointestinal yakınmalar tiklopidinin en sık (%20) görülen yan etkileridir. Bulantı, kusma, diare, dispepsi, kann ağnsı başlıcaları olup ilacın yemeklerle veya yemeklerden sonra alınmasıyla sıklığı azalır. Bunlar tedavinin ilk 3 ayında daha sık olup ilaç kesilmese bile 1-2

hafta içerisinde kaybolma eğilimindedirler. Hastaların takriben %6'sında diyare tedaviye devamı olanaksız kılar (29,35).

Dermatolojik yan etkiler ikinci sıklıkla(%10) izlenip çoğu kez kaşıntı, ürtiker, makülopapüler raş ve nadiren eritematöz tipte olup tedavinin ilk 4 ayı içerisinde izlenirler(29,35,57). Büyük çoğunluğu hafif olup tedaviye devam edilse bile kaybolabilirler. Rasyonel yaklaşım deri lezyonu olduğunda ilacı kesip bir süre sonra tekrarlama olmayacağı için yeniden başlamaktır. Hastaların %3'ü dermatolojik komplikasyon nedeniyle ilaca devam edememektedir(29,35).

Tiklopidin kolesterol ve trigliserid düzeyini yükseltir. Tedavinin ilk 4 ayında kolesterol düzeyinde %8-10 kadar artış(35,49,57) olur ancak tedaviye devam edildiğinde daha fazla yükselmez. Tiklopidin HDL/LDL oranını değiştirmez(6,35) ve kardiyovasküler mortalitede gerçekleştirdiği azalma hiperkolesterolemiye yol açıcı etkisi tarafından gölgenemeyecek kadar büyüktür(60). Tiklopidin kullanımı ile karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) bozukluğu (GGT,sGOT ve ALP'de artış, bilirubin'de hafif azalma) değişik oranlarda bildirilmiştir.

İlaç Etkileşimleri: Tiklopidin yüksek oranda karaciğer de metabolize edildiğinden burada metabolize edilen çeşitli ilaçlarla etkileşim potansiyeline sahiptir. Karaciğerde enzim induksiyonu yapmadan bu enzimlerle metabolize edilen ilaçların düzeyini artırır(12).

Tiklopidin, antipirin(%30) ve teofilinin(%42) yarı ömrünü uzatır.

Tiklopidin , digoksin (%15)düzeğini azaltır(71).

Simetidin, tiklopidinin klerensini azaltır.

Antiasitler tiklopidin düzeyini azaltır(35,58).

Fenobarbital ile tiklopidinin antitrombosit etkisi değişmez iken propranolol ve eplantoın ile de plazma klerensi değişmez.

Tiklopidin ve aspirin farklı mekanizmalar üzerinden platelet agregasyonunu inhibe ettikleri için birlikte kullanımlarının aditif etki ile daha fazla trombosit agregasyonu oluşturacağı teorik olarak tahmin edilebilirse de bu konudaki deneyim(62) oldukça azdır(1) Tiklopidinin aspirin ile kombinasyonunun güvenilirlik ve tolerabilitesi henüz tam ortaya konulmadığından klinikte önerilmez(33,62). Düşük doz tiklopidin(100 mg/gün)in 81 mg/gün aspirin ile stroke hastalarında kombine kullanımını inceleyen bir çalışmada kombinasyonun iki ila-

Tablo-I: Tiklopidin yan etkiler (1,29,35,46, 49,57)

1-HEMATOLOJİK:	- Nötropeni(%2.4)* (şiddetli=%0.8,orta=%0.2,hafif=%1.4) - Trombositopeni(%0.4)**(Şiddetli=%0.1) - Trombotik trombositopenik purpura (10,25) - Aplastik anemi(20,28,64) - Hemolitik anemi+retikülozis
2-HEMORAJİK:	- Deri;peteşi,purpura(%2.2)ekimoz - GIS kanama; Hematemez, melena - Diğer; hematüri, epistaksis, subkonjunktiv kanama, - Perioperatif kanama
3-GASTROİNTESTİNAL:	- İshal(%12.5) - Bulantı(%7)Kusma(%1.9) - Dispepsi(%7) - Anoreksi(%1) - Flatulans(%1.5) - Karın ağrısı(%3.7) - KCFT bozukluğu - Kolestatik sarılık(31-32) - Toksik hepatit
4-DERMATOLOJİK:	- Ürtiker(%5.1) - Kaşıntı(%1.3) - Makülopapüler döküntü - Eritematöz döküntü
5-DİĞER:	- Kolesterol ve trigliserid düzeyinde artış - Baş ağrısı(?) - ANA (+)Jiği(?)lupus(?) - Allerjik pnömonitis - Periferik nöropati - Vaskülit? - Nefrotik sendrom,hiponatremi - Myozit? - Artropati;serum hastalığı - Dizziness(%1.1)

* şiddetli=0-450/mm³,orta=451-800/mm³,hafif=801-1200/mm³

** şiddetli=40.000/mm³ ve daha az

GGT,ALP ve AST(%3) artışı:İlk 1-4. aylar arasında olup bu devrede KCFT takibi yapılır. İki kat artış oranı (Bu ilaç kesimini gerektirir) ALP için %7.6 ve AST için %3.1'dir. Bilirubinde de hafif artış bildirilmiştir.

cın alışımlı dozlarının ayrı ayrı verilmesi ile oluşan aggregasyona göre bariz daha etkin trombosit agregasyonu sağladığı bulunmuştur(68). Bu kombinasyon ile minör kanama komplikasyonunun arttığı da ayrıca not edilmiştir(68). Tiklopidin'in heparin, oral antikoagülanlar ve fibrinolitiklerle birliklerle kullanımı da henüz aydınlatılamamıştır.Ancak düşük doz SC heparin yada oral antikoagülan ile kombine kullanımının bu ilaçların etkisini potansiyalize etmediği bildirilmiştir(49). Warfarin ile

kombine edildiğinde toksik hepatit yapıcı etkinin arttığı bildirilmiştir. Bu kombinasyon halen önerilmemektedir (1).

KULLANIMDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR ve TOKSİSİTE

Ticlopidinin karsinojen, mutajen ve fertiliteye etkisi klinik dozlarda yoktur. Farelerde 2 yıl oral karsinogenezis açısından 100 mg/g (610 mg/m²) dozunda verilmiş ve tümöröjenik etki bulunmamıştır. Bu doz 70 kg'lık biri için klinikte önerilen dozun 14 katına tekabül eder.

Gebelerde kullanılabilir, grup-B (yani deney hayvanlarında güvenilir olmakla beraber klinik deneyim yoktur) ilaçtır. Deney hayvanlarında süte geçer, ancak insanda çalışma yoktur. Ancak tiklopidin alan kişinin emzirmeye devam etmemesi önerilir.

Elektif cerrahi öncesinde 10-14 gün önce kesilir. Uzun kanama zamanı 20 mg Metil-prednizolon IV verilince 2 saat sonra düzelir. Kanama varsa trombosit solüsyonu da verilebilir.

Kontraendikasyonlar: İlaç allerjisi, kanama diatezi, nötropeni, trombositopeni, kanamalı durumlar (hematemez yada intrakranial hemoraji gibi durumlar).

Kısmi kontraendikasyonlar: Ağır hepatik ve böbrek yetmezliği varsa doz düşürülür.

Tiklopidin zehirlenmesi: Klinik; konvülsyon, KCFT bozukluğu, gastrointestinal sistem (GIS) hemoraji, hipotermi, dispne ve serebellar disfonksiyon olur. Aprotinin kanama zamanı uzamasını azaltabilir (38).

18 yaş altında kullanımına ilişkin klinik bilgi henüz yoktur.

Yaşlılarda tiklopidin klerensi azalır ve düzeyi yükselir ancak major tiklopidin çalışmalarında ortalama yaş 64 olup, hastaların %45'i 65 ve %12'si de 75 yaşın üzerindedir; ve daha genç gruba göre farklılık tespit edilmemiştir.

KLİNİK KULLANIMI:

1-SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR: Serebrovasküler hastalıklarda tiklopidin kullanımı ile sekonder profilaksi iki çok merkezli çalışmada (29,35) etraflı olarak araştırılmıştır. Birinde (TASS-) TIA veya minör strok geçirmiş olgulardaki diğerinde ise (CATS) komplet strok geçirmiş olan hastalardaki koruyuculuğu incelenmiştir.

TASS (The Ticlopidine Aspirin Stroke Study) (5,33-36): Son üç ay içerisinde TIA, amorosis fugax,

(p) rind yada minör (3 haftada en az %80 düzelme gösteren) strok geçirmiş olan ortalama yaşı 63±9 olan, peptik ülser yada GIS kanama öyküsü olmayan 3069 hasta 56 merkezin katıldığı bu çalışmaya alınmış, 1529'una Tiklopidin 500 mg/gün olarak ve 1540'ına da 2X650 mg/gün aspirin verilmiştir. %65'i erkek olan hastaların ortalama izlem süresi 3.3 yıldır. Çalışma bütün hasta gruplarında (kadın-erkek) ve bütün tip vasküler olaylarda (ölümle sonuçlanan veya sonuçlanmayan) tiklopidinin aspirinden daha üstün olduğunu ortaya koymuştur. İnme tehlikesinin en yüksek olduğu ilk yıl içerisinde tiklopidin aspirine oranla kadınlarda %50 ve erkeklerde %47 oranında azalma yapmıştır.

Oluşan strokların iki gruptaki dağılımı şu şekildedir; Tiklopidin alan hastalarda 172/1529 (ölümle sonuçlanan:9) ve aspirin grubunda 212/1540 (ölümle sonuçlanan: 16). İlk 3 yıllık fatal yada non-fatal strokları azaltıcı etki tiklopidin grubunda %19 aspirin grubunda ise %17 olup tiklopidinin yarattığı göreceli risk azaltması %12 (%95 CI, P=0.048) dir.

Yan etki açısından iki grup incelendiğinde aspirin dozu genellikle kullanılanın fazlası olduğu halde tiklopidin alanlarda daha sık olduğu görülmüştür (%62 ye karşılık %53). Tiklopidin grubunda deri döküntüsü ve ishal en sık görülen yan etkiler olmakla beraber %0.9 reversibl ciddi nötropeni görülmüştür. Peptik ülser, gastrit ve GIS kanama aspirin alan hastalarda daha fazladır (%6.2'ye karşılık olarak %2.2) Tiklopidin alan 7 hastada aspirin alan 4 hastada kanamanın eşlik etmediği trombositopeni oluşmuş olup tiklopidin grubundaki 2 hastada kolestatik sarılık izlenmiştir. (35). Tiklopidin alan grupta hastaların %20.9'u aspirin alan alanlarda ise %14.5'u intolerans nedeniyle ilacı kullanmamıştır.

İki grup içinde intrakranial hemoraji yada hemorajik infarkt oranı %0.7 gibi düşük bir orandadır. Çalışmadan çıkan sonuç şu şekilde özetlenebilir: Tiklopidin, strok riskinin yüksek olduğu hastalarda bu riskin azaltılması bakımından aspirine kıyasla daha etkili olup bu fayda hem erkek hem de kadın hasta grubunda belirgindir. 1 yıl süreli tiklopidin tedavisinin aspirine karşı herhangi bir nedene bağlı ölümleri yada ölümle sonuçlanmayan strokları azaltıcı etkisi %42 ve ölümle sonuçlanan yada sonuçlanmayan strokları azaltıcı etkisi %47.6 daha fazla olup tüm bu etkiler daha erken ortaya çıkmaktadır. Subgrup değerlendirmesinde kreatinini yüksek, TIA öncesinde antikoagüle yada aspirin alan, hipertansif ve ilaç alan diabetiklerde, kadınlarda ve vertebrobasiler sistemde as-

pirinden daha üstün olduğu ileri sürülmüştür (33) Karotid arterde darlığı olmayanlarda (diffüz ateroskleroz>high-grade carotid stenosis) ve "warning TIAs" tarif edenlerde de iyidir(33).

Bu çalışmadaki komplet minör stroklu 927 hastada (463 tiklopidin ve 464 hasta aspirin almış) 1. yıl için aspirine göre nonfatal strok veya ölüm için relatif risk azalması %42 ve sadece fatal yada nonfatal strok için risk azalması ise aspirine göre %36'dir.(34). Reversible SVO geçiren hastalarda aspirine göre TIA rekürrensini daha yüksek oranda azaltmaktadır(5).

CATS (Canadian American Ticlopidine Study): (29-30) Bir hafta ile 4 ay içerisinde orta-şiddetli aterosklerotik yada laküner strok geçirmiş olan sırası ile 525+528 toplam 1053 orta-ağır ancak ambulator durumdaki nörolojik sekelli hasta 25 merkezin katıldığı bu çalışmaya alınmış olup 3 yıl izlenerek tiklopidinin plaseboya göre strok rekürrensi, AMI ve vasküler ölüm sıklığı üzerine olan koruyuculuğu araştırılmıştır.

Sonuçta tiklopidinin plaseboya göre birinci yıl %36.9, ikinci yıl %23.1 ve 3.yıl için %24.5 ve total %30.2 azaltma yaptığı bu risk azalışının kadınlarda %34.2 ve erkeklerde %28.2 olduğu belirlenmiş, hem aterosklerotik hemde laküner stroklarda koruyucu olduğu ortaya konulmuştur. Tiklopidin ölümle sonuçlanan veya sonuçlanmayan strokda plaseboya göre riskte %33.5 azalma oluşturmuştur.

Diğer: 170 Hastada 200mg tiklopidin ve 500 mg ASA verilerek 12 ay takip edilmiş ve sonuçta TIA, RİND, STROKE ve AMI oranı aspirin için %29.9 ve tiklopidin için %19.9 bulunmuştur(65).

2- DiğER HASTALIKLARDA KULLANIMI:

İntermittant Klodikasyon: Genel aterosklerozun tipik ve erken başlangıç semptomu olan intermittant klodikasyonlu (İnt.Klo.) 687 hastada tiklopidin kullanımı (346 hasta) ile, 5.6 yıllık takibe göre (STIMS [Swedish Ticlopidine Multicentre Study] çalışması) total mortalitede %29.1, plasebo(341 hasta) ya göre de %41 daha az vasküler ölüm meydana gelmiştir(42). Tüm bu etkiler uzun sürelidir(24). Ayrıca hastaların semptomatolojisinde de düzeltici etkisi olduğu gösterilmiştir (13). İnt.klo.'lu hastalarda tiklopidin kullanımı ile kardiyovasküler olaylarda %66 risk azalması olur(9). Periferik vasküler hastalıklarda kutaneöz mikrosirkülasyon üzerine olumlu etkileri olur(54).

KORONER ARTER HASTALIKLARI: Tiklopidin ile tedavi edilen anstabil angina pektorisli (652 total hastanın 314'ünde konvansiyonel tedaviye tiklopidin ilave edilerek ,sadece konvansiyonel tedavi alan 338 hasta ile karşılaştırılmış ve ilk 48 saatte başlanıp 6 ay takip yapılmış) hastalarda vasküler ölüm ve nonfatal MI riski %46.3 oranında azalmıştır. (2) Ancak benzer olaylarda aspirinin de kesin olarak gösterilmiş etkinliği vardır(1).

BYPASS GRAFT OKLÜZYONU: Tiklopidin yararlı olup neredeyse antikoagülanlara eş bir patensi sağlar (3,47,55).

DİABETİK RETİNOPATİ: Nonproliferatif retinopatinin ilerlemesine tiklopidinin azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (63). Bu çalışmada mikroanavrizma gelişiminde skar ve yeni damar oluşumunda da bariz azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Aspirinin bu tip bir etkisi yoktur(1) Background retinopatide 3 yıllık izlem ve iyi glisemi kontrolü ile iyi prognoz plasebo ile %36.6 tiklopidin ile %55.2 bulunmuştur(4).

RETİNAL VEN OKLÜZYONU: 89 hastada yapılan bir çalışmada özellikle dal-dalcık oklüzyonu varsa görme keskinliği prognozunu artırmıştır (40).

AÇIK KALP AMELİYATLARI: Tiklopidinin pom-padaki trombosit kaybını azalttığı, postoperatif trombositozu artırdığı bulunmuştur, Kanama zamanı uzadığı halde daha fazla operatif kanama komplikasyonu oluşturmadığı izlenmiştir(52).

HEMODİYALİZ: Diyalizin etkinliğini artırır, diyaliz cihazında kalan kan miktarını azaltır. AV-fistül, şant ve kateterlerdeki tromboz oranını azaltır ve cerrahi sonrası açık kalma oranını artırır. diyaliz esnasında oluşan nötrofil kaybını azaltır(44,52).

İSKEMİK AYAK ÜLSERLERİ: 193 hastada yapılan bir çalışmada kronik aterosklerotik hastalığa bağlı bacak ülserlerini iyileştirici etkisi gösterilmiştir(43).

ORAK HÜCRELİ ANEMİ: 168 hastada yapılan bir çalışmada plaseboya göre vazo-oklüzif krizlerin siddet ve süresini azaltmıştır(52).

SUBARAKNOİD HEMORAJİ: 135 Hastada yapılan bir çalışmada plaseboya göre fatal+non-fatal vazospazmik stroku azaltmıştır(48).

MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR: Bu hastalıklarda eritromelalji ve ağrılı paresteziler üzerine aspirine denk olarak etki etmekle beraber daha az GIS kanaması yapar(56).

SONUÇ: (8,14,26,37,41,51,70)

-Tiklopidin komplet strok sonrası rekürrensi azalır.

-TIA veya parsiyel strok sekonder proflaksisinde aspirinden etkindir.

-Anstabil angina pektoriste vasküler nedenli ölüm ve de non-fatal AMI sıklığını azaltır.

-İntermittant klodikasyo'da aspirin veya plaseboya göre AMI yada strokdan koruyucu etkisi henüz istatistiksel olarak ortaya konmamıştır.

-Yan etki oranı aspirin ve plasebodan fazladır.

-Aspirini tolere edemeyen yada aspirinin etkisiz olduğu hastalarda tercih edilir.

-Pahalı olmakla birlikte bu durum yüksek risk grubundaki hastalar için "cost-effective" bulunmuştur.

-By-pass greft "patensi"ni uzattığı, diabetik retinopati progresyonunda ekstra yararlı olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR:

- 1- Albers G.W. Role of ticlopidine for prevention of stroke. *Stroke*-1992;23,912-916
- 2- Balsano F.,Rizzon P., Violi F., Serutinio D.,Cimminiello C. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina, a controlled multicenter clinical trial. *Circulation*-1990;82,17-26
- 3- Barragan P., Sainsous J., Silvestri M., Bouvier J.L., Comet B., Simeoni J.B., Charmasson C., Bremond M. Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regimen following coronary stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn*-1994;32,133-138
- 4- Belgian Ticlopidine Retinopathy Study Group(BTRS): Clinical study of ticlopidine in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*-1992;204,4-12
- 5- Bellavance A. for the ticlopidine Aspirin stroke study group. Efficacy of ticlopidine and aspirin for the prevention of reversible cerebrovascular ischaemic events. *Stroke*-1993;24,1452-1457
- 6- Berglund U., Wallentin L. Influence on lipoprotein metabolism of the platelet inhibitory drug ticlopidine. *Atherosclerosis*-1986;59,241-246
- 7- Biller J. Love B.B. Therapeutic options for stroke prevention. *Prim Cardiol*-1991;17,45-67
- 8- Bladin C.F., Norris J.W. Relative benefits of ticlopidine and aspirin(Letter) *Stroke*-1994;25,2290-2291
- 9- Boisel J.P., Peyrieux J.C., Destors J.M. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? *Thromb Haemost*-1989;62, 681-685
- 10- Centurioni R., Candela M., Leoni P.,Minnucci M.L., Danielli G. Is ticlopidine really responsible for the thrombotic thrombocytopenic purpura? *Haematologica*-1993;78,196-197
- 11- Chignard M., Lalau-Keraly C., Delautier D et al. Reduced sensitivity of human platelets to PAF-acether following ticlopidine intake. *Haemostasis*-1989;19,213-218
- 12- Colli A., Buccino G., Cocciolo M et al. Ticlopidine-theophylline interaction. *Clin Pharmacol Ther*-1987;41,358-362
- 13- Cospite M.,Ferrara F.,Milio G.,Scrivano V.,Meli F. Ticlopidine in the treatment of multiple atherosclerotic arteriopathy:A strain gauge plethysmography and doppler spectrum analysis evaluation.*J Int Med Res*-1987;15,303-311
- 14- Couch J.R. Anti-platelet therapy in the treatment of cerebrovascular disease. *Clin Cardiol*-1993;16,703-710
- 15- Defreyn G.,Bernat A.,Delebasse D.,Maffrand J.P. Pharmacology of ticlopidine: A review. *Seminars in thrombosis and Hemostasis*-1989;15,159-166
- 16- Dembinska-Kiec A., Virgolini I, Rauscha F., Sinzinger H. Ticlopidine and platelet function in healthy volunteers. *Thromb Res*-1992;65,559-570
- 17- Desager J.P. Clinical pharmacokinetics of ticlopidine. *Clin Pharmacokinet*-1994;26,347-355
- 18- DiMinno G., Palladino M, Pannain M. et al Normalization by ticlopidine of the abnormally high fibrinogen binding to platelets from retinopathic diabetics. *Thromb Haemost*-1985;54,64
- 19- DiMinno G,Cerbone A.M., Mattioli P.L. Turco S., Iovine C., Mancini M. Functionally thrombasthenic state in normal platelets following the administration of ticlopidine. *J Clin Invest*-1985;75,328-338
- 20- Easton J.D. Antiplatelet therapy in the prevention of stroke.*Drugs*-1991(Suppl-5)-42:39-50
- 21- Easton J.D. Update on antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis*-1993; 3(Suppl-1),15-23
- 22- Elias M., Reichman N.,Flatau E. Bone marrow aplasia associated with ticlopidine therapy(letter) *Am J Hematol*-1993;44,289-290
- 23- Fagher B., Persson S.,Persson G., Larsson H. Blood viscosity during long-term treatment with ticlopidine in patients with intermittent claudication. a double blind study. *Angiology*-1993;44,300-306
- 24- Fagher B. Long term effects of ticlopidine on lower limb blood flow, ankle/brachial index and symptoms in peripheral arteriosclerosis. A double-blind study. The STIMS Group in Lund. *Swedish Ticlopidine Multicenter Study. Angiology*-1994;45,777-788
- 25- Falezza G.,Girelli D.,Olivieri O. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura developed during ticlopidine therapy(letter). *Haematologica* - 1992; 77,525
- 26- Flores-Runk P., Raasch R.H. Ticlopidine and antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother* - 1993; 27,1090-1098
- 27- Gardner F.M. Ticlopidine-induced neutropenia-Recognition and management. *Int Med Specialist*-1991;12,35-41
- 28- Garnier G.,Taillan B.,Pesce A.,Chichmanian R.M.,Dujardin P. Ticlopidine and severe aplastic anaemia.*Br J Haematol*-1992;81,459-460
- 29- Gent M., Blakely J.A., Easton J D.Ellis D.J., Hachinski V.C.,Harbison J.W., Panak E.,Roberts R.S., Sicurella J., Turpie A.G.G. and the CATS Group: The Canadian American Ticlopidine Study(CATS) in thromboembolic

- stroke. *Lancet*-1989;1,1215-1220
- 30- Gent M., Blakely J.A., Easton J.D. et al The Canadian American Ticlopidine Study(CATS) in thromboembolic stroke. Design, organization and baseline results. *Stroke*-1988;19,1203-1210
 - 31- Greany J J Jr, Hess D.A.,Mahoney C.D. Ticlopidine-induced cholestatic jaundice(letter) *Clin Pharm*-1993;12,398-389
 - 32- Grimm I S., Litynski J.J. Severe cholestasis associated with ticlopidine. *Am J Gastroenterol*-1994;89:279-280
 - 33- Grotta J.C., Norris J W., Kamm B., and the TASS Baseline and angiographic Data subgroup. Prevention of stroke with ticlopidine: Who benefits most? *Neurology*-1992;42,111-115
 - 34- Harbison J W, for the ticlopidine Aspirin stroke study group. Ticlopidine versus aspirin for the prevention of recurrent stroke. Analysis of patients with minor stroke from the ticlopidine aspirin stroke study. *Stroke*-1992;23,1723-1727
 - 35- Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. Pyrse-Phillips W.P., Molony B.A., Anderson S., Kamm B. for the ticlopidine Aspirin Stroke Study Group: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Eng J Med*-1989: 321,501-507
 - 36- Hass W.K., Molony B.A., Anderson S. Kamm B. Comparison of aspirin and ticlopidine for the prevention of stroke. *N Eng J Med*-1990;322,404-405
 - 37- Haynes R.B., Sandler R.S., Larson E.B., Pater J.L., Yatsu F.M. A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent. Effectiveness and clinical indications for prophylaxis of atherosclerotic events. *Arch Int Med*-1992;152,1376-1380
 - 38- Herbert J.M., Bernat A., Maffrand J.P. Aprotinin reduces clopidogrel-induced prolongation of the bleeding time in the rat. *Thromb Res*-1993;15,433-441
 - 39- Herbert J.M., Tissinier A., Defrey G., Maffrand J.P. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb*-1993;13, 1171-1179
 - 40- Houstmuller A J, Vermeulan J. et al. Favourable influence of the platelet-aggregation inhibitor ticlopidine on the natural course of ocular vein occlusion. A Double blind study. *Haemostasis*-1982(Abstract):12,192
 - 41- Ito M.K., Smith A.R., Lee M.L. Ticlopidine: a new platelet aggregation inhibitor. *Clin Pharm*-1992: 11,603-617
 - 42- Janzon L., Bergqvist D., Boberg J., Boberg M., Eriksson I. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication: Effects of ticlopidine: results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre study. *J Int Medicine*-1990;227,301-308
 - 43- Katsumura T., Mishima Y., Kamiya K., et al. Therapeutic effect of ticlopidine, a new inhibitor of platelet aggregation on chronic arterial occlusive disease: a double blind study versus placebo. *Angiology*-1982;33,357-367
 - 44- Kobayashi K., Maeda K., Koshikawa S et al. Antithrombotic therapy with ticlopidine in chronic renal failure patients on maintenance hemodialysis. A double blind multicenter collaborative study. *Thromb Res*-1980;20,255-261
 - 45- Kroft L.J., deMaat M.P., Brommer E.J. The effect of ticlopidine upon plasma fibrinogen levels in patients undergoing suprapubic prostatectomy. *Thromb Res*-1993;70,349-354
 - 46- Lesesve J F., Callat M.P., Lenormand B. et al Hematological toxicity of ticlopidine. *Am J Hematol*-1994;47,149-150
 - 47- Limet R., David J.L., Magotteaux P., Larock M.P., Rigo P. Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*-1987;94,773-783
 - 48- Mikuzami M., Kikuchi K., Ono H. Cooperative study Group: Randomized study of ticlopidine in treatment of cerebral vasospasm after ruptured aneurysm. A cooperative study in Japan. *Neurochirurgia Suppl*-380(Abstract)-1981:15,9-12
 - 49- McTavish D., Faulds D., Goa K.L. Ticlopidine. An Updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet dependent disorders. *Drugs*-1990;40,238-259
 - 50- Nomura S., Nagata H., Suzuki M., Iwata K., Kawakatsu T., Kido H., Fukuroi T et al. Effect of ticlopidine on monoclonal anti-CD9 antibody induced platelet aggregation and microparticle generation. *Thromb Res*-1992;65,95-104
 - 51- Oster G., Huse D.M., Lacey D.M., Epstein A.M. Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high risk patients. *Stroke*-1994;25,1149-1156
 - 52- Panak E., Maffrand J.P., Picard-Faire C. Vallée E., Blanchard J., Roncucci R. Ticlopidine: a promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. *Haemostasis*-1983(suppl-1):13,1-54
 - 53- Picard-Faire C. Ticlopidine Hydrochloride: relationship between dose, kinetics, plasma concentration and effect on platelet function. *Thromb Res*-1983(Suppl-4):119-128
 - 54- Qian S., Iwai T. Effect of ticlopidine on the cutaneous circulation in peripheral vascular disease. *Angiology*-1993;44,627-631
 - 55- Rothlin M.E., Peluger N., Speiser K. Goebel N., Krayenbuhl H.P. Platelet inhibitors versus anticoagulants for prevention of aorta coronary bypass graft occlusion. *Eur Heart J*-1985;6,168-175
 - 56- Ruggeri M., Castaman G., Rodeghiero F. Is ticlopidine a safe alternative to aspirin for management of myeloproliferative disorders? *Haematologica*-1993;78,18-21
 - 57- Saltiel E., Ward A. Ticlopidine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs*-1987;34,222-262
 - 58- Shah J., Fratis A., Ellis D., Murakami S., Teitelbaum T. Effect of food and antacid on absorption of orally administered ticlopidine hydrochloride. *J Clin Pharmacol*-1990;34,733-736
 - 59- Tanahashi N., Fukuuchi Y., Tomita M., Matsuoka S., Takeda H. Ticlopidine improves the enhanced erythrocyte aggregability in patients with cerebral infarction. *Stroke*-1993;24,1083-1086
 - 60- Thebault J.J., Blatrix C.E., Blanchard J.F., Panak E. Effect of ticlopidine treatment on liver metabolizing enzymes in man. *Br J Clin Pharmacol*-1980;10,311-313
 - 61- Thebault J.J., Blatrix C.E., Blanchard J.H., Panak E. Effect of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in man. *Clin Pharm Ther*-1975;18,485-490
 - 62- Thebault J.J., Blatrix C.E., Blanchard J.H., Panak E. The interactions of ticlopidine and aspirin in normal subjects. *J Int Med Res*-1977;5,405-411
 - 63- TIMAD Study Group: Ticlopidine treatment reduces the

- progression of nonproliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol-1990;108,1577-1583
- 64- Troussard X., Mayo P., Mosquet B., Reman O., Leporrier M. Ticlopidine and severe aplastic anemia(letter) Br J Haematol-1992;82,779-780
- 65- Tohgi H. The effect of ticlopidine on tia compared with aspirin: a double blind , twelve month follow up study. Agents and action-1984;15,279-282
- 66- Tohgi H., Takahashi H., Chiba K., Tamara K. Coagulation-fibrinolysis system in post-stroke patients receiving antiplatelet medication. Stroke-1993;24,801-804
- 67- Tohgi H., Takahashi H., Kashiwaya M., Watanabe K. Effect of plasma fibrinogen concentration on the inhibition of platelet aggregation after ticlopidine compared with aspirin. Stroke-1994;25
- 68- Uchiyama S., Sone R., Nagayama T., Shibagaki Y., Kobayashi I., Maruyama S., Kusakabe K. Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischaemia. Stroke-1989; 20,1643-1647
- 69- Uchiyama S., Yamazaki M., Maruyama S., Handa M., Ikeda Y., Fukuyama M., Itagaki S. Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischaemia. Stroke-1994;25,1547-1551
- 70- Van Gijn J., Algra A. Ticlopidine, trials and tortue. Stroke-1994;25,1097-1098
- 71- Vargas K., Reitman R., Teitelbaum P. et al. Study of the effect of ticlopidine on digoxin blood levels(Abstract) Clin Pharmacol Ther-1988;43,176
- 72- Yamamoto J., Ishii I., Sasaki Y., Nagamatsu Y., Matsuda T., Ando E. Antithrombotic effect of ticlopidine on He-Ne Laser induced thrombus formation in rat mesenteric microvessels. Haemostasis-1992;22,147-152