

RATLARDA CLOPIDOGREL'İN MİKROVASKÜLER ANASTOMOZLARDA AKIM ÜZERİNE ETKİSİ

*Mithat AKAN, *Hüseyin KARANFİL, *Barış ÇAKIR, *Veynel KADILAR, *Tayfun AKÖZ
*Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada ratların femoral arterine uygulanan mikrovasküler anastomoz üzerine oral clopidogrel'in etkisi araştırılmıştır. Toplam 20 rat kullanılmıştır ve 2 gruba bölünmüştür. Birinci grup kontrol grubu olarak kullanılmıştır ve anastomoz öncesi hiçbir medikal ajan uygulanmamıştır, ikinci grupta anastomoz öncesi clopidogrel uygulanmıştır. Her iki grupta postoperatif 10. günde femoral arter anastomozu sakrifiye edilmiştir. Anastomoz alanındaki akım gözlenmiş ve histolojik değerlendirme yapılmıştır. Sonuç olarak clopidogrel kullanılan grupta yüksek akım oranı, düşük mural trombüs oluşumu, medial fibrosis ve intimal hiperplazide minimal değişiklikler gözlenmiştir. Bu bulgular, yapılacak ileri çalışmalar sonucunda, clopidogrel'in mikrovasküler anastomozlardan önce akımın devamlılığının sürdürülmesi için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Trombüs oluşumu, mikrocerrahi, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonu

THE EFFECTS OF CLOPIDOGREL ON MICROVASCULAR ANASTOMOSIS IN RATS

ABSTRACT

In this study we investigated the effect of the clapidogrel, in microvascular anastomosis model of femoral artery in rats. The rats were divided in two groups. The first group was specified as the control group and no medication applied, in the second group, rats were medicated with clapidogrel before anastomosis. In both groups anastomosis sites were examined at 10th day, postoperatively. In the anastomosis sites blood flow was observed and histologic evaluation performed. As a result, in the second group blood flow was found significantly increased also medial fibrosis, mural thrombosis and intimal hyperplasia was minimally decreased, compared with the control group. These findings presented us that the clopidogrel can be used before microvascular anastomosis to prevent the blood flow continuity.

KeyWords: Thrombosis, microsurgery, prevention of platelet adhesion and aggregation

GİRİŞ

Pang ve arkadaşları flep nekrozunun patofizyolojisi ve farmakolojik manüpülasyonla bu sürecin önlenmesi veya geriye çevrilebilmesi konusunda araştırmalar yapmışlardır. Bir çok uygulamanın iskemik fleplerde yaşayabilirliği artırdığını göstermişlerdir.¹

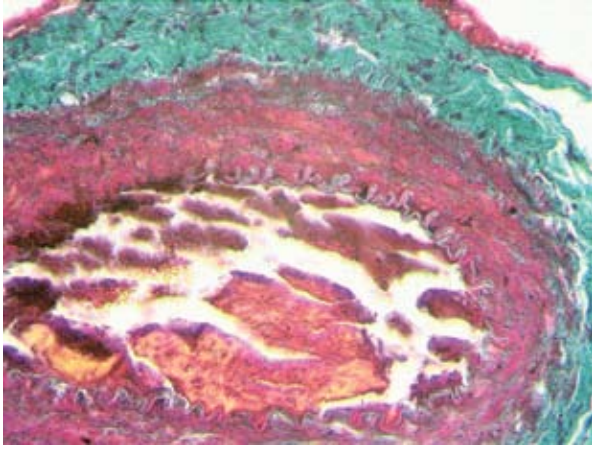
Flep transferi sonrası en yaygın komplikasyon trombüs oluşumudur.² Vasküler hasarlanma alanında trombositlerin aktivasyonu ile bir katalitik yüzey oluşur ve oluşan katalitik yüzey protrombinden trombin üretimini artırır.³ Trombin güçlü bir trombosit aktivatörüdür. Araşidonik asit metabolizmasını ve intragranüler ürünlerin (ADP, 5HT, prostoglandin endoperoksidaz...) salınımını indükler. Bunların hepsi birlikte trombositlerin bir araya toplanmasını artırır.⁴ Bir çok çalışmada mikrovasküler anastomozlarda akım oranlarını artırmak için anti-trombotik ajanlar kullanılmıştır.^{14,16,18,20} Ratlarda perioperatif anti-trombotik ajanların kullanımı akımı artırmıştır ve pratikte yaygın kullanılmışlardır.

Clopidogrel güçlü ve selektif olarak ADP reseptörlerini inhibe ederek stazla indüklenen tromboziste güçlü bir şekilde anti-trombotik etki yapar.⁵

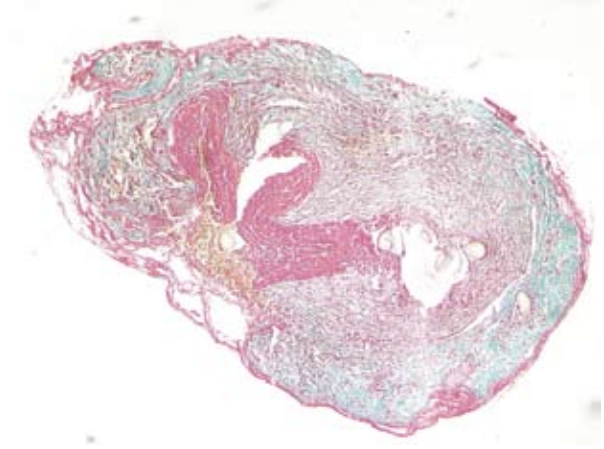
Bizim çalışmamızda damarlardaki akım ve anastomoz alanındaki histolojik bulgular preoperatif oral clopidogrel kullanılan grupta hiçbir medikal ajan kullanılmayan grup arasında karşılaştırılmıştır.

MATERYAL - METOD

Ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen 20 adet Sprague-Dawley ratı kullanılmıştır. Deneysel çalışma boyunca benzer ortam ve yiyecekler kullanılmıştır. Anti-trombotik ajan olarak clopidogrel kullanılmıştır. Kullanılan 20 rat 10'ar adet rattan oluşan 2 gruba ayrılmıştır. Birinci grupta preoperatif anti-trombotik ajan kullanılmamıştır. İkinci grupta preoperatif 48 saat önce, 24 saat önce ve 1 saat önce izotonik salin içinde çözünmüş clopidogrel (25gr/kg) oral olarak uygulanmıştır.



Resim 1: 1.grupa 3 vakada mural trombüs belirlendi. Masson Trikrom boyama,x40



Resim 2: 2.grupta 1 vakada mural trombüsle birlikte dokü dejenerasyonu gözlenmektedir. Masson'un Trikrom boyası,x10

Ratlara 20mg/kg intraperitoneal ketamin verilerek anestezi sağlanmıştır. Ratlar sırtları üzerine yatırılmıştır. Femoral bölge povidon iodine ile temizlenmiştir ve ingiunal fold boyunca insizyon yapılmıştır. Abdominal duvar mediale, yağ yastıkçığı laterale çekildikten sonra femoral damarlar görülmüştür. Mikroskop altında diseksiyon uygulanmıştır. Femoral arter açığa çıkarıldıktan sonra klemplenmiştir ve orta noktasından kesilmiştir. Arterin kesilen ucu anastomoz öncesinde ve anastomoz sırasında normal salin solüsyonuyla irrig edilmiştir. Anastomoz süresince uç-uca anastomoz tekniği ile 10-0 ethilon kullanılarak 9-10 adet dikiş atılmıştır. Her iki grupta anastomoz sonrasında vazokonstrüksiyonu önlemek amacıyla anastomoz alanına %1'lik lidokain uygulanmıştır. Akım distal up-lift testiyle değerlendirilmiştir. Akım kanıtlandıktan sonra cilt 4-0 nylon ile kapatılmıştır.

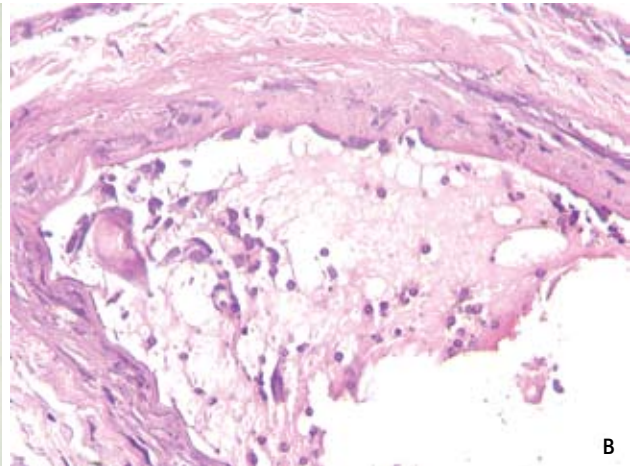
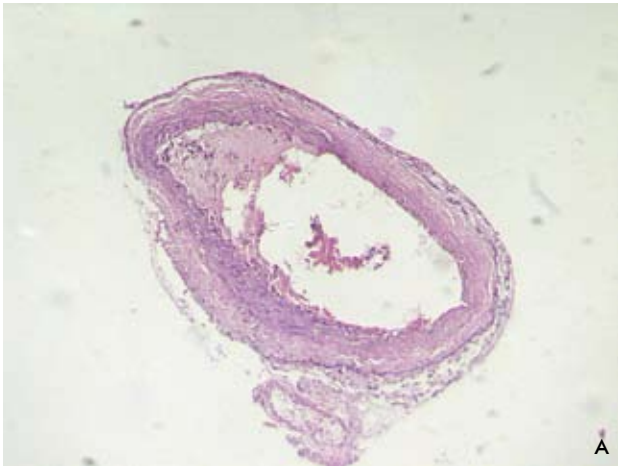
Postoperatif 10. günde her iki gruptaki ratların anastomoz uygulanan damarlarındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. İlk olarak akım makroskopik olarak gözlemlenmiştir ve akımın varlığı anastomoz distalinden damar kesilerek tekrar değerlendirilmiştir. Anastomoz

etrafındaki 15-20 mm'lik damar bölümü çıkarılmıştır ve histolojik değerlendirme için %10'luk formalin solüsyonuna konulmuştur. Anastomoz alanı ve etrafının histolojik olarak karşılaştırılması için Hematoxylin-Eosin (H&E) boyası, Elastik Van_Gieson (EVG) boyası ve Masson'un Trikrom (MT) boyası uygulanmıştır.

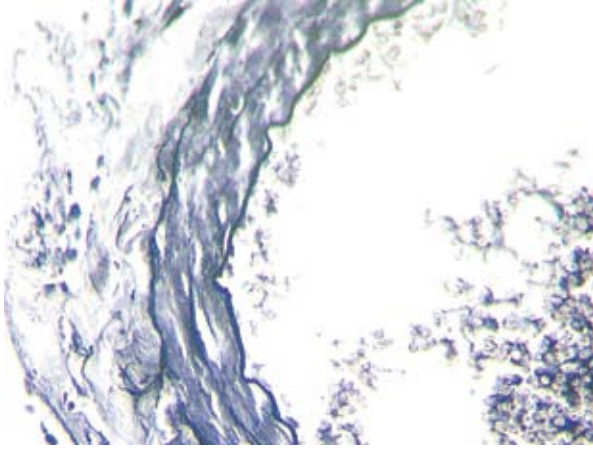
BULGULAR

Her iki grupta anastomozdan hemen sonra akımlar distal up-lift testi ile değerlendirildi ve tüm anastomozlardan akım geçtiği saptandı. On gün sonra yapılan değerlendirmelerde ise 1. grupta 7 ratta , 2. grupta 9 ratta up-lift testi pozitif olarak değerlendirilmiştir. Nitekim anastomozların distali kesilerek yapılan değerlendirmede 1. gruptaki up-lift testi negatif olan 3 ratta, 2. grupta up-lift testi negatif olan 1 ratta akım izlenmemiştir.

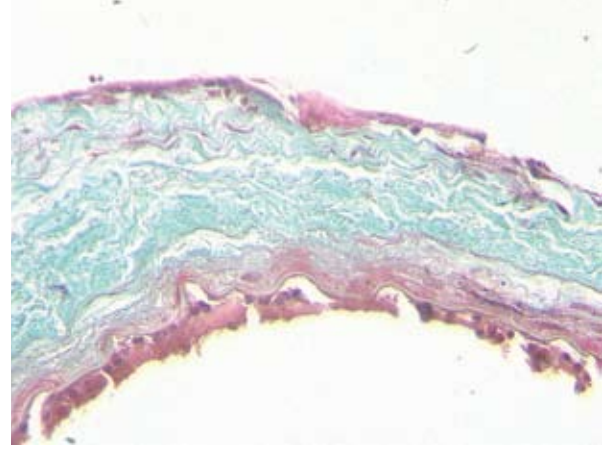
Anastomoz yapılan damarların histopatolojik incelemesinde 1. grupta 3 ratta mural trombüs gözlenmiştir (Resim.1). Trombüs daha yaygın olarak anastomoz alanında meydana gelmiştir. İkinci grupta 1 ratta dokü dejenerasyonu ile birlikte mural trombüs



Resim 3: 2.grupa 1 vakada lokalize intimal hiperplazi gözlenmektedir. (A) Hematoxylin-Eosin boyama, x10. (B) Hematoxylin-Eosin boyama, x40.



Resim 4: Her iki grupta da internal elastik laminada destrüksiyon gözlenmemiştir. Elastic Van-Gieson boyama, x40.



Resim 5: Her iki grupta 1'er vakada vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi belirlenmiştir. Masson Trikrom boyama, x40.

gözlenmiştir (Resim.2). Akımın mevcut olduğu diğer ratlarda ise 2. grupta 1 ratta anastomoz alanında intimal hiperplazi gözlenmiştir (Resim.3). EVG boyasıyla iyi bir şekilde boyanan internal elastik laminanın her iki grupta da hasarlanma göstermediği aksine normal bir lamina yapısı gösterdiği gözlemlenmiştir (Resim.4). Her iki grupta 1'er ratta vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi gözlenmiştir (Resim.5). Birinci grupta 3 ratta media tabakasında polimorfonükleer lokosit ve nötrofil infiltrasyonu gözlenmiştir (Resim.6). Bulgular tablo halinde Tablo 1 de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Son zamanlarda plastik cerrahide mikrocerrahi uygulamaları artış göstermektedir. Literatürlerde mikrocerrahi başarısızlık oranları serbest fleplerde %5-10, replantasyonlarda %15-30 arasında değişmektedir.⁶⁻⁸ Amaç mikrocerrahideki bu başarısızlık oranlarını azaltmaktır. Özenli cerrahi akımın devamında çok önemli bir faktördür. Diğer faktörler arasında vasospazm, kan viskozitesi, arter içi basıncı, perivasküler çevre değişiklikleri sayılabilir.⁹ Bu faktörler çeşitli farmakolojik ajanlarla düzenlenmeye çalışılmaktadır. Maksimum kazanı elde etmek için farmakolojik ajanların uygulama zamanı ve kullanım şekli önemlidir.⁷

Anestezi ve cerrahinin oluşturduğu stres sirkülasyona epinefrin salınmasına böylece trombüs olasılığının artmasına neden olur. Bu yüzden profilaktik ek ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Antiagregan veya antikoagülan

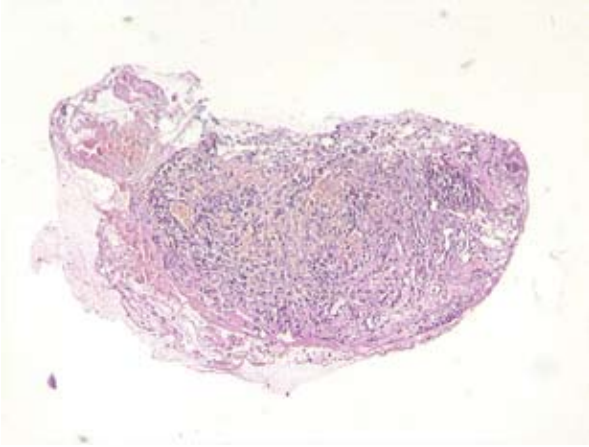
tedavi postoperatif 3-5 gün anastomoz alanında rejenerasyon tamamlanıp tamamen endotel ile örtünceye kadar devam edilmelidir.^{10,11}

1961'de Doner ve Judkins ilk olarak heparini perkutanöz transluminal anjioplasti sırasında trombolitik ajan olarak kullanmıştır.² Sawada, Hatayama ve Sone flebe topikal ve devamlı olarak heparin uygulayarak flebin yaşayabilirliğini artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar heparinin trombosit agregasyonunu bozduğunu ve akımın devam etmesini sağladığını savunmuşlardır.¹² Kroll arkadaşları retrospektif olarak gözlediği 517 serbest flepte heparin uygulamışlar ve flep kaybı insidansını azalttığını göstermişlerdir.¹³ Heparin intravasküler tromboz riskini azaltmakta oldukça etkilidir.

Yıllar içinde dextran mikrocerrahlar tarafından kullanılmaya başlamıştır. Rothkoppf ve arkadaşlarının dextranın etkilerinden bahsettiği çalışmada dextranın, trombosit adezyonunu ve prokoagülan aktiviteyi azalttığını, kanama zamanını artırdığını, trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini, ve kan viskozitesini azalttığını göstermiştir.¹⁴ Dextran mikrovasküler akımı artırır. Düşük molekül ağırlıklı heparin eklendiğinde mikroperefüzyon daha fazla artar. Khouri ve arkadaşları bir doku faktörü yolu inhibe edici ajanın (TPFI) flep yaşayabilirliğini artırmadaki etkisini araştırmışlardır.¹⁵ Doğal olarak var olan bu protein, koagülasyon sürecini yavaşlatmak için doku faktörü ve faktör VIIa ve Xa ile birleşir. Buflomedil eritrositlerin deforme olabileme yeteneğini artırır, trombosit agregasyonunu azaltır ve

PATOLOJİ	Birinci Grup	İkinci Grup
Akım varlığı	7	9
Mural trombüs	3	1
İntimal hiperplazi	0	1
Düz kas hipertrofisi	1	1
Nötrofil ve Polimorfonükleer lokosit infiltrasyonu	3	0

Tablo 1: İki grubun anastomoz alanındaki akım varlığı, mural trombüs oluşumu, intimal hiperplazi, düz kas hipertrofisi ve nötrofil infiltrasyonu açısından karşılaştırılması



Resim 6: Nötrofil ve PMNL infiltrasyonu. Hematoxylin-Eosin boyama, x10.

lökosit adeyonunu azaltarak etki gösterir.¹⁶

Tromboxan All (TxAll) trombositlerden salınır ve güçlü bir şekilde trombosit agregasyonunu artırır ve vazokonstrüksiyon yapar. Prostaglandin (PGI₂) endotelden salınarak güçlü bir şekilde vazodilatör ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etki gösterir. Her iki üründe arakidonik asit metabolizması sonucu oluşur. Aspirin (ASA) siklooksijenazı asetiller, böylece TxAll ve PGI₂ sentezi azalır.¹⁷ Salemark ve arkadaşlarının yaptığı bu araştırmayla ilişkili çalışmalar aspirinin antitrombojenik ajan olarak etkisini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre aspirinin uygulama zamanına bağlı olarak faydalı ve zararlı sonuçlarının olduğunu göstermişlerdir.¹⁸ Diğer nonsteroid anti-inflamatuar ajanlardan ketoralac trometamine trombosit agregasyonunu belirgin bir şekilde azaltmaktadır. Ketoralac'ın aspirinden daha güçlü bir şekilde trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. ADP ve TxAll trombüs oluşumunun başlangıç ve ilerleme safhasında anahtar rol oynarlar.¹⁹ TxAll sentez inhibitörleri mural trombüs insidansını azaltmaktadır.²⁰ Sasaki ve Pang ratlarda nonsteroid anti-inflamatuar tromboksan sentez inhibitörleri kullanarak bunların flep yaşayabilirliğini artırdığını göstermişlerdir.²¹ Clopidogrel selektif ve güçlü bir şekilde ADP nin neden olduğu trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bu günlerde çok umut verici bir antitrombosit ajandır.²³ Yapısal olarak tiklopidinle ilişkili bir tyenopiridin bileşiği olan clopidogrel geri dönüşümsüz trombosit inhibisyonuna neden olur.⁵ Clopidogrel, ratlarda, düşük konsantrasyonlarda oral uygulama sonrası, trombositlerden salınan ADP'yi bloke ederek trombosit agregasyonunu inhibe eder ve mural trombüs oluşumunu önler. Clopidogrel trombosit aktivasyonunu önleyerek trombin üretimini azaltır ve antikoagulan fonksiyon gösterir, bu etki ilacın antitrombotik etkisine katkıda bulunur.²³ Tavşanlarda yapılan çalışmalarda clopidogrel'in, endotel hasarı sonrası trombositlerin subendotele adezyonunu azalttığı ve myointimal kalınlaşmayı inhibe ettiği gösterilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda her iki grupta da birer vakada vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi gözlenmiştir. Trombosit-trombosit bağlanmasının önlenmesi sonucunda mural trombüs oluşumu inhibe olur.²⁴ Etkilenmiş trombositler, tüm yaşamları boyunca inhibe olurlar. Trombositlerin normal fonksiyonlarına

dönüşü onların yaşamsal döngülerinin yansımaları gösterir. Clopidogrel'in bunlardan başka bir çok farklı etkisinin bulunduğu gözlenmektedir. Clopidogrel ve tiklopidinin vazomodülatör etkilerinin araştırılması için, izole tavşan ve rat doku hazırlama sistemleri kullanılmıştır. Clopidogrel ve tiklopidin 30 dakikalık intravenöz uygulamada kullanıldıkları zaman tavşan ve ratlarda doza bağlı vazomodülatör etkilerinin olduğu görülmüştür.^{25,26} Çalışmamızda 2. grupta 1 ratta intimal hiperplazi gözlenmesi clopidogrel'in literatürde myointimal kalınlaşmayı inhibe etmesiyle ters düşse de bu ratta sadece intimal hiperplazi gözlenmiştir. Birinci grupta 3 anastomoz alanında gözlenen polimorfonükleer lokosit ve nötrofil infiltrasyonu clopidogrel kullanılan grupta gözlenmemiştir. Bu durum clopidogrel'in enflamatuar yanıtı azaltabileceği yada en azından enflamatuar bir yanıtı yol açmadığını göstermektedir.

Staz ve travma oluşturulmuş hayvan modellerinde, clopidogrel hem arteriyel hemde venöz trombüs oluşumunu azaltır.²⁷ Deneysel olarak oluşturulan ve trombositlerin önemli rol oynadığı venöz stazlarda, clopidogrel ciddi antitrombotik etki göstermektedir.²⁴ Michael ve ark. yaptıkları çalışmada ratlarda klopidogrel'in venöz mikrovasküler anastomoz alanlarında trombüs gelişimini azalttığını göstermişlerdir.²⁹ Nayak ve ark yaptıkları çalışmada ratlarda klopidogrel'in arteriyel mikrovasküler anastomozu etkisini araştırmışlar ve trombüs gelişimini azalttığını saptamışlardır.³⁰

Aterosklerotik hastalığı olan hastalarda yapılan büyük ve kontrollü çalışmalarda iskemik inme, vasküler ölüm ve myokard enfarktüsünün önlenmesinde clopidogrel'in, aspirinden daha fazla etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.²²

Clopidogrel oral uygulama sonrası hızla absorbe olur ve karaciğerde metabolize olur. Sirkülasyondaki temel metaboliti inaktif karboksilik asit derivativesi olan SR26334'tür. Aktif metaboliti henüz bilinmemektedir.²⁴

İnsanda clopidogrel uygulaması sonrası; gastrointestinal rahatsızlık, anormal karaciğer fonksiyonu ve döküntü gibi yan etkiler gözlenebilir. Bu yan etkilerin hepsi aspirinin komplikasyonlarından daha az sıklıkta gözlenir.²⁸

SONUÇ

Re - endotelizasyon anastomoz yapıldıktan hemen sonra başlar ve postoperatif 3-5 gün süresince, endotel anastomoz alanını tamamen örtene kadar devam eder. İnsanlarda serbest flep cerrahisi ve uzuv replantasyonları sonrası, preoperatif ve postoperatif 3-5 günlük sürelerde clopidogrel kullanılabilir. Çünkü clopidogrel, trombositlerin subendotele adezyonunu azaltır ve endotelial hasar sonrası vasküler myointimal kalınlaşmayı inhibe eder ve ADP'nin aracılık ettiği trombosit agregasyonunu azaltırken, aynı zamanda trombin üretimini azaltarak antikoagulan ve vasomodülatör etki gösterir. Clopidogrel'in vasküler yapılandırıcı etkisinin, gözlenen klinik etkide rolü olabilir. Yan etkileri az ve tolere edilebilecek düzeydedir. Oral kullanıldığı için hasta adaptasyonu zor değildir ve gastrointestinal sistemi minimal etkiler. Anastomoz üzerine olumlu etkilerini gözlemlediğimiz clopidogrel'in, yapılacak ileri çalışmalar sonrasında klinikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

MİTHAT AKAN
MİMAR SİNAN MAH. BEŞYILDIZ SİTESİ 3.ETAP A-5
BLOK D23 ÇEKMEKÖY, İSTANBUL
Fax: 0.216 383 80 83
e-posta: mithat@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Pang CY, Forrest CR, Morris SF: Pharmacological augmentation of skin flap viability: a hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought. *Ann Plast Surg* 1989;22:293
- Lee KS, Suh JD, Han SB, Yoo JC, et al. The effect of aspirin and prostaglandin E1 on the patency of microvascular anastomosis in the rats. *Hand Surg* 2001;6(2):177-85.
- Mann KG, Tracy PG, Krishnaswamy S, Jenny RJ, Odegaard BH, Neisheim ME. Platelets and coagulation. In: *Thrombosis and Haemostasis*. Varstraete J, Lijnen R, Arnout J (eds). Leuven: University Press 1987;505-24.
- Talbot MD, Ambler J, Butler KD. Recombinant desulphatohirudin (CGP 39393). Anticoagulant and antithrombotic properties in vivo. *Thrombin Haemostas* 1990;64:464-80
- Sa SD, Machin SJ. Clopidogrel : a novel antiplatelet agent. *Hospital Medicine* 1999;60(5):362-3
- Basile AP, Fiala TGS, Yaremchuk MJ. The antithrombotic effects of ticlopidine and aspirine in a microvascular thrombogenic model. *Plast Recons Surg* 1995;95(7):1258-64
- Hamilton RB, O'Brien B, Morrison A, Macleod AM. Survival factors in replantation and revascularization of the amputated thumb: 10 years experience. *Scand J Plast Recons Surg.* 1984;18:163
- Shaw WW. Microvascular free flaps: The first decade. *Clin Plast Surg* 1983;10:3
- Seaber AV: Laboratory design in preparing for elective microvascular surgery. *Hand Clin* 1985;1:233
- Chow SP: The histopathology of microvascular anastomosis: A study of the incidence of various tissue change. *Microsurg* 1983; 4: 5
- Morecraft R, Blair WF, Chang L. Histopathology of microvascular repair. *Microsurg* 1985; 6: 219
- Sawada Y, Hatayama I, Sone K. The effect of continuous topical application of heparin on flap survival. *Br J Plast Surg* 1992; 45: 515
- Kroll SS, Miller MJ, Reece GP, et al. Anticoagulants and hematomas in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(3):643
- Rothkopf DM, Chu B, Bern S, May JW. The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. *Plast Reconstruct Surg* 1993,92(3):511
- Khouri RK, Koudsi B, Kaiding F, et al. Prevention of thrombosis by topical application of tissue factor pathway inhibitor in a rabbit model of vascular trauma. *Ann Plast Surg* 1993;30(5):398
- Galla TJ, Saetzler RKE, Hammersen F, Messmer K. Increase in skin-flap survival by the vasoactive drug buflomedil. *Plast Reconstr Surg* 1991;87(1):130
- Senderoff DM, Israell D, Zhang WX, et al. Iloprost improves survival of ischemic experimental skin flaps. *Ann Plast Surg* 1994; 32 (5): 490
- Salemark L, Wislander JB, Dougan P, Arnlfots B. Time of low-dose acetylsalicylic acid administration influences in vivo platelet function and thrombus formation following arteriotomy and intimestomy; an experimental study in small arteries of rabbits. *Microsurgery* 1990;11:209
- Bernat A, Mares AM, Defreyne G, Maffrand JP, Herbert JM. Effect of various antiplatelet agents on acute arterial thrombosis in the rat. *Thromb Haemostas* 1993;70(5):812-6
- Buckley RC, Davidson SF, Das SK. Effects of ketorolac tromethamine (Toradol®) on a functional model of microvascular thrombosis. *Br J Plast Surg* 1993; 46: 296
- Sasaki GH, Pang CY. Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability of acute skin flaps: effects on viability and mode of action. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 33.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996;348:1329-39.
- Herault JP, Dol F, Galch C, Bernat A, Herbert JM. Effect of clopidogrel on thrombin generation in platelet-rich plasma in the rat. *Thromb Haemost* 1999;81:957-60.
- Herbert JM, Tissinier A, Defreyne G, et al. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1171-9.
- Yang LH, Fareed J. Vasomodulatory actions of clopidogrel and ticlopidine. *Thrombin Res.* 1997;86(6):479-91
- Yang LH, Fareed J. Vasomodulatory actions of clopidogrel and ticlopidine. *Thrombin Res.* 1997;86(6): 479-91
- Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997;54(5):745-50
- Caplain H, Kieffer G, Thiercelin JF, et al. Tolerance and clinical pharmacology of repeated administration of clopidogrel (SR 25990 C) a new antiplatelet agent, at three dose levels in normal healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1989;62(1):410
- Michael GM, Daniel GD. Clopidogrel (Plavix) reduces the rate of thrombosis in the rat tuck model for microvascular anastomosis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 136:573-576
- Nayak VK, Deschler DG. Clopidogrel use for reducing the rate of thrombosis in a rat model of microarterial anastomosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Sep;131(9):800-3