

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**TİCAGRELOR'UN RAT FEMORAL ARTERİNDE KATLAMA
YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN TROMBOZ MODELİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet ÇETİNBAŞ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mehmet İhsan OKUR**

**ELAĞIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. M. İhsan OKUR

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. M. İhsan OKUR

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle, iyi bir doktor, iyi bir cerrah, iyi bir insan olma yolunu gösteren, mesleğinde titizlikten ve özenden taviz vermeyen, tez danışmanım olan saygıdeğer hocam, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet İhsan OKUR’a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

2014 yılı Ocak ayında kurumumuzdaki görevinden ayrılarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi olarak görevine devam eden, en zor ameliyatlarda sakinliğiyle hayran bırakan, mikrocerrahiyi öğrencilerine sevdiren, sayın hocam Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM’a daima minnettar kalacağım

Nisan 2014’te göreve başlayan, yeri geldiğinde destekleriyle bir ağabey, yeri geldiğinde disiplinli bir eğitimci olan sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar ALTUN hocamıza da katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde uzun yıllar birlikte uyum içinde çalıştığım tüm personel, hemşire ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyip kılavuzluk yapan her türlü bilgi birikimini paylaşan, destek olan meslektaşım Uzm. Dr. Mehmet ÖZTAN’A teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Mikroskopların ve dikiş teknolojisinin gelişmesiyle mikrocerrahi konusunda günümüzde çok hızlı bir ilerleme olmuştur. Ancak mikrocerrahi sırasında gerek anastomoz sırasında atılan dikişler gerekse damara uygulanan künt travmalar sonucu trombüs oluşumu en sık gözlenen komplikasyondur. Oluşan bu trombüsler anastomoz hattının distaline kan akımının geçişini engellemekte ve operasyonu başarısızlıkla sonuçlandırmaktadır.

Heparinin keşfiyle birlikte mikrocerrahi yapılan hastalara antikoagulan tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Bir antitrombosit ajan olan ticagrelor, adenosin difosfat (ADP) bağımlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu önleyebilen ADP reseptör antagonisti olarak etki eder. Ticagrelorun damar mikrocerrahisinde trombüs olasılığını azaltabileceği düşünüldü ve bunu göstermek için bir çalışma planlandı.

Çalışma için sıçanların femoral arterine tromboz oluşturma amacıyla arteriyel katlama (tuck) prosedürü uygulandı. Çalışmada 20 adet kontrol ve 20 adet deney grubu olmak üzere toplam 40 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Deneklerin her iki femoral arteri üzerinde çalışma yapıldı. Damar hasarı veya ratların ölmesi nedeniyle deney ve kontrol gruplarından beşer rat çalışmadan çıkarıldı. Her iki gruptan 30 adet, toplamda 60 adet femoral arter incelendi.

Operasyonda femoral arter açığa çıkarıldıktan sonra arterin proksimal ve distal uçlarına bulldog klempler konuldu. Femoral artere, horizontal şekilde, lümeninin % 50 sini içeren “180 derecelik” bir arteriyotomi yapıldı. Femoral arterin distal segmentini arterin içine katlayacak şekilde 2-3 adet dikiş atıldı. Bu dikişlerle femoral arterin distal duvarı damar lümenine invert edilerek damar kendi içine katlandı. Böylece arter içinde kan akımına ters yönde bir kapakçık oluşturuldu ve bu bölgede trombüs oluşumu kolaylaştı.

Deney grubundaki ratlara preoperatif 24 saat önce başlanmak üzere postoperatif 14 gün boyunca 2x10 mg/kg dozda oral ticagrelor verildi. Çalışma sonunda yapılan sağma testi sonucunda ticagrelor grubunun 20’sinde (%66.7), kontrol grubunun ise 8’inde (% 26.7) akım varlığı gözlemlendi. Histopatolojik incelemelerde kontrol grubunun 20’sinde (%66.7), deney grubunun 8’sinde (%26,7) tromboz görüldü. Ticagrelor grubunun 6’sında (% 20) kontrol grubunun ise 19’unda (%63.3) damar duvarında ödem mevcuttu. Enflamasyon ticagrelor grubunun 5’inde

(%16,7), kontrol grubunun 17'sinde (% 56,7) bulundu. Endotelizasyonun ticagrelor grubunun 18'inde (%60) olup kontrol grubunda ise 13'ünde (%43,3) bulundu. Endotelizasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sağma testi, tromboz oluşumu, ödem ve enflamasyonda ticagrelor lehine istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu.

Elde edilen sonuçlardan ticagrelorun microcerrahi operasyonlarında trombüs oluşumunu engelleyebileceği, trombüs oluşumuna sebep olacak etkenler varlığında kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Microcerrahide antikoagulan tedavi, trombüs, ticagrelor, rat damar katlama modeli.

ABSTRACT

EFFECTS OF TICAGRELOR ON THE THROMBOSIS CREATING IN RAT'S FEMORAL ARTERY TUCK PROCEDURE

A huge improvement at microsurgery has happened nowadays via advanced microscopes and suturing technology. But thrombus formation, due to sutures during anastomosis or blunt traumas to vessels, is still most common seen complication. These trombi prevent blood flow to distal area of anastomosis and cause failure of operation.

Administration of anticoagulant therapy to microsurgery patients had been started after discovery of Heparin. Ticagrelor, which is an antithrombocyte agent, affects as adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist that prevents ADP dependent thrombocyte activation and aggregation. It was thought that Ticagrelor may reduce thrombus risk at vascular microsurgery and a study was planned to prove that.

‘Tuck’ procedure performed at rats’ femoral arteries for creating thrombus. In this study, total 40 Wistar albino rats were used, 20 of them were for control group and 20 of them were for experimental group. Procedures were performed on both of the femoral arteries of subjects. Five rats from control group and 5 rats from experimental group were excluded from study due to vascular damage or death of rats. Total 60 femoral arteries, 30 for each group, were examined.

In operation after dissecting femoral artery, bulldog clamps were put both at proximal and distal ends. 180 degree-arteriotomy which includes 50% of lumen was performed horizontally to femoral artery. 2-3 sutures were put to fold distal segment into femoral artery. Distal wall of femoral artery were inverted to lumen by these sutures and femoral artery was introverted. In this way, a valve was created against blood flow in artery lumen and thrombus formation possibility in this area was increased.

Oral ticagrelor 2x10 mg/kg had been administered to rats at experimental group, in the period of preoperative 24 hours and postoperative 14 days. At the end of the study, flow presence was observed at milking test at 20 rats (66,7%) in ticagrelor group and at 8 rats (26,7%) in control group. Histopathologic

investigations showed that thrombus were present at 8 rats (26,7%) in experimental group and at 20 rats (66,7%) in control group. Edema was present on vascular wall at 6 rats (20%) in ticagrelor group and at 19 rats (66,3%) in control group. Inflammation was present at 5 rats (16,7%) in ticagrelor group and at 17 rats (56,7%) at control group. Endothelialisation was found at 18 rats (60%) in ticagrelor group and at 13 rats (43,3%) in control group. There isn't statistically significant difference between endothelialisation percents. But statistically significant differences on behalf of ticagrelor were found at milking test, thrombus formation, edema and inflammation.

We concluded that ticagrelor can prevent thrombus formation at microsurgery operations and it can also be used at the presence of thrombus creating factors.

Key words: anticoagulant therapy at microsurgery, thrombus, ticagrelor, rat 'tuck' model.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Mikrovasküler Cerrahinin Tarihçesi	2
1.1.2. Mikrovasküler Anastomoz Teknikleri	5
1.1.2.1. Geleneksel Uç-Uca Anastomoz	5
1.1.2.2. Uç-Yan Anastomoz	6
1.1.2.3. Uç İçinde Uç Anastomoz	7
1.1.2.4. Otojen Kılıf (Manşet) Tekniği ile Anastomoz	7
1.1.3. Mikrovasküler Anastomozlarda Kullanılan Dikiş Teknikleri	8
1.1.3.1. Tekli Dikiş Yöntemleri	8
1.1.3.2. Devamlı Dikiş Yöntemi	8
1.1.3.3. Matress dikişlerle anastomoz	8
1.1.4. Alternatif Anastomoz Teknikleri	9
1.1.4.1. Eriyebilir Damar Stentleri Yardımıyla Anastomoz	9
1.1.4.2. Damar Birleştirici Aletler (<i>Coupling Devices</i>) ile Anastomoz	9
1.1.4.3. Lazer Yardımlı Anastomoz	9
1.1.4.4. Doku Yapıştırıcıları Yardımıyla Anastomoz	10
1.1.4.4.1. Siyanoakrilatlar	10
1.1.4.4.2. Fibrin Yapıştırıcılar	11
1.1.5. Damar Anatomisi ve Histolojisi	12
1.1.5.1. Tunika İntima (İç Tabaka)	12
1.1.5.2. Tunika Media (Orta Tabaka)	13

1.1.5.3. Tunika Adventisya (Dış Tabaka)	13
1.1.6. İnsanda Pıhtılaşma Yolları ve Antitrombotik Sistemler	13
1.1.8. Mikrovasküler Anastomozda ve Trombozda Farmakoterapi	19
1.1.8.1. Ticagrelor (<i>AZD6140</i>)	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. Denekler	22
2.1.1. Barınma	22
2.1.2. Beslenme	22
2.2. Deneysel Protokol	22
2.2.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık	22
2.2.2. Cerrahi Teknik	23
2.2.3. İlaç Uygulamaları	27
2.2.4. Çalışmanın Sonlandırılması	27
2.2.5. Histolojik İnceleme	28
2.2.6. İstatistiksel Yöntem	28
3. BULGULAR	29
3.1. Klinik Bulgular	29
3.2. Histolojik Bulgular	29
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	37
6. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deneklerin gruplandırılması	22
Tablo 2. Milking ve up-lift testleri ile dikiş hattının distalinde akım varlığının karşılaştırılması	29
Tablo 3. Deney ve kontrol grubunun da tromboz değişkeninin karşılaştırılması	29
Tablo 4. Deney ve kontrol grubunda enflamasyon değişkeninin karşılaştırılması	30
Tablo 5. Deney ve kontrol grubunda endotelizasyon değişkeninin karşılaştırılması	31
Tablo 6. Deney ve kontrol grubunda ödem değişkeninin karşılaştırılması	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Damar duvarı tabakaları.	12
Şekil 2.	Ticagrelorun kimyasal yapısı .	21
Şekil 3.	Deneğin cerrahiye hazırlanması.	23
Şekil 4.	Inguinal insizyon	24
Şekil 5.	Ratlarda femoral damar sinir paketinin kesitsel görünümü.	25
Şekil 6.	Femoral damar sinir paketinin açılması.	25
Şekil 7.	Femoral arterin klempenip çalışmaya hazır hale getirilmesi.	26
Şekil 8.	Katlama yöntemi uygulanmış femoral arter	26
Şekil 9.	Rat femoral arterde katlama modeli	27
Şekil 10.	Kontrol grubunda tromboze femoral arter	30
Şekil 11.	Enflamasyonu gösteren tromboze femoral arter	31
Şekil 12.	Ticagrelor verilen femoral arter	32

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	: Adenozin difosfat
Ark.	: Arkadaşları
HE	: Hematoxylin-Eosin
PA	: Plazminojen aktivatörü
PG I2	: Prostatiklin
Tx A2	: Tromboksan A ₂
t-pa	: Doku plazminojen aktivatörü
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
vWF	: Von Willebrand faktör

1. GİRİŞ

Birinci yüzyılda başlayarak, Alexis Carrel'in triangulasyon yöntemiyle 20. yüzyılın başlarında atağa geçen mikrocerrahi uygulamaları, günümüzde mikroskop ve sutur teknolojisinin gelişmesiyle en üst düzeye ulaşmıştır. Mikrovasküler cerrahinin gelişmesi ile daha önceleri imkansız görülen uç organların replantasyonları gibi birçok cerrahi girişim uygulanabilir hale gelmiştir (1)

Mikrocerrahi operasyonlarında en önemli komplikasyon trombüs oluşumlarıdır. Oluşan bu trombüsler anastomoz tıkanıklığına neden olarak uzuv kaybına ve serbest flebin nekrozuna neden olmaktadır. 1930 yılında heparinin bulunması microcerrahi sonrası tromboz ile mücadelede önemli rol oynamıştır. Günümüzde heparine ilaveten aspirin, dextran, düşük molekül ağırlıklı heparin, trombolitikler gibi ilaçlar microcerrahide kullanılmakta ve etkileri hakkında araştırmalar devam etmektedir (1, 2).

Vasküler hasarlanma alanında trombositlerin aktivasyonu ile protrombinden trombin üretimini artırır Trombin güçlü bir trombosit aktivatörüdür. Araşidonik asit metabolizmasını ve intragranüler ürünlerin (ADP, 5-hidroksitriptamin, prostaglandin endoperoksidad) salınımını indükler (3).

Bir antitrombosit ajan olan ticagrelor, ADP-bağımlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonu önleyebilen P_2Y_{12} ADP-reseptörü üzerinde etkili seçici ve tersinir olarak bağlanan ADP reseptör antagonisti olarak etki eder (4). Ticagrelor bu etkisi ile damar tıkanıklığını azaltarak koroner arter hastalığında da kullanılmaktadır (5). Ticagrelorun antitrombotik etki mekanizması ile insanlarda microcerrahi uygulamalarında tromboz oluşumunu engelleyebileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla, rat femoral arterde katlama yöntemi ile oluşturulan tromboz modeli ile trombüs oluşumunu kolaylaştırdık. Ticagrelorun verildiği grupta trombüsü engelleyeceği ve bu şekilde dolaşımın devamını sağlayacağı hipotezinden yola çıkarak bu çalışmayı planladık. Ticagrelor etkisinin reversible olmasından dolayı postoperatif dönemde istenmeyen kanamaların daha kolay kontrol altına alınabilmesi de büyük bir avantajtır. Ticagrelor kullanımının oral alım kolaylığı, etkisinin hızlı ortaya çıkması (30 dakika), mikrovasküler cerrahi sonrası oluşabilecek trombüsleri başarılı bir şekilde engellemesi nedeniyle rutin kullanıma aday bir ilaç olabileceği düşünülmektedir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Mikrovasküler Cerrahinin Tarihçesi

Birinci yüzyılda Anadolu topraklarında yetişen Efesli Ruphus ve Galen'in damarları bağlayarak kanamaları durdurdukları bilinmektedir. Damar cerrahisindeki ilk yazılı belge, anevrizma tedavisinde yeni teknik, adında gözlemci ve araştırmacı Lambert tarafından 1761 yılında yazılmıştır. Bu literatüre göre, 15 Haziran 1759 yılında yaralanmış brakial arteri tamir eden ilk cerrahın 1759'da Hallowel olduğu kaydedilmiştir. 1816 yılında Travers'in femoral arter, 1881 yılında Czerny'in karotis, 1882 yılında Schede ve 1900 yılında Keen'in portal ve inguinal bölgedeki venlerle ilgili çalışmaları raporlanmıştır (1). Tek tek dikişler koyarak onarma işlemini ilk kez 1889'da Jassinowski koyun karotis arterde eğimli ipek sutur kullanarak başarmış olup (6), gerçek anlamdaki ilk damar anastomozunu Nikolay Vladimiroviç 1877 yılında köpeklerde yapmıştır. 1897'de Murphy invaginasyon yöntemiyle ateşli silah yaralanması olan bir hastada femoral arter onarımı yapmıştır (7). Tam arter kesisinin tek tek dikişler konarak uç-uca anastomozu ise ilk kez Briau tarafından köpek karotis arteri üzerinde başarılmıştır. En kayda değer gelişme teknik Alexis Carrel tarafından bulunan ve halen kullanılan uç uca triangulasyon yöntemidir (8). Takip eden yıllarda Hopfner köpek üzerinde ilk deneysel bacak replantasyonunu gerçekleştirmiştir (9). Carrell ve Guthrie organ naklinin temellerini atmıştır. Bu cerrahları önemli kılan yaptıkları operasyonlarda antikoagulan ve mikroskopik büyütmeden faydalanamamış olmalarıdır (1, 9). Klinik damar cerrahisindeki kritik gelişme 1916 yılında Mclean, Howell ve Holt'un heparini bulmasıdır (10). Heparin kullanılarak ilk başarılı klinik deneme 1930 yılında Charles ve Scoot tarafından tanımlanmıştır (11). Heparin günümüzde kullanılan en eski antikoagulandır. Schumacker ve Lowenberg 1948 yılında yaptıkları bir deneysel araştırmada 3,2 milimetreden küçük çaplı damarlarda % 53'lük başarı oranı yakalamışlar ancak damar çapı küçüldükçe tıkanma oranının kaçınılmaz biçimde arttığı sonucuna varmışlardır.

Alexis Carrel'in Claude Guthrie ile birlikte yaptığı çalışmalar vasküler anastomoz ve organ transplantasyonu sahalarında çığır açmıştır. Carrel microcerrahide kullanılan magnezyum tüplere karşı yabancı cisim reaksiyonu oluştuğunu ve bu durumun tromboz riskini arttırdığını bildirmiş, yabancı cisim

reaksiyonu ile başatmek amacıyla başlangıçta farklı stentler denemiş, fakat daha sonra stent kullanmak yerine 0, 120 ve 240 derecelere konulan üç askı dikişini kullanmış ve kendine ait triangulasyon tekniğini tarif etmiştir. 1908 yılında Carell ve Guthrie hayvanlar üzerinde ilk başarılı alt ekstremite replantasyonunu gerçekleştirmişler. Bu çalışmadan yola çıkarak transplantasyon cerrahisi ve immunolojisi ile ilgili ilk fikirleri öne sürmüşlerdir. Carell damar anastomozu ve organ transplantasyonu ile ilgili bu çalışmalarıyla 1912 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmıştır (1, 9).

Mikroskobu cerrahide kullanan ilk hekim Carl-Olaf Nylen ve Holmgren' dir (12). Avrupada başarılı bir biçimde göz ve kulak operasyonlarında kullanılmıştır. Microcerrahide önemli buluşlardan biriside Malis tarafından bipolar koterin bulunmasıdır (13, 14). 1958 yılında Onji ve Tamai uyluk seviyesinde subtotal ampute olan 12 yaşındaki bir kızın bacağına revaskularize etmiş ancak 4 hafta sonra enfeksiyon ve trombus sebebiyle bacak kaybedilmiştir. Küçük damarların cerrahisinde mikroskobun sağladığı üstünlüğü gösteren Jacobson ve Suarez'in 1960 yılındaki çalışmaları olmuştur (15, 16). 1959 yılında uyluk seviyesinde başarılı sinir onarımı yapılmış, operasyondan 2 yıl sonra ufak bir alanda hipoalgezi kalmış, düşük ayak gelişmemiştir (1, 17, 18). 1962 yılında Malt ve McKahann 12 yaşında Bostonlu bir çocuğa başarılı ön kol replantasyonunu gerçekleştirmiş (19) bundan 2 yıl sonra Kleinert ve Kasdan başarılı inkomplet başparmak replantasyonu yapmıştır (20). 1963 yılında Çin'de Chen Zhong-Wei ve Chien Ying-Ching Shangai de başarılı el replantasyonunu gerçekleştirmiştir (21). 1960 yılından itibaren Buncke deney hayvanları üzerinde sayısız replantasyon ve doku transferleri üzerinde çalışmış mikrocerrahi üzerinde önemli prensip ve teknikleri geliştirmiştir (22-24). 1962 ile 1964 yıllarında ise Amerika Birleşik Devletleri'nde Malt ve McKahann tarafından başarılı ön kol replantasyonları yapılmıştır (19). 1965 yılında ise Japonya'da Komatsu ve Tamai ilk başarılı başparmak replantasyonunu gerçekleştirmişlerdir (25, 26). 1965 yılında Krizel köpekte abdominal epigastrik arter bazlı ilk deneysel serbest deri flebi transplantasyonu yapılmıştır (27). McLean ve Buncke 1969 yılında kafa derisi defektini onarmak için yüzeysel temporal damarlara anastomozlarla ilk serbest omentum aktarımını yapmışlardır (28). 1971 yılında Strauch ilk başarılı vaskülarize kemik transferi gerçekleştirmiştir. Köpek kaburgasını mandibulaya transplante

etmiştir (29). Daniel ve Taylor'ın 1973 yılında yaptıkları serbest kasık flebi ise ilk serbest deri flebi olarak kabul edilebilir (30). 1980'de Morrison başparmaga, yumuşak doku kullanarak nasıl rekonstrüksiyon yapılabileceğini tanımlamıştır (31). 1989 yılında Koshima ve Soeda yeni flepler ve d n r sahalar belirlemiştir. Scapular flep, osteokutaneus fibula flebi, derin inferior epigastrik perforator flep bunların önemlilerindendir (32). Buntic ve Buncke 1997'de dil replantasyonu yapmıştır. 1998'de ilk el allotransplantasyonu yapılmış olup (33) 2005 yılında burun, dudak, çene dokusu içeren alt yüz nakli yapılmıştır (34). 2010 yılından itibaren İspanya, Fransa, Amerika, Türkiye başta olmak üzere tam yüz nakli yapılmıştır

Türkiye'de mikrovasküler cerrahi tekniklerinin dikkati çekmesi 1970'li yıllarda olmuştur. 1976 yılında giyotin şeklinde yaralanması olan bir hastada başarılı ön kol replantasyonu yapılmıştır. İstanbul Tıp Fakültesinde mikroskop kullanmadan yapılan ilk ön kol replantasyonudur. Mikroskop altında yapılan ilk sinir ve damar onarımı 1976 yılında el bileği seviyesinde ulnar sinir ve arter onarımıdır. Aynı yılda Dr. Orhan İske eli, Dr. Ayan G lg ren ve arkadaşları İstanbul Tıp Fakültesi'nde farenks karsinomlu bir hastada, gerekli radikal eksizyonlar sonrası, serbest jejunum segmentinin jejunal arter ve veninin fasial arter ve vene ağızlaştırılmasıyla üst ozofagus rekonstruksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Mikroskop kullanmayı gerektiren ilk replantasyon olgusu ise 1978 yılında Mitseo Yoshimura  nc l ğindeki bir ekip tarafından yine aynı fakültede yapılan dört parmak replantasyonudur. Bu olgudan bir ay sonra ise aynı klinikte Ayan G lg nen ve arkadaşları 5. parmak replantasyonunu başarmıştır. Mikrovasküler ağızlaştırmalar ilişkin ilk yerli deneysel araştırma ise tavşan femoral arterlerindeki uç-uca anastomozlarda optimal dikiş sayısının araştırıldığı Ayhan Numanog lu'nun uzmanlık tezi olarak yapılmış ve 1980 yılında yayınlanmıştır (35, 36).

Hacettepe Tıp Fakültesinde 1995 yılında penis replantasyonu yapılmış, ancak hastanın ağır sigara içicisi olduğundan kısmı nekrozlarla karşılaşılmıştır. 1996 da Marmara Tıp Fakültesinde diz altından çift bacak replantasyonu başarı ile yapılmış, 2010 yılında Akdeniz  niversitesinde  ift ön kol nakli, 2012 yılında aynı üniversitede tam yüz nakli gerçekleşmiştir (36).

1.1.2. Mikrovasküler Anastomoz Teknikleri

Genel olarak 4 başlıkta değineceğimiz mikrovasküler anastomoz teknikleri, damarların kendi aralarındaki ilişkilerine göre sınıflandırılmıştır.

1.1.2.1. Geleneksel Uç-Uca Anastomoz

Anastomoza başlamadan önce atravmatik bir disseksiyon yapılarak anastomoz yapılacak damar uçları belirginleştirir. Disseksiyon sırasında penset ile damar perivasküler kılıftan tutulur. Damarı zedelemekten bir penset ile perivasküler kılıftan tutulup perivasküler kılıf kesilerek açılır. Damar uçlarına yakın olan ve anastomozu engelleyecek yan dallar, damar duvarına 1-2 milimetre mesafe bırakılarak bağlanır ve kesilir. Anastomoz hattında gerginlik olmaması için yaklaşımcı klemp kullanılır. Yaklaşımcı klemp damar uçları üst üste binmeyecek şekilde yerleştirilir. Anastomoz hattındaki oluşacak gerginlik dikişlerin oluşturduğu travmayı artırır, derin tabakalardaki kollajenin daha fazla ekspoz olmasına neden olur. Bu yüzden yeterli disseksiyona ve yaklaşımcı klempin kullanımına özen gösterilmelidir (35, 37, 38).

Anastomoz sırasında adventisyanın lümene girmemesine özen gösterilmelidir. Aksi takdirde trombüs oluşumunu uyarıcı etkisi olacaktır. Lümene uzanan adventisya fazlalıkları keskin bir disseksiyon ile uzaklaştırılır. Adventisya temizliğinin aşırıya kaçmadan ve keskin disseksiyonla yapılmalıdır. Keskin disseksiyon ile karşılaştırıldığında, künt disseksiyonun endotel kaybını yükselttiği, geçirgenlik oranlarını azalttığı Lohman ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (39, 40). Disseksiyon sonrası alan serum fizyolojik veya ringer laktat ile yıkanır. Pıhtı ve yabancı cisimler böylece anastomoz yapılacak ortamdan uzaklaştırılır (41).

Vazospazmı yenmek için uygulanan yöntemlerden biri %2'lik lidokain solüsyonu ile yıkama yapılması ve birkaç dakika beklenmesidir. Başka bir yöntemde dilatör penset ile lumen içerisine girilip aletin kendi gerginliği ile dilatasyon uygulamaktır. Bu işlemin damardaki sempatik aktiviteyi geri dönüşümsüz olarak bloke ettiği düşünülmektedir. Lümenin içinin izotonik solusyonlarla basınçlı olarak yıkamak da bir diğer etkili yöntemdir (42, 43).

Anastomoz hazırlığı bittiğinde, dikiş işlemine ön yüzde 0 ve 120 derecelik ya da 0 ve 180 derecelik açılarla konulan dikişlerle başlanır. Dikiş geçilirken bir penset

lumen içine girilir, iğne duvara dik olarak geçildikten sonra alet üzerinden kaydırılarak dışarıya alınır. Diğer tarafta ise bir pensetle adventisyadan tutularak lumen açıklığı sağlanır. İğne duvardan yine dik olarak ve diğer kenarla eşit mesafede olacak şekilde geçilir. İlk tespit dikişleri atıldıktan sonra arada kalan kısımlara geçilir. Ön yüz dikişleri bittikten sonra klemp çevrilerek arka yüze geçilir (37, 38, 44).

Son dikişi geçmeden önce lümene kanül ile girilip basınçlı yıkama yapılarak arka duvardan dikiş geçilip geçirilmediği kontrol edilir.

Dikiş işlemi tamamlandıktan sonra klempin önce distal daha sonra proksimal uçları açılır. Anastomoz hattı üzerine nemli bir tampon konularak iki dakika boyunca hafif baskı uygulanır. Bu süre sonunda tampon çekilerek anastomoz hattında sızıntı olup olmadığı kontrol edilir. Belirgin sızıntı varsa klemp yeniden yerleştirilerek ilave dikiş uygulanır (35).

Son aşama anastomozun patensini kontrol etmektir. Başarılı bir anastomozdan sonra damarın hızla dolarak atımın belirgin hale gelmesi önemli bir bulgudur. Distal dallarda pulsasyonun gözlenmesi de geçirgenliğin önemli bir kanıtıdır. Anastomoz hattının distalinde damar eğri bir penset üzerinden havaya kaldırılıp akımı kesilir, penset ileri geri hareket ettirilerek distal dolum kontrol edilebilir (up-lift testi). Tüm bu yöntemlerle geçirgenlikten emin olunamıyorsa sağma testi (milking) uygulanabilir. Bu yöntemde; distal uçta bir noktadan penset ile damar tam katlı tutularak akım kesilir. İkinci bir penset ile aynı noktadan tutulur ve penset açılmadan distale doğru kaydırılarak boş bir damar segmenti elde edilir. Daha sonra ilk konulan penset bırakılarak dolum izlenir. Bu test kesin sonuç vermekle beraber intima hasarı yaratabilir ve sadece geçirgenlikten şüphe duyulan durumlarda uygulanmalıdır (35, 42, 43, 45, 46).

1.1.2.2. Uç-Yan Anastomoz

Uç-yan anastomozu genellikle, donör arterin distale olan akımının korunması gerektiği, damarlar arasında önemli çap uyumsuzluğu olduğu ve anastomoz hattını vazospazmın olumsuz etkilerinden korumak amacıyla tercih edilmektedir. Arteriyotomi veya venotomi uç yan anastomozlarda donör damarda yan pencere açılmasıdır. Arteriyotomide açıklığın uzun eksenindeki çapı alıcı damarın çapı ile aynı

olmalı, açıklığın kısa eksenindeki çapı ise donör damarın çevresinin dörtte biri kadar olmalıdır. Bunun dışında açıklığın kenarları düz ve temiz olmalı, donör ve alıcı damarlar arasında gerginlik oluşturmayacak yerleşimde olmalıdır. Bu teknikte verici ana damarlarda kan akımının devamlılığı korunmuş olmaktadır. Yapılan çalışmalarda en iyi kan akımının 45 derece açılı anastomozda olduğunu, 90 derece açılı anastomozun da benzer etkinlik sağladığını, 135 derece açılı anastomozun ise diğer anastomozlara göre yetersiz etkinlikte kaldığını ortaya koymuştur. Nispeten zor bir teknik olup genelde free fleplerde tercih edilmektedir (35, 37, 46, 47).

1.1.2.3. Uç İçinde Uç Anastomoz

1897 yılında Murhpy proksimal arter güdüğünü distaldekinin içine soktuğu invajinasyon şeklinde bir anastomoz tekniği tanımlamıştır. Günümüzde Sleeve anastomoz olarak da bilinen bu teknik Lauritzen tarafından tanıtılmıştır ve Murphy'nin tekniğini küçük damarlarda uygulamış şeklidir. Nakayama ve Zhang bu sütürü modifiye etmiştir. Bu tekniğe göre distaldeki damar proksimal damarın içinde olacak şekilde boru gibi yerleştirilir. Bu tekniğin daha hızlı, kan akımının dikiş materyaline temas etmemesi, geç dönemde mikroanevrizma gözlenmemesi daha az intimal hasar gibi avantajları olduğu yönünde söylemler mevcuttur. Klasik uç uca anastomozla göre distale daha az kan akımının geçişi olmaktadır (48-51).

1.1.2.4. Otojen Kılıf (Manşet) Tekniği ile Anastomoz

Küçük çaplı damarlarda dikiş sayısının artması, trombüs ihtimalini artırır. Otojen kılıf kullanılan tekniklerde amaç az sayıda dikişle yapılan uç uca anastomoz üzerine başka bir damar kılıfı geçirerek kaçakların ve trombüsün önlenmesidir. Otojen kılıf olarak arter grefti, ven grefti ve inguinal yağ yastığı kullanılmıştır. Haris ve ark. (52) arter greftini kılıf olarak kullanmışlardır. Hung ve ark. (53) sıçanda inguinal yağ dokusunu kılıf olarak kullanarak femoral arterde anastomozlar gerçekleştirmiştir. Klasik teknik ile karşılaştırıldığında patens açısından fark bulunmamış, kanama zamanının daha kısa olduğu görülmüştür

1.1.3. Mikrovasküler Anastomozlarda Kullanılan Dikiş Teknikleri

1.1.3.1. Tekli Dikiş Yöntemleri

Damar anastomoz için hazırlanır, adventisyası temizlenir, lümeninin açık olduğu görülür. İlk dikiş damarın arka duvarına atılır, ikinci dikiş ilk dikişin 180 derece karşısına atılır, aralara tekli dikişler atılıp anastomoz tamamlanır. Başka bir yöntem ise 120 derecelik açılarla üç adet tekli dikiş atıldıktan sonra her iki dikiş arası mesafeler tekli dikişler konularak anastomoz tamamlanır (triangulasyon dikiş tekniği). Ortalama 6-8 adet dikiş atılarak tamamlanan bir tekniktir (54).

1.1.3.2. Devamlı Dikiş Yöntemi

Damar uçları öncelikle anastomoza hazırlanır. Yaklaşdırıcı klempler takılır. İlk dikiş damar arka duvarı ortasına atılır. 2. ve 3 dikişler damar ön duvarına 120 dereceye koyulur. Dikişler kullanılarak damara rotasyon ve traksiyon yapılarak dikişler arası devamlı dikiş ile dikilir (55).

Geleneksel yöntem ve sürekli dikiş tekniğinin karşılaştırıldığı deneysel çalışmalarda, sürekli tekniğin operasyon süresi açısından daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Ancak damar duvarı nekrozu daha fazla oluşmakta, damar akımı % 45 azalmakta ve arterin kalp atışı ile senkronize pulsasyonu da kaybolmaktadır. Damar lümeninde kan akımıyla karşılaşan dikiş materyali de geleneksel yöntemden daha fazladır (56, 57). Cordiero ve Santamaria bu tekniği 200 ardışık serbest flep aktarım operasyonunda kullanmış ve sonuçlardan memnun kalmışlarsa da iplik gerginliğinin ancak deneyimli cerrahlar tarafından ayarlanabileceğini de vurgulamışlardır (58).

1.1.3.3. Matress dikişlerle anastomoz

Sasaki ve Harii matress dikişlerle anastomoz tekniklerini yayınlamışlardır (59). Mattress dikişler ile eversiyon ve intimal devamlılığın sağlandığını belirtmişlerdir. Aygün ve arkadaşları, vertikal horizontal matriks dikiş tekniği ile devamlı, aralıklı tekniklerle yaptıkları karşılaştırmada anastomoz hattından sızdırma, anastomoz akımının kalitesi bakımından iki sütür tekniğine de üstün olduğu saptanmıştır (60). Matress dikişle anastomoz sonrasında anevrizma gelişimine sık

rastlandığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Günümüzde pek tercih edilen bir yöntem değildir

1.1.4. Alternatif Anastomoz Teknikleri

1.1.4.1. Eriyebilir Damar Stentleri Yardımıyla Anastomoz

Bu teknikteki amaç anastomozun az sayıda dikiş kullanımı veya dikiş kullanılmadan açık kalmasını sağlamaktır. Anastomoz sonrasında stent kan akımıyla tamamen absorbe olur

1.1.4.2. Damar Birleştirici Aletler (*Coupling Devices*) ile Anastomoz

Coupling devices'ın ilk şekli Nakayama tarafından 1962 yılında tanımlanmıştır (61, 62). Her biri üzerinde altışar adet çıkıntı ve delik olan iki adet halkadan oluşur. Damar uçları bu halkaların içerisinden geçirilerek, üzerinden evert edilir. Uçlar iç içe geçen iğne ve delikler vasıtasıyla birleştirilerek anastomoz tamamlanır. Bu metalik anastomoz gereçlerinin geç dönemde ileri derecede fibrozis ve stenoza neden olduğu saptanmış, kullanımları kısıtlanmıştır. Ostrup 1986 yılında, Nakayama'nın sistemine benzer eriyebilir türevini geliştirmiştir (Unilink Device). Ostrup ve ark. bu sistemi kullanarak yaptıkları deneysel anastomozlarda %98 oranında patens elde etmişlerdir. Klinik uygulamalarda Unilink Device sisteminin venöz sistemde kullanılmasını önerilmektedir. Ayrıca radyoterapi ve aterosklerozda başarılı uygulamaları bildirilmiştir. Histolojik incelemelerde endotelizasyonun normalden hızlı olduğunu bildirmişlerdir (63, 64).

1.1.4.3. Lazer Yardımlı Anastomoz

Lazerin doku yapıştırıcı etkisinden faydalanarak yapılan mikrovasküler anastomoz, ilk olarak 1979 yılında Jain ve Gorisch tarafından gerçekleştirilmiştir (65). Araştırmacılar üç adet tespit dikişinden sonra, araları Neodmiyum YAG (yttrium aluminum garnet) lazer kullanarak tamamlamışlardır. Sonraki yıllarda karbondioksit, argon ve diode lazerler kullanılarak mikrovasküler anastomozlar tariflenmiştir (65, 66).

Lazer kullanımı sayesinde dikiş sayısı azaltılarak hem anastomoz süresi kısılır, hem de dikişe karşı oluşan yabancı cisim reaksiyonu sınırlı düzeyde tutulur.

Ayrıca lazer su geçirmez bir anastomoz yapılmasına olanak sağlayarak kan kaybını önler ve trombüs oluşum riskini azaltır. Lazer etkisiyle damar duvarındaki omnipotent düz kas hücrelerinin sentez fazına geçerek, kollajen gibi ekstraselüler matriks proteinlerini açığa çıkardıkları, bunların da yapışmayı sağladıkları düşünülmektedir (67).

Lazerin yapıştırıcı etkisi, yüksek kan basıncı ve gergin anastomoz hattı için özellikle ilk günde yetersizdir (68, 69). Sütür kullanmadan, sadece lazer kullanılan anastomozlarda damar devamlılığı bozulmuş ve anevrizma gelişimi sık olarak gözlenmiştir (70). Lazer genel olarak iki ile dört tespit suturunu takiben geri kalan boşluklar için kullanılmıştır. Son yıllarda geçici suturler veya çözünebilir stentler kullanılarak, kalıcı sutur bırakılmadan lazer yardımcı başarılı anastomozlar yapılmıştır. Özellikle yüksek akımlı damarlarda da deneysel olarak MOLVA (Minimally occlusive laser vascular anastomosis) ile yapılan anastomozlarda anastomoz süresini kısalttığı, trombozu, inflamasyonu, miyointestinal hiperplaziyi azalttığı, endotelizasyonu ve sağlıklı endotel hücresi miktarını arttırdığı saptanmıştır (71).

Yöntemin hızlı olması, dikiş gerekmediğinden dikiş reaksiyonu riskinin olmaması gibi avantajlarının yanında; ek maliyet yükü, cerrahi ekibin eğitim alması ve öncelikle deneysel çalışmalar yapmasının gerekliliği gibi dezavantajları da mevcuttur (66).

1.1.4.4. Doku Yapıştırıcıları Yardımıyla Anastomoz

Kullanım amaçları anastomoz sırasında az sutür kullanınıp anastomoz hattında trombüs oluşmasını azaltmaktır. Kullanılan yapıştırıcılar siyanoakrilatlar ve fibrin yapıştırıcılar olarak iki gruptur.

1.1.4.4.1. Siyanoakrilatlar

Siyanoakrilatlar ilk olarak Dr.Harry Cover ve Fred Joyner tarafından Kodak laboratuvarında bulunmuştur. Dokulara temas halinde polimerize olan sentetik yapıştırıcılardır. İlk kez 1949 yılında Airdis tarafından tanımlanmışlardır. Cerrahi olarak adhesive etkileri 1960 yılında Coover ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Hosbein ve Blumenstock köpeklerde yaptığı çalışmada kısa zincirli siyanoakrilat türevi olan metil-2-siyanoakrilatı başarı ile kullanmışlardır (72).

Lemaire ve ark. (73) butil-2-siyanoakrilatı intravasküler stent ile birlikte kullanarak daha da geliştirmiştir. Ang ve ark. (74) sıçan femoral arterinde 2-tilsiyanoakrilat ile uç uca anastomoz gerçekleştirmişler ve başarılı sonuçlar almışlardır.

Siyanoakrilatlar damar anastomozunda, ürolojide darlık ve ureterocutaneus fistüllerde, damar cerrahisinde ,arteriovenöz fistüller'in tedavisinde, genel cerrahi tarafından enterocutaneus fistüllerde, kardiyotorasik cerrahinde özofagus yaralanmalarında, gastroenterolojide gastrointestinal kanamaların durdurulmasında klinik kullanım alanı bulmuştur (75).

1.1.4.4.2. Fibrin Yapıştırıcılar

Fibrin yapıştırıcılar, uygulandıkları yüzeyde pıhtılaşma mekanizmasını çalıştırarak iş görürler. Fibrin pıhtılaşma mekanizmasının son basamağında, aktive olmuş trombinin, fibrinojeni fibrin monomerlerine parçalamasıyla ortaya çıkar. Bu aşamada Faktör XIII, fibrin monomerlerinin kovalent bağlarla bağlanıp pıhtı oluşturmalarını sağlar (76).

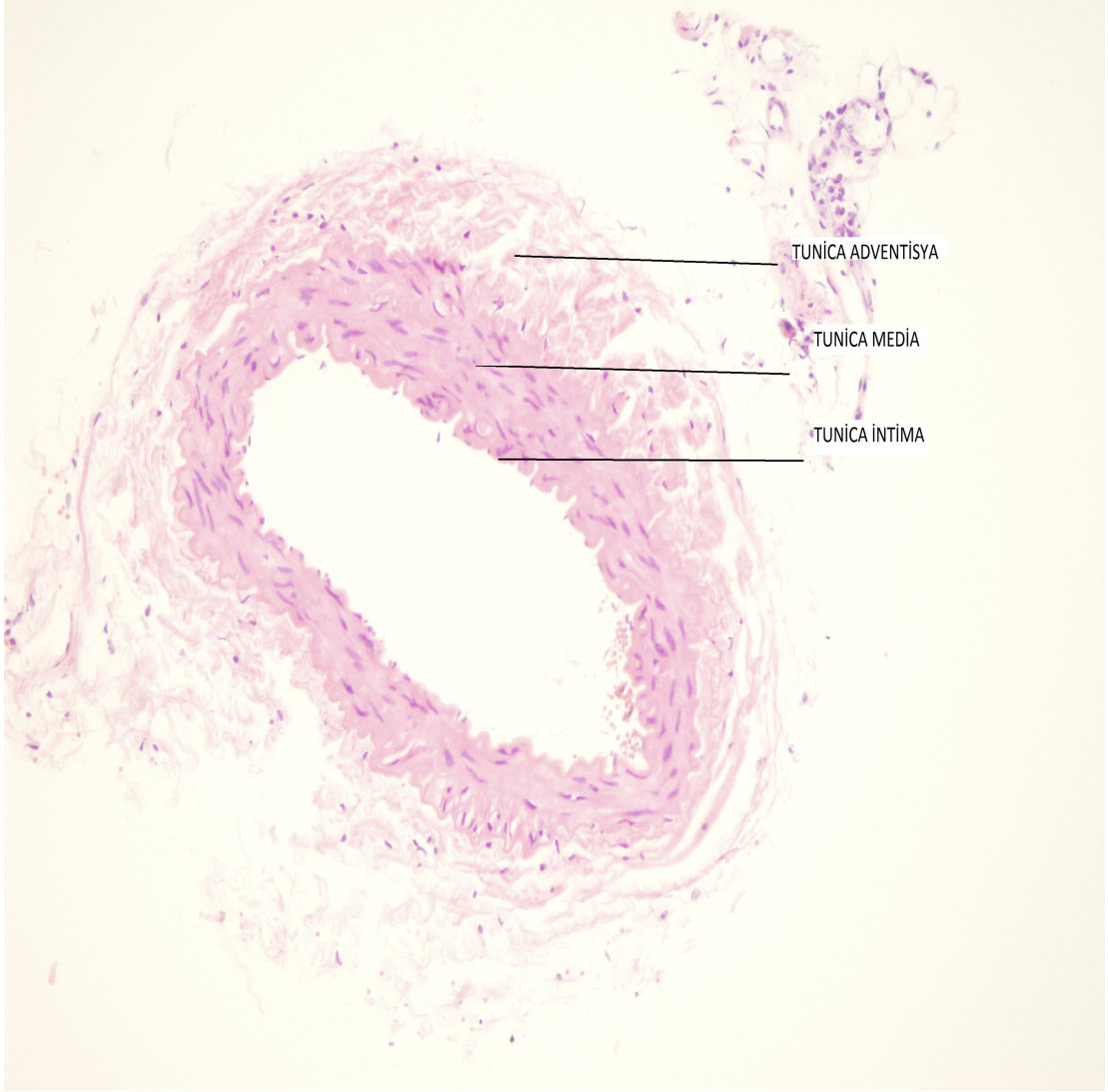
Fibrin yapıştırıcı insanda ilk olarak 1972 yılında Matras tarafından periferik sinir onarımında kullanılmıştır. Fibrin yapıştırıcılar beyin cerrahları ve kardiyotorasik cerrahlar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (77).

Fibrin yapıştırıcılar günümüzde plastik cerrahinin pek çok operasyonunda kullanıma girmiştir. Sinir onarımı, cilt greftlerinin adaptasyonu, yüz germe ve blefaroplasti operasyonlarında cilt kapatımı ve meme rekonstrüksiyonlarında fibrin yapıştırıcılar sık olarak kullanılmaktadır. Fibrin yapıştırıcılar potansiyel boşlukları kapatarak seroma gelişimini önlemeleri, hemostatik etkileri ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri nedeniyle tercih edilmişlerdir (42, 78, 79)

Fibrin yapıştırıcının serbest flep aktarımı ve replantasyon gibi mikrocerrahi işlemlerde kullanılmasıyla ilgili yayınlar mevcuttur. Ancak fibrin yapıştırıcılar tek başına kullanıldığında anastomoz gerilim gücünü taşıyacak kadar kuvvetli olamamaktadır. Yapıştırıcının lümen içine kaçması da zincirleme pıhtılaşma reaksiyonu yarattığından bu durumu önlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir (42)

1.1.5. Damar Anatomisi ve Histolojisi

Kan damarları içten dışa intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur (Şekil 1).



Şekil 1. Damar duvarı tabakaları

1.1.5.1. Tunika İntima (İç Tabaka)

İçte endotel hücre dizisi, bunun altında bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokusundan oluşan subendotelial tabakadan meydana gelir. Endotel hücreleri, tip II, IV, V kollajenleri, laminin, endotelin, nitrik oksit ve von Willebrand faktörü de sentezler ve salgırlar. Ayrıca anjiyotensin I'ı anjiyotensin II'ye çeviren anjiyotensin-converting enzim (ACE); bradikinin, serotonin, prostaglandinler, trombin ve norepinefrin gibi maddeleri inaktive eden enzimler ile lipoproteinleri parçalayan

lipoprotein lipaz enzimlere de sahiptirler. Endotel hücreleri, kan akımının devamlılığının sağlanması ve yarı geçirgen bir tabaka oluşturmak gibi yaşamsal açıdan önemli iki ana fonksiyona sahiptir. Subendotelial tabaka düz kas hücrelerini ve gevşek bağ dokusunu içerir. Subendotelial tabakanın dış kısmında elastik fibrillerin yoğunlaşması ile membrana elastica interna meydana gelir. Elastik liflerin çok bulunduğu tabakadır. Elastinden oluşan bu tabaka damardaki daha lümeninden uzak hücrelerin beslenebilmesi için besinlerin diffüzyonunu sağlayan pencereler içerirler. Bu yapı orta tip arterlerde belirgin bir şekilde görülür, ancak venler ve büyük tip arterlerde ayırt edilemez (80, 81).

1.1.5.2. Tunika Media (Orta Tabaka)

Düz kas hücreleri, elastik lifler, elastik membranları içerir. Matriks ve fibröz elementler düz kas hücrelerince sentezlenir. Daha geniş muskuler arterlerde ve büyük arterlerde media ve adventisya tabakası arasında internal elastik membrana göre daha ince olan membrana elastica eksterna bulunur. Esas olarak sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden meydana gelir. Kas hücreleri arasında dağılmış farklı miktarlarda elastik ve kollajen fibriller ile proteoglikanlar bulunur (80, 81).

1.1.5.3. Tunika Adventisya (Dış Tabaka)

En dış tabakadır. Fibroblastların, tip I kollajen liflerin ve uzunlamasına yerleşik elastik liflerin yoğun olduğu ve organın bağ dokusu ile devamlılık gösteren tabakadır. Vaso vasorumlar, nervi vasorumlar da bu tabakada bulunur

Tunika intima damardaki kanla beslenir. Büyük damarlarda adventisya içinde vasa vasorum olarak adlandırılan küçük kan damarları bulunur Tunika media ve adventisyanın derinlerdeki hücrelerin beslenmesi diffüzyonla zor olacağından beslenme, damar duvarına giren ve sık olarak dallanan vasa vasorumlardan sağlanır. Arterlerde bu damarlar daha az sayıdadır ve sadece adventisya tabakasında bulunur. Venöz kan daha az oksijen ve besin içerdiğinden, vasa vasorumlar venlerde daha çok sayıdadır ve intima tabakasına kadar ulaşabilir (80, 81).

1.1.6. İnsanda Pıhtılaşma Yolları ve Antitrombotik Sistemler

Hemostaz sisteminin aktif hale gelmesinde temel tetikleyici olay damar endotel devamlılığının bozulmasıdır. Damar hasarından birkaç saniye sonra

hemostaz süreci başlar. Normal hemostaz, vasküler endotel yanıtı, trombosit tıkaçının oluşması ve koagülasyon olmak üzere 3 aşamada gelişir. Vasküler yanıt ve trombosit tıkaçının oluşması primer hemostaz, koagülasyon sistemi ise sekonder hemostaz olarak tanımlanır. Endotel hasarına ilk yanıt geçici bir vazospazmdır. Bu arteriyel vazokonstriksiyon; lokal refleks ile nörojenik mekanizmalar aracılığı ve endotel kaynaklı bir vazokonstriktör olan “endotelin” ile sağlanır. Vazospazm, hasarlanan bölgedeki kan akımını dolayısıyla kanamayı azaltarak koagülasyon için gerekli hücreler ve kimyasal maddelerin birikimini teşvik eder. Dokudaki hasar aynı anda kandaki Hageman faktörü (faktör XII)’nü aktive ederek de pıhtılaşma sistemini uyarır (3, 82).

Pıhtının oluşumunda üç temel aşama söz konusudur: Trombosit adhezyonu, sekresyonu ve agregasyonu. Endotel hasarı ile açığa çıkan kolajenden zengin subendotelyalekstrasellüler doku, trombositlerin yapışacağı bir zemin oluşturur. Endotelden serbest von Willebrand faktör (vWF) de trombositlerin hasarlı bölgeye yapışmasını (adhezyon) kolaylaştırır ve sağlamlaştırır. Subendotelyal dokuya yapışarak aktive olan trombositlerdeki α ve δ granüller ortamasalınır (sekresyon) ve normalde trombosit membran iç yüzeyinde bulunan fosfolipidlerle, agregasyon için gerekli olan GpIIb/IIIa reseptörleri açığa çıkar. Granüllerden salgılanan tromboksan A₂ (TXA₂), endotelin ile başlayan vazokonstriksiyonun devam etmesini sağlar. ADP trombosit agregasyonunu uyarır, kalsiyum ise faktör XII ile başlayan koagülasyon sistemini aktifleştirir. Trombosit granüllerinin salınması daha fazla trombositin ortama gelmesini uyarak aktive olmasını sağlar. Fibrinojen, aktive olan trombosit yüzeyindeki GpIIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak trombositlerin arasına köprü kurar. Trombositler birbirine yapışarak birikir (agregasyon) ve endotel hasarı üzerinde tıkaç oluşturur (80, 83).

Koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ise inaktif proenzimlerin aktive enzimlere dönüştüğü bir süreçtir. Her reaksiyon basamağı bir enzim, substrat ve kofaktörden oluşur. Bu komponentler fosfolipid kompleksinde toplanır ve kalsiyum iyonuna gereksinim duyar bu nedenle tüm reaksiyonlar yalnızca etkilenen bölgede lokalize kalır. Koagülasyon faktörlerinin faktör IV (Ca^{2+}) dışında hepsi proteindir ve çoğu inaktif proenzim (zimojen) olarak kanda bulunur. Faktör V ve VIII ise enzim yapısında değildir, kemik iliğinde megakaryositler tarafından oluşturulur.

Trombositlerde granüller içinde depolanarak trombosit aktivasyonu ile salınır. Faktör V ve VIII trombinin yapısını güçlendirir. Faktör II, VII, IX, X, protein C ve protein S sentez ve fonksiyonları için K vitamini gerekmektedir. Dolaşımda olmayan tek koagülasyon faktörü subendotelyal alanda bulunan doku faktörüdür (Tissue Factor-TF, Faktör III) (3).

Koagülasyon sistemi, pıhtılaşma faktörlerinin birbirini aktive ettiği ardışık reaksiyonlar zinciridir. Koagülasyonolayının klasik olarak ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere 2 yoldan başlatıldığı belirtilir. İntrinsik yol Hageman faktör (faktör XII) aktivasyonu ile ekstrinsik yol ise doku faktörleri ile başlar. Sonuçta her ikiyol da faktör X'u aktive ederek ortak yoldan stabil pıhtı oluşumunu sağlar. Aslında sistem pek çok noktada birbiri içine geçen, birbirini tetikleyen ve inhibe eden şekliyle aynı anda tek bir sistem şeklinde çalışır. Gerçekte koagülasyon olası bir reaksiyonlar zincirinden çok bir patlama olarak gerçekleşir (3, 84).

Endotel hasarı veya enflamasyon ile açığa çıkan doku faktörü veya kolajenin aktiflediği faktör XII ile koagülasyon sistemi tetiklenir. TF daha sonra faktör VIIa ile etkileşime girerek faktör IX ve X'u aktive eder. Faktör Xa da protrombinden az miktarda trombin oluşturur. Koagülasyonun yayılması; trombinin tekrartekrar faktör XI, IX, V ve VIII'i aktive etmesiyle gerçekleşir. Trombin ayrıca trombositlerin agregasyonunu ve aktivasyonunu da uyarır. Her seferinde sistemde tekrar tekrar aktiflenen ve çoğalan koagülasyon faktörleri çok fazla miktarda protrombinden trombin oluşturur. Sonuç olarak, trombin plazma proteinlerinden fibrinojeni fibrine dönüştürür. Ayrıca bu sırada trombin faktör XIII'ü aktiveleştirerek fibrin lifçikleri ağı ile istenen stabil pıhtıyı oluşturur (3).

Oluşan pıhtının yaralanma bölgesinde sınırlı olarak tutulması doğal antikoagülasyon sistemi tarafından sağlanır. Sağlam endotel koagülasyon sisteminin durdurulmasında en önemli role sahiptir. Sağlam endotel pıhtı oluşumunun durdurulmasını ve endotel tamiri tamamlanmışsa fibrinin fibrinolizis ile yıkılmasını sağlar (3).

Antitrombinler faktör IXa, Xa, XIa ve XIIa gibi serin proteazları inhibe ederek etki gösterirler. En önemli üyeleri anti-trombin III'tür. Bu maddeler endotel üzerindeki heparin benzeri moleküllere bağlanarak aktif hale gelirler. Heparin ve sentetik türevleri bu maddelere bağlanıp, onları aktive ederek etki gösterirler.

Protein C ve protein S yine endotel üzerinde yer alan trombomodülin ile aktive olarak faktör Va ve VIIa' yı inaktive ederler. K vitamini bu basamakların kofaktörü olarak işlev görür.

Plazmin plazminojenin aktive olmasıyla oluşur, fibrini parçalayarak kandan uzaklaştırılmasını sağlar. Plazminojen iki grup plazminojen aktivatörü (PA) tarafından aktive edilir:

1) Ürokinaz benzeri plazminojen aktivatörleri plazmada bulunur ve kandaki plazminojeni aktive eder. Sentetik türevleri fibrinolitik tedavi amacıyla kullanılır.

2) Doku tipi PA (*tissue-PA*) fibrine bağlandığında aktive olur, bu nedenle pıhtı bölgesinde spesifik ve güçlü etki gösterir. Sentetik türevleri fibrinolitik tedavi amacıyla kullanılır.

Ayrıca bakteriyel bir ürün olan streptokinaz da fibrinolitik bir ajan olarak tedavide kullanılır

Fibrinoliz olayı; plazminojenden oluşan plazmin ile fibrini bir arada tutan fibrin iplikçiklerinin parçalanmasıdır. Plazminojen, endotelin ürettiği doku plazminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve temas faktörleri olan faktör XIa, XIIa, kinin ve kallikrein tarafından aktive edilerek plazmine dönüştürülür Fibrine bağlı plazminojeni aktive etmede en etkili olan tPA'dır. tPA aynı zamanda fibrinolizin pıhtı oluşum yerinin ötesine geçmesini de önler. Fibrin fibrinoliz ile fibrin yıkım ürünlerine parçalanır (3, 85, 86)

1.1.7. Koagülasyon ve antikoagülasyon mekanizmaları

Prokoagülan ve/veya antifibrinolitik aktivite arttığında ya da antikoagülan ve/veya profibrinolitik mekanizmalar yetersiz kaldığında terazinin ibresi tromboza eğilim yönüne kayar. İlk olarak 1856 yılında bir Alman patolog olan Rudolf Virchow trombozun patogenezi için açıklayan bir hipotez geliştirmiştir. Bu hipoteze göre tromboz oluşumunda üç ana faktör (Virchow's triadı) rol oynamaktadır; staz, damar duvarında hasar ve dolaşan kandaki anormalliklerdir. Daha sonraki çalışmalar tromboz oluşumunda; kan akımı, fibrin oluşumu ve fibrin yıkımı arasındaki hemostatik dengenin de önemli olduğunu göstermiştir. Trombojenik faktörler; damar duvarı hasarı, trombosit aktivasyonu, kan koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu, fibrinolizin inhibisyonu ve kan akımında stazdır. Tromboz oluşumuna karşı koruyucu mekanizmalar ise endotelin antikoagülan aktivitesi, serinproteazları inhibe

eden doğal inhibitörlerin normal fonksiyon ve miktarda olması, hepatositler ve retiküloendotelyal sistem tarafından aktif proteazların temizlenmesi ve fibrinolitik sistemin sağlam olmasıdır (87).

Trombüs arteriyel veya venöz sistemde gelişebilir. Trombüsün temel yapısını trombosit ve fibrin oluşturur. Arteriyel trombüsler trombositten zengin, fibrin ve eritrositten fakirdir (beyaz trombüs) venöz trombüsler ise trombositten fakir, fibrin ve eritrositten zengindir (kırmızı trombüs). Arteriyel tromboz gelişiminde esas olarak zedelenmiş damar duvarı ve trombosit aktivasyonu rol oynar. Venöz tromboz oluşumunda trombojenik faktörler ile tromboz oluşumunu engelleyen mekanizmalar arasındaki denge önemlidir. Venöz trombozda sistemik hiperkoagülabilité (inhibisyon mekanizmalarının yetersizliği ile birlikte pıhtılaşmanın aktivasyonu) artması ve staz majör faktörlerdir. Damar duvarının zedelenmesi gerekli değildir, fakat varsa tromboz oluşmasına katkı sağlayıcı bir faktördür. Trombosit aktivasyonu sekonder rol oynar. Fibrinolizdeki bozukluk, venöz tromboz oluşumundaki en önemli predispozan faktördür. Bunun içindir ki; arteriyel trombozun profilaksisinde trombosit agregasyonunu engelleyen aspirin gibi antiagregan ilaçlar, venöz trombozun profilaksisinde ise fibrin oluşumunu önleyici antikoagülanlar (heparin, warfarin) tercih edilir (87, 88).

Akut arter tromboz nedenleri:

- Dejeneratif displastik arteriopati (ASO, fibromusküler hiperplazi, anevrizmalar, kistik media nekrozu)
- İltihabi arteriopati (tromboanjitis obliterans, non-spesifik arteritisler, periarteritis nodosa)
- Travmatik nedenler (torasik outlet sendromu, kosta-klaviküler darlık, skaleni antikus darlığı, direkt travmalarla arterin ezilmesi, titreşimli aletleri kullananlarda olduğu gibi kronik travmalar)
- Hematolojik nedenler (polisitemiler, trombositosis, tromboplastin aktivitesinin arttığı durumlar, trombotik trombositopenik purpura, kriyoglobulinemi)
- Dekompanze kalp hastalıkları
- Kronik infeksiyon hastalıkları
- İatrojenik nedenler (radial arter kateterizasyonu, femoral anjiyografi)

- Protein C veya S eksikliğine bağlı hiperkoagülopatiler

Arter yaralanmalarında trombüs:

Kontüzyon: Arteriyal duvarın intramural hematoma nedeni ile daralması sonucu ortaya çıkar. Ekzantrik veya konsantrik darlık vardır.

İntimal ayrılma: Künt travmaya bağlı damarın traksiyonu sonucu ortaya çıkar. Anjiyoda damarda intimal ayrılmaya bağlı lineer defekt izlenir.

Transseksiyon: Arterde komplet ayrılma (kesi) mevcuttur. Arter retrakte olup konstriksiyon ve tromboza eğilimlidir

Arteriospazm ise mekanik travma sonrası oluşan miyogen karakterli damar krampıdır. Arter duvarındaki kasların kasılmasıyla oluşur dense de sinirsel refleks sonucu geliştiği görüşü günümüzde daha çok kabul görmektedir. Çünkü parenteral spazmolitikler ve sempatik blokajla düzelmemektedir. Cerrahi olarak arterin eksplorasyonu endikedir. Papaverin sülfat veya basınçlı NaCl denenebilir (88).

Derin ven trombozu:

Immobilizasyonlar, ameliyat sonrası devreler, doğum sonrası dönem ve gebelik gibi durumlar staz kriterinin ön planda olduğu klinik örneklerdir. Ne var ki staz, tek başına DVT nedeni değildir. Ancak yavaşlamış venöz akım durumunda, bir yandan hipoksi etkisi ile ven duvarından kana plazminojen aktivatörleri devamlı salgılanırken, diğer yandan staz olan bölgede hemokonsantrasyon ve hiperkoagulabilitenin olduğu durumlarda staz devam ettikçe trombositlerin venöz intima ile teması devam eder ve dolayısı ile harcanmaya bağlı plazminojen aktivatör yetmezliği olur; fibrinolitik aktivite azalır ve tromboza eğilim artar.

Normal endotelden salınarak vazodilatasyon oluşmasını sağlayan nitrik oksid ve prostoglandin I₂ gibi maddeler hasarlı endotel dokusundan salınamaz ve vazokonstriksiyon oluşur. Yaralı endotelin altında açığa çıkan subendotelyal kollajen aynı zamanda trombosit aktivasyonunu başlatarak vazokonstrikte olan damarın daha da daralmasına yani tromboz gelişmesine neden olur. Travma, yanık, alt ekstremitte ortopedik cerrahileri, sepsis, varisler ve posttromboflebitik sendromlar endotel hasarının ön planda olduğu derin ven trombozuna sebep olan hastalıklardır. (89).

1.1.8. Mikrovasküler Anastomozda ve Trombozda Farmakoterapi

Antikoagulan tedavi free flap ve damar cerrahisiyle birlikte ihtiyaç duyulmuştır. Microvasküler anastomozda genel anlamda 3 grup ilaç kullanılmaktadır

1. Grup trombosit fonksiyonunu bozan ilaçlar. (örn. Aspirin)
2. Grup kan akışını azaltan veya vizkositesini düşüren ilaçlar. (örn: dextran)
3. Grup ilaçlar trombin, platellet, fibrinojen gibi faktörleri etkisizleştiren ilaçlar (örn: heparin)

Bugün heparin, aspirin ve dextran anastomoz sonrası aynı anda uygulanan ilaçlardır (90)

Genel anlamda antikoagulan tedavide kullanılan ilaçlar:

Heparin:

Heparin 50 yıldan uzun süredir kullanılan glukoz amino glikan türevi bir antikoagulandır. Hem arteriyel hem venöz trombüs önleme amacıyla kullanılır. antitrombin III e bağlanır ve onun antiproteaz etkisini ortalama bin kat artırır. Bunun sonucunda faktör II, IX, X, XI, XII inaktivasyonu ve koagulasyon kaskadında bozulma meydana gelir. Bu etkisinden dolayı kanama zamanı ve APTT'yi uzatır. APTT'nin 2 kat uzaması heparinin tedavi edici doz seviyesini gösterir ve doz ayarlaması APTT'ye göre ayarlanır. Yüksek doz heparin endoteldeki nitrik oksit uyarımını arttırıp vasodilatasyon yaptırır. Heparin profilaksisi kanama ve kanama sonucu hematoma sebep olabilir. Aspirin ve dextrana göre hematom oluşma riski daha yüksektir. Heparinin uyardığı trombositopeni yapma riski başka bir dezavantajdır. Heparin tedavisin en önemli avantajı minimal tedavi edici dozda bile vasküler anastomoza etki etmesidir. Böylece antikoagulasyonun sistemik etkilerinden ve yan etkilerinden hasta korunmuş olur (90, 91)

Düşük molekül ağırlıklı heparin:

Bu heparin formu faktör X'a inhibitör etkisi aynı olup, antitrombin III'e olan etkisi daha zayıftır. Düşük etkilerinden dolayı daha çok venöz trombüs profilaksisinde kullanılır (92-94).

Dextran:

Bir çeşit sentetik polisakkariddir. Microcerrahide vasküler trombozun azaltılması amacıyla kullanılır. Eritrosit, platellet ve endotelin elektronegatifliğini arttırıp eritrosit agregasyonunu ve platellet adhezyonunu azaltır. Alfa 2 antiplazmin inhibisyonu ile plasminojen aktivasyonu ile trombolizise sebep olur. Osmotik etkisiyle hemodilasyon ile trombüsü azaltır (95, 96).

Anaflaksi, pulmoner ödem, volüm yüklenmesi serebral ödem, platellet disfonksiyonu gibi nadir ama ciddi yan etkileri de bildirilmiştir. Majör komplikasyonu osmotik etkisi yüzünden akut böbrek yetmezliğidir. Diabet öyküsü, damar bozuklukları ve böbrek yetmezliği büyük risk gruplarıdır (90, 97, 98).

Aspirin:

Siklooksijenaz enzimini inhibisyonu ile etkisini gösterir. Etkisi heparinden daha düşük olup trombüs oluşumunu önler. Hem arter kaynaklı hem venöz trombüslere etkilidir (99, 100). Sistemik etkilerinden kaçınmak için düşük doz aspirin tercih edilir. Cerrahi sırasında Trombosit disfonksiyonu sebebiyle kan kaybı, böbrek ve mide mukozasına yan etkileri olumsuz yanlarıdır (101).

Trombolitikler:

Streptokinaz, Ürokinaz ve t-PA mikrocerrahide trombozu çözmek için kullanılmışlardır. Özellikle arteriyel trombüslerde etkileri daha belirgindir. Free flap operasyonu sonraları kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (102).

Diğer ajanlar:

Bu ajanlar özellikle kardiovasküler ve antikoagülasyon etkileri sebebiyle kalp hastalarında kullanılmaktadır. Microcerrahide antikoagülasyon amaçlı kullanılması için çalışmalar halen devam etmektedir.

Pentoksifilin periferik damar hastalığında kullanılan eritrosit fleksibilitesini arttıran bir ajandır. Damar dilatasyonu, platellet agregasyonunun inhibisyonu ve fibrinojen seviyesini düşürerek etki gösterir.

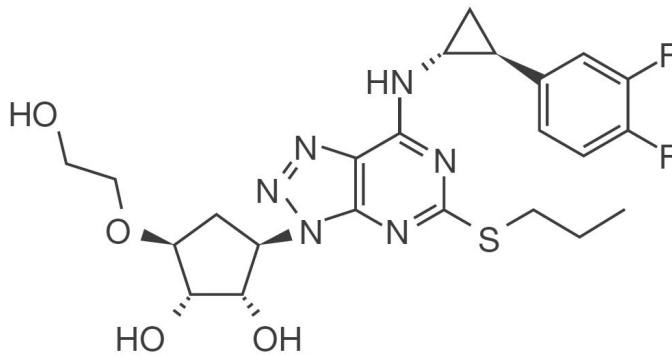
Klopidogrel güçlü ve selektif olarak ADP reseptörlerini inhibe ederek stazla indüklenen tromboziste güçlü bir şekilde antitrombotik etki yapar Klopidogrel trombosit aktivasyonunu önleyerek trombin üretimini azaltır ve antikoagülan fonksiyon gösterir, bu etki ilacın antitrombotik etkisine katkıda bulunur (103).

Rekombinat hirudin, iloprost, doku faktör inhibitörleri, toradol içinde çalışmalar devam etmektedir (90).

1.1.8.1. Ticagrelor (AZD6140)

P2Y₁₂reseptörünün geri dönüşümlü antagonisti olan AZD6140, oral aktif olan sentetik bir preparattır. Yükleme dozu yapılmadan iki saat içerisinde etkinin başlaması, daha fazla trombosit inhibe etmesi, ilacın kesilmesinden sonra kısa sürede etkisinin kaybolması diğer antitrombosit ilaçlara göre üstünlükleri arasındadır. Sağlıklı gönüllülerde doza bağlı yapılan faz I çalışmalarında, AZD6140'ın 100 mg veya 400 mg oral olarak alındığında emilimi hızlı olup, doğrusal ve doza bağlı bir farmakokinetiğe sahiptir. Tüm trombositlerin inhibisyonuna alımından iki saat sonra ulaşılmaktadır. Ticagrelor ve başlıca aktif metaboliti olan AR-C124910XX, P2Y₁₂ reseptörünü benzer güçle inhibe etmektedir Ticagrelorun farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde akut koroner sendrom (AKS) hastalarında, stabil koronar arter hastalığında aterosklerozda renal yetersizlikte) ve hafif hepatik yetersizlikte incelenmiştir ve aktif metaboliti gibi lineer dozda ve öngörülebilir bir farmakokinetiği olduğu görülmüştür

Bir antitrombosit ajan olan ticagrelor, ADP bağımlı trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu önleyebilen P₂Y₁₂ ADP reseptörü üzerinden etkili, seçici ve tersinir olarak bağlanan ADP reseptör antagonisti olarak etki eder (104) Ticagrelor bu etkisi ile trombüs oluşumu ile gelişen damar tıkanıklığını azaltarak kalp krizini önleme amaçlı kullanılmaktadır (105).



Şekil 2. Ticagrelorun kimyasal yapısı (23).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden sağlanan 250-300 gram ağırlığında Wistar Albino cinsi, 10-14 haftalık, 40 adet dişi rat kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubu olmak üzere ratlar 20'şerli iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna cerrahi müdahale ve ilaç uygulamaları, kontrol grubuna ise sadece cerrahi müdahale uygulandı. Çalışmadaki deneylerin tümü Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı'nın 2014/13 sayılı toplantıda alınan 127 no'lu kararlı izni ile Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi operasyon bölümünde yapıldı.

Tablo 1. Deneklerin gruplandırılması

	N	Ticagrelor
Grup 1	20	Verilmedi
Grup 2	20	Verildi

2.1.1. Barınma

Ratlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde günün 12 saati ışıklı 12 saati karanlık olan, 21- 24 ° C sıcaklığındaki odalarda, her kafeste 4 er li olacak şekilde toplam 10 adet kafeste 15 gün boyunca barındırıldı.

2.1.2. Beslenme

Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan pelet forumundaki standart rat yemi kullanıldı. İçme suyu olarak musluk suyu verildi. Ratların istedikleri kadar yem yemelerine ve su içmelerine izin verildi.

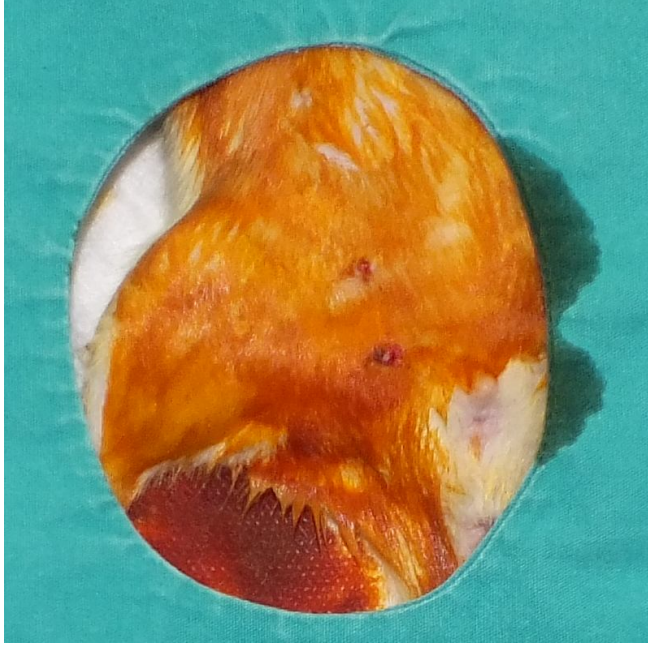
2.2. Deneysel Protokol

2.2.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Her iki gruptaki hayvanlara aynı cerrahi müdahale uygulandı. Hayvanlara 50 mg/kg % 10'luk ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® flakon, Bayer, İstanbul, Türkiye) intramüsküler yoldan verilerek anestezileri sağlandı. Ratın sağ ve sol inguinal bölgesi

kılları tıraş edildi. Denekler sırt üstü yatırıldı. Ön ve arka ayak bileklerine flaster yapıştırıldıktan sonra mantar panodan hazırlanan zemin üzerine, flasterlerin uç kısımlarından tutturulan iğnelerle tespit edildi.

Cerrahi saha polivinilpirolidon iyot solusyon (Batticon solusyon, Adeka, İstanbul, Türkiye) ile dezenfekte edilerek operasyon hazırlığı tamamlandı (şekil 3).

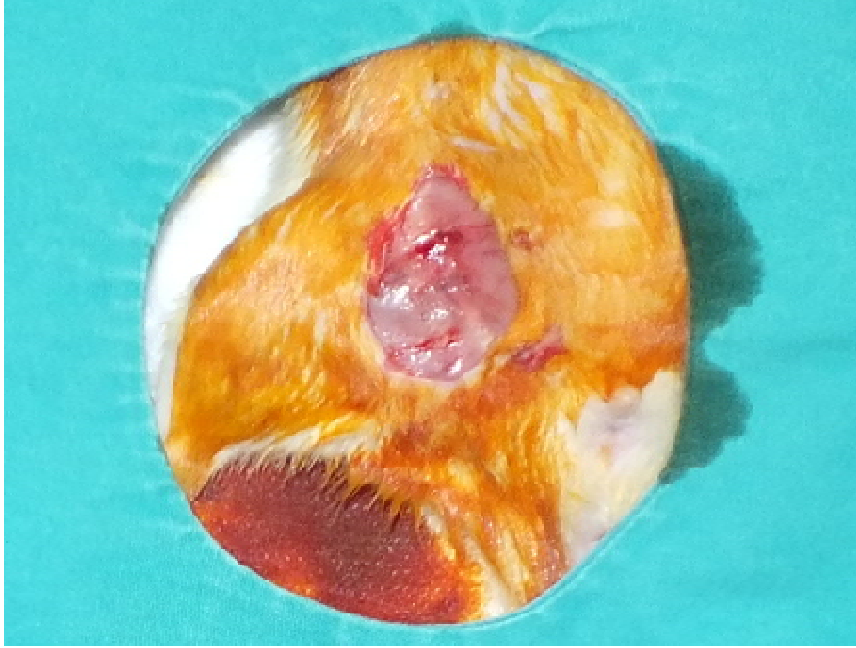


Şekil 3. Deneğin cerrahiye hazırlanması.

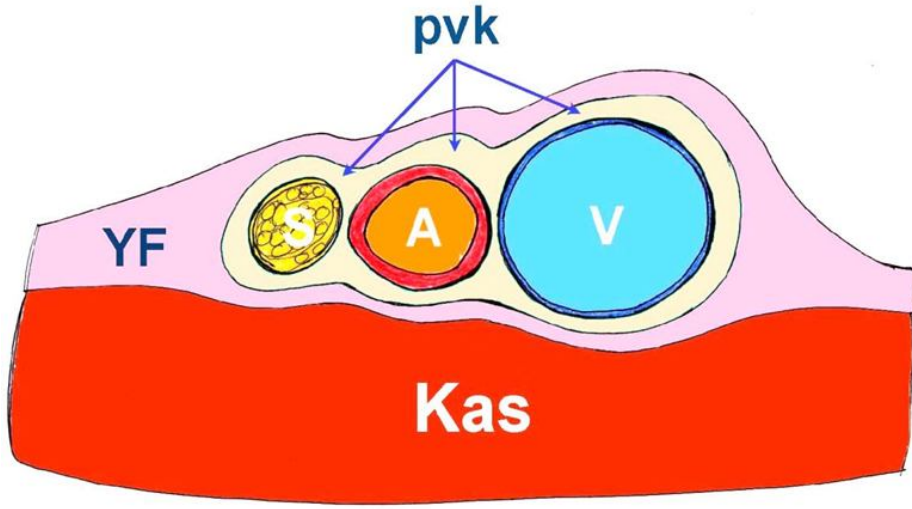
2.2.2. Cerrahi Teknik

İnguinal kıvrım üzerinden oblik uzanımlı 3- 4 cmlik cilt insizyonu 10 numara bistüri yardımıyla yapıldı (şekil 4). Künt diseksiyon yapılarak fat pad ortaya çıkarıldı. Fat pad kaldırılarak femoral pakete ulaşıldı (şekil 5),(şekil 6). Femoral paket diseke edilerek femoral arter serbestleştirildi. Femoral arter adventisyası diseke edildikten sonra yaklaşıtııcı klempler konuldu. Arterin bulunduğu zemine arka plan olarak mavi renkli tabaka yerleştirildi (şekil 7). Cerrahi alanı büyütme amaçlı 4x büyütmeli loupe gözlük kullanıldı. Dikiş işlemi için 5,0 mm 3/8c round bodied iğneye sahip 9/0 polypropylene dikiş (ethicon prolene, w2783, us) kullanıldı. Femoral artere, horizontal şekilde, lümeninin % 50 sini içeren “180° lik” bir arteriyotomi yapıldı. Femoral arterin distal segmentinden arteriyotominin distal ucuna doğru, damarın lümeni boyunca ilerleyip, arteriyotominin distal ucuna varmadan çıkarılacak ve distal ucundan geçmeyecek şekilde dikiş geçildi. Daha

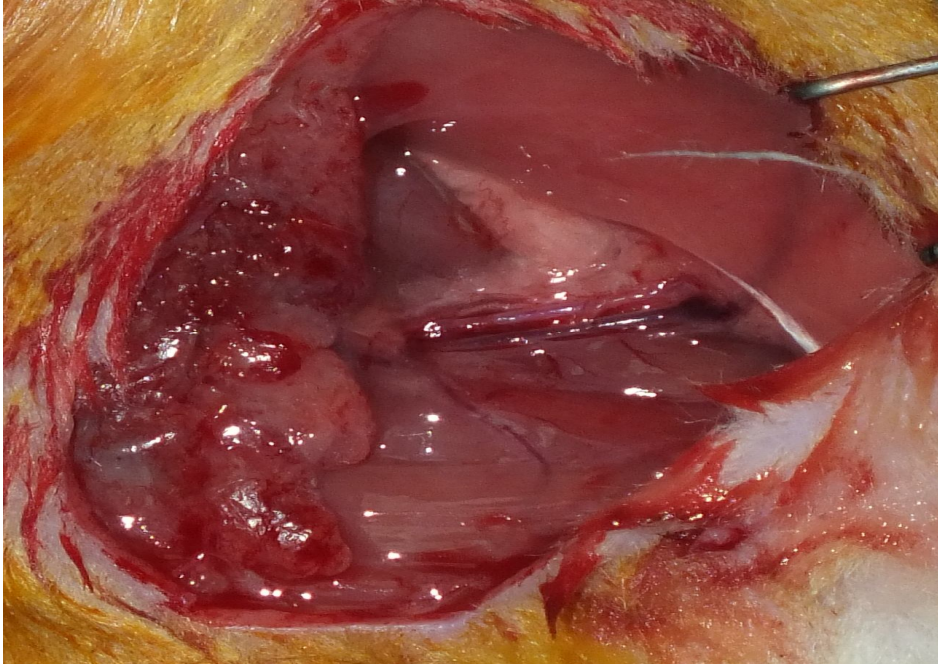
sonra dikiş arteriyotominin proksimal ucundan geçildi ve dikiş düğümlendi. Böylece femoral arterin distalinden bir flep damar lümenine invert oldu ve damar kendi içine katlandı. Bu şekilde 2-3 adet dikiş atıldı. Böylece kan akımına ters yönde bir kapakçık oluşturuldu ve bu bölgede trombüs oluşumu kolaylaştı. (şekil 8),(şekil 9). Kanama kontrolü yapıldı. Yaklaşdırıcı damar klempı açılarak kan akımı gözlemlendi. Dikiş hattında görülen küçük sızıntıların fat pad ile 1-2 dakikalık yapılan tampon sonrası durduğu gözlemlendi. Dikiş hattının distaline up-lift ve milking testleri yapıldı. Bütün ratlarda dikiş sonrası 1. ve 5. dakikalarda yapılan bu testlerin pozitif olduğu, yani dikiş hattından kan akımının geçtiği gözlemlendi. Sonrasında cilt sütürleri atılarak operasyon tamamlandı. Aynı işlem karşı taraftaki femoral artere de uygulandı. Polivinilpirolidon iyot solüsyonu ile pansuman yapılarak ameliyat sonlandırıldı.



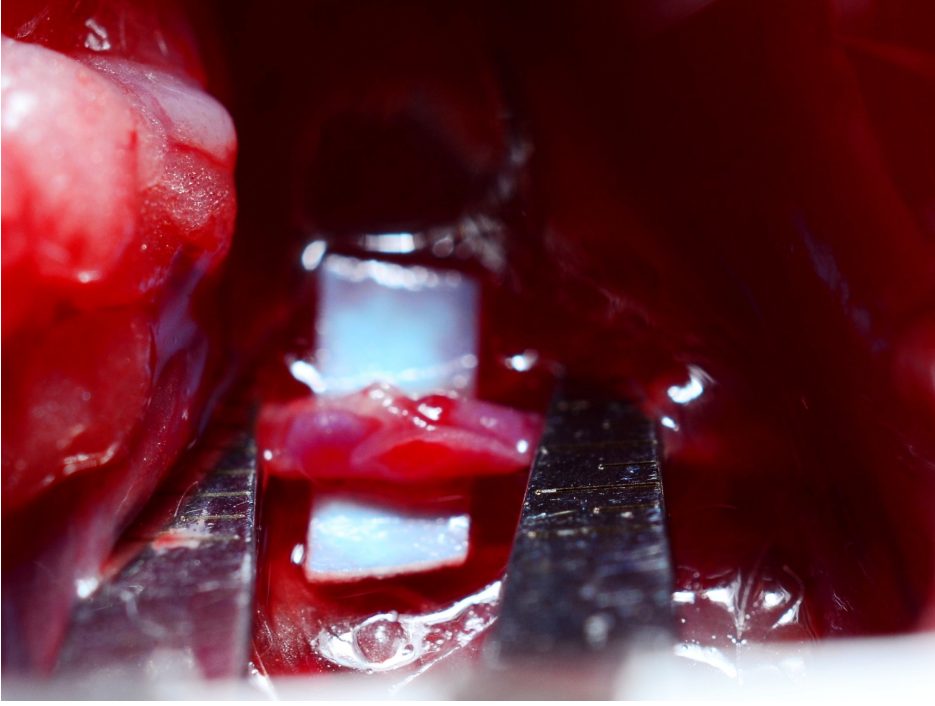
Şekil 4. Inguinal insizyon



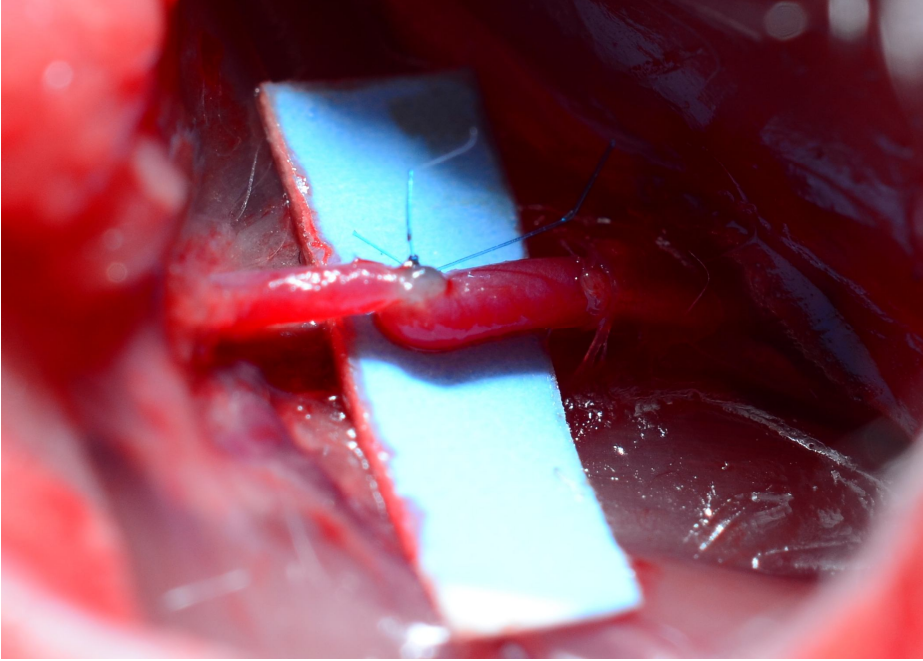
Şekil 5. Ratlarda femoral damar sinir paketinin kesitsel görünümü.(pvk: perivasküler kılıf, YF: Yüzeyel fasia, S: Sinir, A: Arter V: Ven).



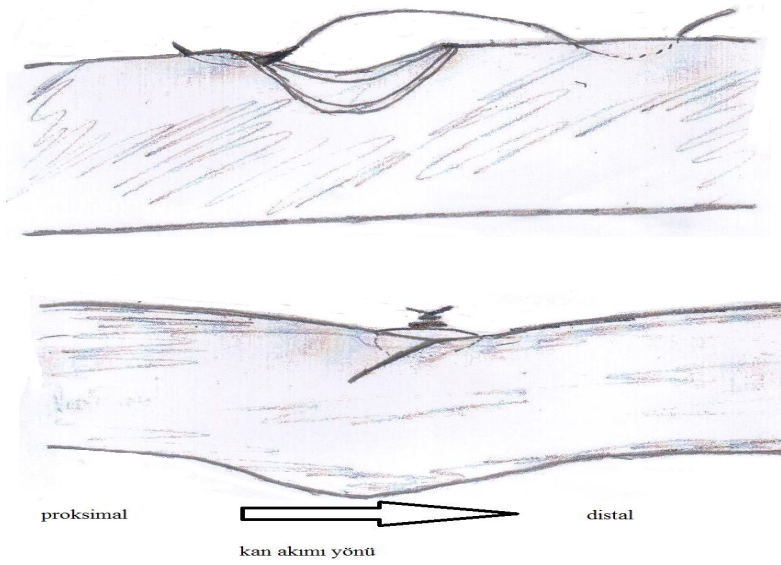
Şekil 6. Femoral damar sinir paketinin açılması.



Şekil 7. Femoral arterin klemplenip çalışmaya hazır hale getirilmesi.



Şekil 8. Katlama yöntemi uygulanmış femoral arter



Şekil 9. Rat femoral arterde katlama modeli

2.2.3. İlaç Uygulamaları

Grup 1 deneklere cerrahi müdahale öncesi veya sonrası herhangi bir ilaç verilmedi. Grup 2 deneklere operasyondan 24 saat önce ticagrelor tablet (Brilinta[®], AstraZeneca AB, Södertälje, İsveç) salin içinde çözünmüş olarak 20mg/kg yükleme dozu oral yoldan 8 F nazogastrik sonda ile gavaj yapılarak verildi, operasyondan 2 saat önce 2x10 mg/kg idame dozu başlandı. Operasyon sonrası 2x10mg/kg idame dozu iki hafta boyunca verildi.

2.2.4. Çalışmanın Sonlandırılması

Ondört günlük tedavinin tamamlanmasını takiben ratlar tekrar cerrahi müdahale için hazırlandı. 50 mg/kg % 10'luk ketamin hidroklorid (Ketalar[®] flakon, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun[®] flakon, Bayer, İstanbul, Türkiye) intramüsküler yoldan verilerek anestezileri sağlandı.

Sırayla grup 1 ve grup 2 deneklerin inguinal bölgedeki eski insizyon skarından açılarak girildi. Diseksiyon yapılarak femoral pakete ulaşıldı. Femoral arter anastomoz hatları makroskopik olarak değerlendirildi. Sonrasında distal sağma ve up-lift testleri yapılarak akım varlığı kontrol edildi.

Bütün deneklerde, dikiş hattını içerecek şekilde, 10-12 milimetre uzunluğunda femoral arter biyopsisi alındı. Biyopsi materyalleri % 10'luk

formaldehit solüsyonu içerisinde tespit edildi. İşlem sonrasında ratlar karbondioksit solutma yöntemi kullanılarak sakrifiye edildi.

2.2.5. Histolojik İnceleme

Histolojik değerlendirme Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında, Prof. Dr. İbrahim Hanifi Özercan tarafından yapıldı.

%10'luk formaldehit ile fıkse edilmiş olan spesmenler vertikal kesitlere ayrıldı. Daha sonra 0.4 mikronluk kesitler alınarak Hematoxylin-Eosin (HE) ile boyama yapıldı. Spesmenler BX 51 Olympus marka ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

2.2.6. İstatistiksel Yöntem

Denek takip formları aracılığı ile toplanan veriler, SPSS v20 paket programı kullanılarak veri tabanı oluşturulduktan sonra elektronik ortama aktarılmış ve istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak bir nonparametrik test olan ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. İstatistiksel çalışmada % 95 güvenilirlik düzeyi dikkate alındı. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak (p) 0.05 değeri kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Damar hasarı veya ratların ölmesi nedeniyle deney ve kontrol gruplarından beşer rat çalışmadan çıkarıldı. Her iki gruptan 30 adet, toplamda 60 adet femoral arter incelendi.

Ondört gün sonunda anestezi altında anastomozlar değerlendirildi. Her iki gruba akımı değerlendirmek amacıyla up-lift ve milking testleri yapıldı.

İlaç verilmeyen birinci grupta 8 femoral arterde dikiş hattından distale akım geçtiği, 22 femoral arterde ise dikiş hattından distale akım geçmediği gözlemlendi. Ticagrelor verilen 2. grupta 20 femoral arterde dikiş hattından distale akım gözlenirken, 10 arterde dikiş hattından distale akım geçmediği görüldü.

P=0,011 olup ($p<0,05$), istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu

Tablo 2. Milking ve up-lift testleri ile dikiş hattının distalinde akım varlığının karşılaştırılması

		Grup 1 (Kontrol)		Grup 2 (deney)		P
		N	%	N	%	
Akım	Var	8	26,7	20	66,7	0,011
	Yok	22	73,3	10	33,3	

3.2. Histolojik Bulgular

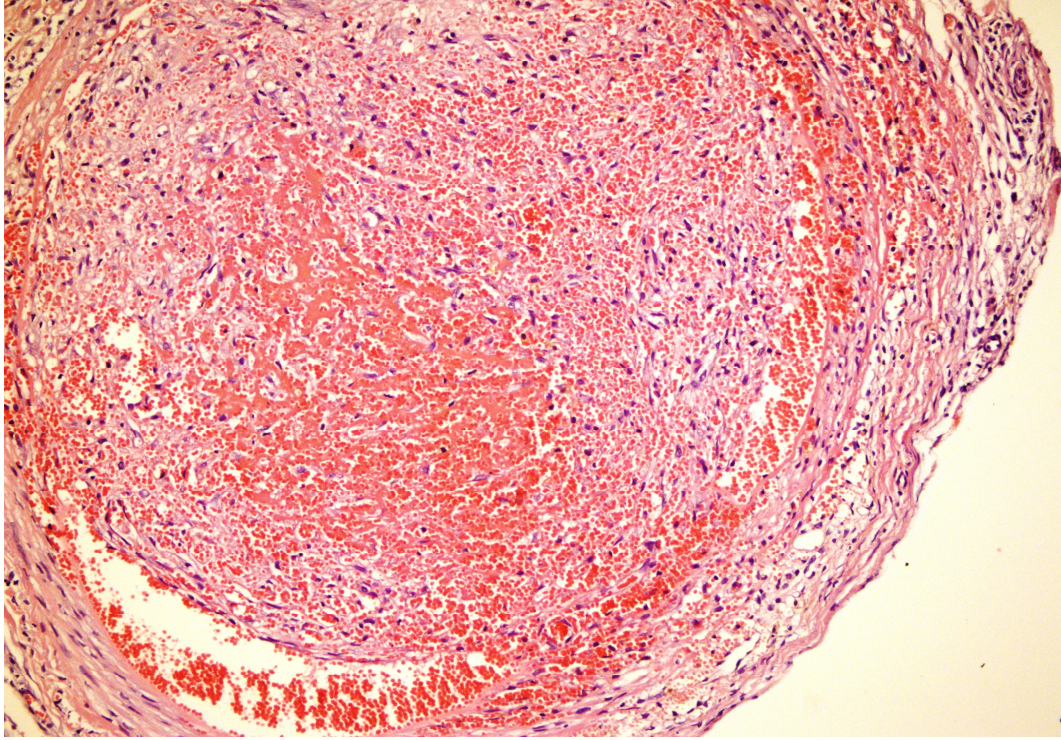
Işık mikroskopunda yapılan incelemede tromboz, ödem, endotelizasyon ve enflamasyon değişkenleri değerlendirildi.

Tablo 3. Deney ve kontrol grubunun da tromboz değişkeninin karşılaştırılması

		Grup 1 (Kontrol)		Grup 2 (deney)		P
		N	%	N	%	
Tromboz	Var	20	66,7	8	26,7	0,011
	Yok	10	33,3	22	73,3	

Kontrol ve deney grubunda tromboz değişkeninin karşılaştırılması sonucunda kontrol grubunda 20 femoral arterde tromboz mevcutken deney grubunda 8 femoral

arterde tromboz mevcuttu. Tabloya göre $p=0,011$ ($p<0,05$) olup kontrol grubu ve deney grubu arasında tromboz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (Şeki 10), (Şekil 11).

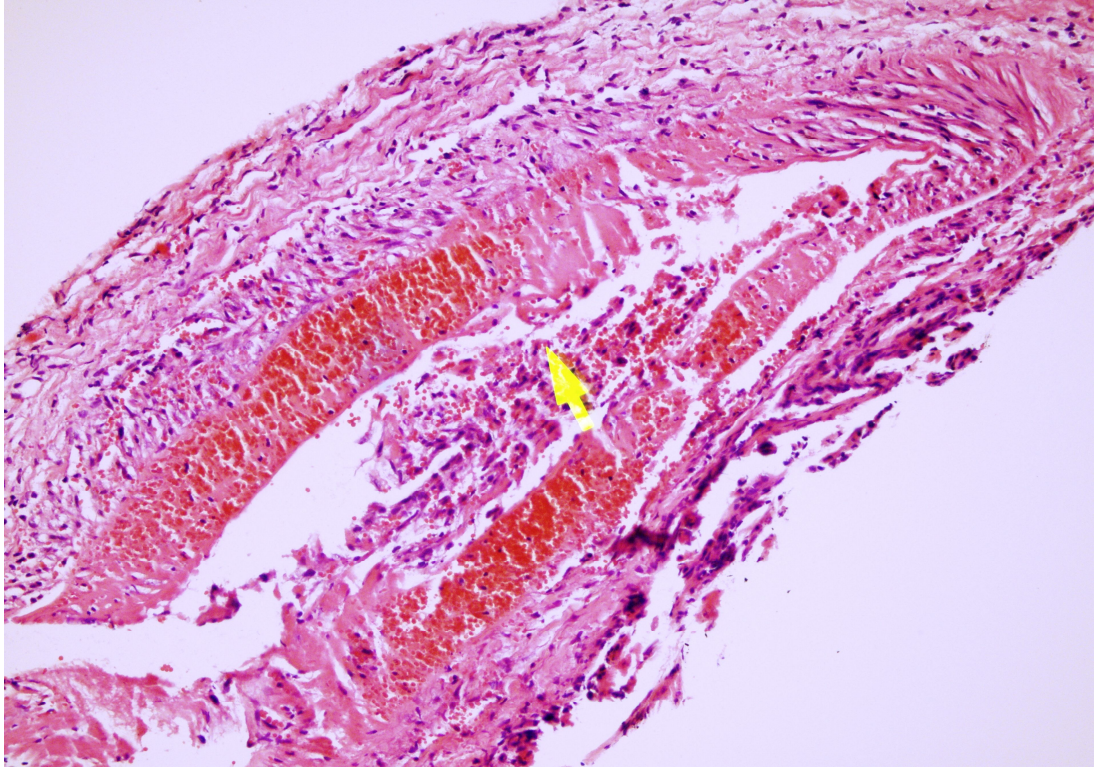


Şekil 10. Kontrol grubunda tromboze femoral arter

Tablo 4. Deney ve kontrol grubunda enflamasyon değişkeninin karşılaştırılması

		Grup 1 (Kontrol)		Grup 2 (deney)		P
		N	%	N	%	
Enflamasyon	Var	17	56,7	5	16,7	0,0001
	Yok	13	43,3	25	83,3	

Kontrol ve deney grubunda enflamasyon değişkeninin karşılaştırılması sonucunda kontrol grubunda 17 femoral arterde enflamasyon mevcutken deney grubunda 5 femoral arterde enflamasyon mevcuttu. Tablo 4'e göre $p=0,0001$ ($p<0,05$) olup kontrol grubu ve deney grubu arasında enflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (Şekil 11).



Şekil 11. Enflamasyonu gösteren tromboze femoral arter

Tablo 5. Deney ve kontrol grubunda endotelizasyon değişkeninin karşılaştırılması

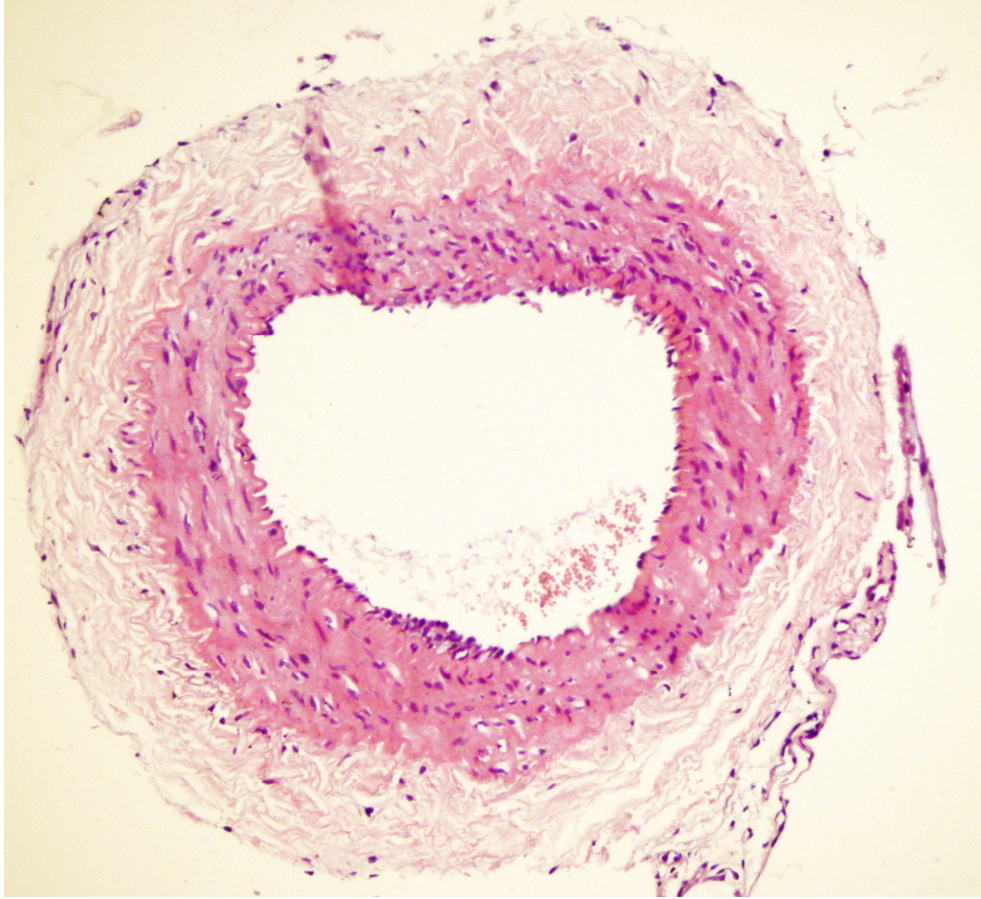
		Grup 1 (Kontrol)		Grup 2 (Deney)		P
		N	%	N	%	
Endotelizasyon	Var	13	43,3	18	60	0,273
	Yok	17	56,7	12	40	

Kontrol ve deney grubunda endotelizasyon değişkeninin karşılaştırılması sonucunda kontrol grubunda 13 femoral arterde endotelizasyon mevcutken deney grubunda 18 femoral arterde endotelizasyon mevcuttu. Tablo 5'e göre $p=0,273$ ($p>0,05$) olup kontrol grubu ve deney grubu arasında endotelizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır

Tablo 6. Deney ve kontrol grubunda ödem değişkeninin karşılaştırılması

		Grup 1 (Kontrol)		Grup 2 (deney)		P
		N	%	N	%	
Ödem	Var	19	63,3	6	20	0,001
	Yok	11	36,7	24	80	

Kontrol ve deney grubunda ödem değişkeninin karşılaştırılması sonucunda kontrol grubunda 19 femoral arterde ödem mevcutken deney grubunda 6 femoral arterde ödem mevcuttu. Tablo 6'ya göre $p=0,001$ ($p<0,05$) olup kontrol grubu ve deney grubu arasında ödem değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır.



Şekil 12. Ticagrelor verilen femoral arter

4. TARTIŞMA

Mikrovasküler anastomozlar, mikroskop, mikrocerrahi teknik ve aletlerin gelişimine paralel olarak birçok cerrahi klinikte yaygın olarak yapılmaktadır. Bunların başında da el cerrahisi ve rekonstrüktif cerrahi gelmektedir. Major ve minör amputasyonlar sonrası yapılan replantasyon, revaskülarizasyon ve rekonstrüktif olarak uygulanan serbest flap ve kemik transferlerinde, mikrocerrahi teknikle yapılan mikrovasküler arteriyel ve venöz anastomozlar önemli yer alanlarda tutmaktadır. Bu ameliyatlardan sonra karşılaşılan en önemli sorunlardan biri de anastomoz bölgesinde meydana gelen endotel hasarına bağlı tromboz oluşmasıdır. Arteriyel trombozun temelinde bütünlüğünün bozulması yatar ve bu bütünlük sağlanana kadar tromboz sitümlasyonu sürer. Bu süreci baskılamak için ameliyat sonrası çeşitli preparatlar kullanılır. Heparin, dextran, asetilsalisilik asit prostoglandinler bunların klasik örnekleridir (4,5).

Trombüs oluşumu, hemostazise yani kanamanın durmasına benzer, ancak damar içinde olur. Trombüsün yapısını belirleyen temel faktör, onun olduğu yerdeki kan akımının niteliğidir. Bu nedenle venlerde ve arterlerde oluşan trombüsün yapısı ve akımının niteliğidir Venöz trombüste, yani kırmızı trombüste, kan akımı yavaşlamış ve pıhtılaşma faktörleri aktive olmuştur. Trombosit katkısı azdır. Fibrin ağı içinde hücre fazla olduğu için kırmızıdır. Özellikle kalça cerrahisi gibi major cerrahilerde, varislerde ve uzun süre yatan hastalarda venöz trombüsün çıkardığı sorunlar aşikardır (106, 107).

Arteriyel trombüsde damar endotelinin çeşitli nedenlerle bozulması kuraldır ve olayın primer nedeni trombosit doku etkileşmesidir. Trombositler endotel bütünlüğünü kaybetmiş damar cidarına yapışırlar ve aktive olurlar. Trombosit aktive olunca içindeki granülleri salar. Bunlardan adenosin difosfat ve tromboksan A2 trombosit agregasyonunda çok önemlidir. Salınan setonin de vazokonstriksiyon yapar. Sonuçta, damar anastomozlarında ya da tamirlerinde endotelin bozulması, Sonuçta, damar anastomozlarında ya da tamirlerinde endotelin bozulması, trombosit agregasyonunu ve paralelinde pıhtılaşmayı aktifler. Endotel iyileşme sürecinde 2-3 gün sürer. Bunlardan dolayı en azından bu süreç içerisinde trombosit agregasyonunun engellenmesi ve pıhtılaşmanın baskılanması gerekmektedir. Ancak bu baskılama sırasında oluşturulabilecek kanama diyatezi kanın sütür aralarından damar dışına

sızarak damar etrafında toplanıp, lümeni dışarıdan sıkıştırarak bir bası nedeni olabileceğinden, kanama diyatezine de kesinlikle yol açılmamalıdır (106).

Değişik amaçlı anastomozlardan sonra % 10- 20 arasında arteriyel veya venöz tıkanıklığa bağlı nekroz riski mevcuttur. Tark ve arkadaşları 261 vakalık serilerinde % 18 oranında, Chen ve arkadaşları 3735 vakalık serilerinde ise %21.2 oranında, Blongren ve arkadaşları 21 vakalık serilerinde %21 oranında damar tıkanıklığına bağlı nekroz belirtmişlerdir (106, 107).

Trombosit birikimi ilk 4-6 saat boyunca devam eder ve daha sonra trombosit sayısı azalmaya başlar. 3-7. günlerde trombositler belirgin olarak azalır ve duvar yapısında görülemezler. Yine bu dönemde fibrinoliz belirgin olarak gözlenir. Nötrofiller onarımı takip eden saatlerde anastomoz bölgesinde çoğalmaya başlarlar ve 3. günden sonra yerlerini makrofajlara bırakırlar. Makrofajlar 3-7. günler arasında belirgin olarak gözlenirler ve daha sonra giderek sayıca azalırlar. 5. günde anastomoz hattı trombosit, fibrin ve lökositlerden oluşan psödointima ile kaplıdır. 3. günden sonra endotelizasyon belirgin hale gelir. Endotelizasyon psödointima tabakasının altında ilerler ve 14. günde tamamlanır. Bu dönemde fibrin ve trombüs artıklarının tamamına yakını uzaklaştırılmıştır. Başlangıçta endotel tabakası düzensiz yapıda olup, 8. haftada remodelasyonunu tamamlayarak düz hale gelir (42).

Çalışmamız olan rat femoral arterde katlama yöntemi ile oluşturulan tromboz modelinde: Kontrol ve ticagrelor verdiğimiz deney grubunda tromboz değişkeninin karşılaştırılması sonucunda kontrol grubunda 30 femoral arterin 20'sinde (%66,7) tromboz mevcutken. Ticagrelor verdiğimiz deney grubunda 30 femoral arterin 8'inde (%26,7) tromboz mevcuttu. $P=0,011$ olup kontrol grubu ve deney grubu arasında tromboz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır.

Histolojik olarak enflamasyon, ödem ve endotelizasyon da incelendi.

Kontrol grubunda endotelizasyon %43,3 iken deney grubunda %60 bulundu. $P=0,273$ olup kontrol ve deney grubunda endotelizasyon açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı.

Kontrol grubunda enflamasyon %56,7 iken deney grubunda %16.7 olarak bulundu. $P=0,001$ olup kontrol ve deney grubunda enflamasyon açısından istatistiksel olarak bir fark bulundu.

Kontrol grubunda ödem %66,3 iken deney grubunda %20 olarak bulundu. $P=0,001$ olup kontrol ve deney grubunda ödem açısından istatistiksel olarak bir fark bulundu.

Hadlock ve ark. (108) 2003 yılında düşük molekül ağırlıklı heparin kullanarak, fare femoral arter üzerinde yaptıkları katlama yöntemi ile oluşturulan tromboz modelinde: Kontrol grubunda 24 damardan 6'sında, düşük molekül ağırlıklı heparin verilen çalışma grubunda ise 26 damardan 6'sında tromboz görülmüştür. $p>0,05$ olup İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Nayak ve ark. (109) 2005 yılında, clopidogrel kullanarak, fare femoral arter üzerinde yaptıkları katlama yöntemi ile oluşturulan tromboz modelinde: Kontrol grubunda 33 damardan 19'unda, clopidogrel verilen çalışma grubunda ise 38 damardan 6'sında tromboz görülmüştür. $P=0,001$ ($p<0,025$) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Emerick ve ark. (110) 2007 yılında, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanarak, fare femoral ven üzerinde yaptıkları katlama yöntemi ile oluşturulan tromboz modelinde: Kontrol grubunda 28 damardan 14'ünde, düşük molekül ağırlıklı heparin verilen çalışma grubunda ise 30 damardan 18'sinde tromboz görülmüştür. $p=0,59$ olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Moore ve ark. (111) 2007 yılında, clopidogrel kullanarak, fare femoral ven üzerinde yaptıkları katlama yöntemi ile oluşturulan tromboz modelinde: kontrol grubunda 35 damardan 11'inde, clopidogrel verilen çalışma grubunda ise 38 damardan 3'ünde tromboz görülmüştür. $P<0,025$ olup İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Ezzat ve ark. (112) 2010 yılında, rekombinat insan doku faktör yolu inhibitörü kullanarak, fare femoral ven üzerinde yaptıkları katlama yöntemi ile oluşturulan tromboz modelinde: Kontrol grubunda 10 damardan hiçbirinde tromboz görülmemiş, rekombinat insan doku faktör yolu inhibitörü verilen çalışma grubunda ise 9 damardan 4'ünde tromboz görülmüştür. $P=0,03$ olup İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Rat femoral arter ve ven katlama modellerinde yapılan çalışmalarda tromboz değişkeni araştırılmış olup endotelisasyon, enflamasyon ve ödem kriterlerini inceleyen yayın bulunamamıştır.

Öztan M. (66) 2014 yılında yaptığı uzmanlık tezinde ticagrelor kullanmıştır. 14 Rat femoral arteri üzerinde uc uca anastomoz gerçekleştirmiştir. Kontrol gurubunda 7 rat femoral artere anastomoz yapmış makroskopik olarak 4 arterde (%57,2) akım yokken, 3 femoral arterde akım saptamıştır. Ticagrelor verilen çalışma grubunda 7 rat femoral arterde anastomoz yapmış, anastomoz yaptığı tüm anastomozları açık bulmuştur. Histolojik olarak incelediğinde ise çalışma grubunda endotelisazyonda artış, enflamasyon ve ödemde azalma saptamış ancak denek sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır.

Antikoagulan terapide önemli bir faktör de ilaca bağlı gelişen istenmeyen kanamalardır. Akut koroner sendromlu hastalar üzerinde Birkeland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada istenmeyen kanama oranı klopidoğrel kullanılan hastalarda, ticagrelor kullanılan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (113).

Saw ve ark. (114) 2015 yılında yayınladığı çalışmada kononer by-pass yapılan hastalara aspirin tedavisi başlanmış, çalışma grubuna da ek olarak ticagrelor verilmiştir. Ticagrelor eklenen hastalarda major bir kanama saptanmamış olup minör kanamalar görülmüştür. Tedavisine ticagrelor eklenen hastaların bypass greft açıklığı beklenenden çok daha açık bulunmuştur.

Ticagrelor etkisinin reversible olmasından dolayı postoperatif dönemde istenmeyen kanamaların daha kolay kontrol altına alınabilmesi de büyük bir avantajtır. Ticagrelor kullanımının oral alım kolaylığı, etkisinin hızlı ortaya çıkması (30 dakika), mikrovasküler cerrahi sonrası oluşabilecek trombüsleri başarılı bir şekilde engellemesi nedeniyle rutin kullanıma aday bir ilaç olabileceği düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Tamai S. History of microsurgery. *Plastic Reconstructive Surgery* 2009; 124: 282-294
2. Charles AF, Scott DA. Studies on heparin I. The preparation of heparin. *J Biol Chem* 1933; 102: 425–429.
3. Atalan N. Hemostaz. *GKDA Derg.* 2013; 19: 109-112.
4. Wilmington D. Astra-Zeneca; Brilinta (ticagrelor) Tablets, prescribing information. July 2011. Available at: www1.astrazenecaus.com/pi/brilinta.pdf. Accessed February 28, 2012.
5. Fuller R, Chavez BPT. Ticagrelor (brilinta), an antiplatelet drug for acute coronary syndrome. *PT* 2012; 37: 562-568.
6. Jassinowski A. Die Arteriennhat: Eine experimentelle Studie. *Inaug Diss Dorpat* 1889.
7. Murphy JB. Resection of arteries and veins injured in continuity end-to-end suture: Experimental and clinical research. *Med Rec* 1897; 51: 73–88.
8. Carrel A. La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres. *Lyon Med* 1902; 98: 859–863.
9. Höpfner E. Über Gefässnhat, Gefässtransplantationen und Replantation von amputierten Extremitäten. *Arch Klin Chir* 1903; 70: 417–471.
10. Guthrie CC. *Blood Vessel Surgery and its Applications*. NewYork: Longmans, Green & Co, 1912.
11. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250–257
12. Holmgren G. Some experiences in surgery of otosclerosis. *Acta Otolaryngol.* 1923; 5: 460–466.

13. Harms H. Augenoperationen unter dem binokularen Mikroskop. *Ber Dtsch Ophth Geselsch.* 1953; 58: 119-122.
14. Malis LI. Bipolar coagulator in microsurgery. In: Donaghy RMP, Yasargil MG, eds. *Micro-vascular Surgery: Report of First Conference, October 6–7, 1966, Mary Fletcher Hospital, Burlington, Vermont.* Stuttgart: Thieme; 1967: 126.
15. Jacobson JH. The development of microsurgical technique. Donaghy RMP, Yasargil MG (eds). *Micro-vascular Surgery: Report of First Conference, October 6–7, 1966, Mary Fletcher Hospital, Burlington, Vermont.* Stuttgart: Thieme; 1967: 4–14.
16. Tamai S (ed). *Experimental and Clinical Reconstructive Microsurgery.* New York: Springer, 2003: 5.
17. Onji Y, Murai Y, Tamai S. Experimental surgery on resuscitation and reunion of amputated or nearly amputated leg. *Plast Reconstr Surg* 1963; 31: 151–165.
18. Onji Y, Tamai S, Akiyama H, Yamaguchi T, Hirooka Y, Mitsuhashi N. The possibility of salvaging an amputated extremity. *Clin Orthop* 1964; 32: 87–92.
19. Malt RA, McKhann CF. Replantation of severed arms. *JAMA* 1964; 189: 716–722.
20. Kleinert HE, Kasdan ML. Anastomosis of digital vessels. *J KyMed Assoc* 1965; 63: 106–108.
21. Chen ZW, Chien YC, Bao YS. Salvage of the forearm following complete traumatic amputation: Report of a case. *Chin Med J* 1963; 82: 632-638.
22. Buncke HJ, Schulz WP. Experimental digital amputation and replantation. *Plast Reconstr Surg* 1965; 36: 62–70.

23. Buncke HJ Jr, Buncke CM, Schulz WP. Immediate Nicoladoni procedure in the Rhesus monkey, or hallux-to-hand transplantation, utilising microminiature vascular anastomoses. *Br J Surg* 1966; 19: 332–337.
24. Buncke HJ, Schulz WP. Total ear reimplantation in the rabbit utilising microminiature vascular anastomoses. *Br J Plast Surg* 1966; 19: 15–22.
25. Komatsu S, Tamai S. Successful replantation of a completely cut-off thumb. *Plast Reconstr Surg* 1968; 42: 374–377.
26. Tamai S, Komatsu S, Sakamoto H, Sano S, Sasauchi N. Free muscle transplants in dogs, with microsurgical neurovascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 1970; 46: 219–225.
27. Krizek TJ, Tani T, Desperes QQ, Kriehn CL. Experimental transplantation of composite grafts by microvascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg* 1965; 36: 538–546.
28. McLean DH, Buncke HJ Jr. Autotransplant of omentum to large scalp defect with microsurgical revascularization. *Plast Reconstr Surg* 1972; 49: 268–274.
29. Strauch B, Bloomberg AE, Lewin ML. An experimental approach to mandibular replacement: Island vascular composite rib grafts. *Br J Plast Surg* 1971; 24: 334–341.
30. Daniel G, Entin MA, Kahn DS. Autogenous transplantation in the dog of a metacarpophalangeal joint with preserved neurovascular bundle. *Can J Surg* 1971; 14: 253–259.
31. Morrison WA, O'Brien BM, MacLeod AM. Thumb reconstruction with a free neurovascular free flap from the big toe. *J Hand Surg (Am)* 1980; 5: 575–583.
32. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg* 1989; 42: 645–648.

33. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G. Human hand allograft: Report on first 6 months. *Lancet* 1999; 353: 1315–1320.
34. Devauchelle B, Badet L, Lengele B. First human face allograft: Early Report *Lancet* 2006; 368: 203–209.
35. Bayramiçli M (ed). *Deneyisel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri*. 1. Baskı, İstanbul: A4 Ofset Matbaacılık, 2005: 3-415.
36. İbrahim Yıldırım M (ed). *Türk Plastik Cerrahisi Tarihçesi* 1. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi 2012: 141-151.
37. Charles H. Thorne: *Grabb and Smith's Plastic Surgery, Sixth Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business: 2007: 66-72
38. Weiss DD, Pribaz JJ. *Microsurgery*. Achauer BM, Eriksson E, Guyuron B (eds). *Plastic Surgery: Indications, Operations and Outcomes*. Vol 1. St. Louis: Mosby; 2000: 163–183.
39. Lohman R, Siemionow M, Rockwell WB, Lister GD: Acute adverse effects of blunt adventitial stripping. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 60-65.
40. Lohman R, Siemionow M, Lister G. Advantages of sharp adventitial dissection for microvascular anastomoses, *Ann Plast Surg* 1998; 40: 577-585.
41. Johnson PC, Barker JH. Thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery. *Clin Plast Surg* 1992; 19: 799-807.
42. Tosun U. *Fibrin Yapıştırıcı Yardımıyla Ven Grefti Kılıflı Anastomoz Tekniği, Geleneksel Uç Uca Anastomoz Tekniği İle Karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, 2005.
43. Lopez-Monjardin H, de la Pena-Salcedo JA. Techniques for management of size discrepancies in microvascular anastomosis. *Microsurgery* 2000; 20: 162-166.

44. Chao JJ, Castello JR, English JM. Microsurgery: free tissue transfer and replantation. *Sel Read Plast Surg* 2000; 9: 1–32.
45. Acland RD. *Microsurgery: a practice manual*. St. Louis: Mosby; 1980.
46. Samaha FJ, Oliva A, Buncke GM. A clinical study of end-to-end versus end-to-side techniques for microvascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 1109-1111.
47. Sacak B. Mikrovasküler Uç-Yan Anastomozda Balık Ağzı İnsizyonu ve Fibrin yapıştırıcı Kullanımının Geleneksel Uç-Yan Anastomoz Tekniği ile Karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi, İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği*, 2008.
48. Zhang L, Moskowitz M, Ostad D, Kessler K, Siebert JW: New four-stitch sleeve anastomosis: an experimental study in rats with reports of clinical *Microsurgery* 1996; 17: 291-294.
49. Kement B. Minimal Sütür Tekniği İle Mikrovasküler Damar Anastamoz Uygulamalarında Mikro fibriller Kollajen Kanama Durdurucu Ajan Etkisi. *Uzmanlık Tezi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı*, 2011.
50. Nordgen S, Cohen Z. Arteriovenous shunt using the sleeve technique in the dog. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 231-232
51. Duminy FJ. A new microvascular “sleeve” anastomosis. *J Surg Res* 1989; 46: 189-194.
52. Harris GD, Finseth F, Buncke HJ. The microvascular anastomotic autogenous cuff. *Br J Plast Surg* 1981; 34: 50-52.
53. Hung LK, Au KK, Ho YF. Comparative study of artery cuff and fat wrap in microvascular anastomosis in the rat. *Br J Plast Surg*, 1988; 41: 278-283.

54. Ozkan O, Ozgentas E. Open Guide Suture Technique for Safe Microvascular Anastomosis: *Annals of Plastic Surgery* 2005; 55: 289-291.
55. Donald JM, Julian JP. The Interrupted-Continuous Microsurgical Suture Technique. *Morris and Pribaz. Microsurgery* 1992; 13: 103-105.
56. Chen L, Chiu DTW. Spiral interrupted suturing technique for microvascular anastomosis: A comparative study. *Microsurgery* 1986; 7: 72-78.
57. Chen YX, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Comparison of continuous and interrupted suture techniques in microvascular anastomosis. *J Hand Surg Am* 2001; 26: 530-539.
58. Cordeiro PG, Santamaria E. Experience with the continuous suture microvascular anastomosis in 200 consecutive free flaps. *Ann Plast Surg* 1998; 40: 1-6.
59. Sasaki A, Harii K: Everting method: a new modification to obtain reliable microvascular anastomosis. *Surgery* 1981; 89: 558-564.
60. Aygun H, Yildirim OS. A modified technique of end-to-side microvascular anastomosis for the posterior wall. *J Reconstr Microsurg* 2008; 24: 475-478.
61. Nakayama K, Tamiya T, Yamamoto K, Akimoto S. A simple new apparatus for small vessel anastomosis (free autograft of the sigmoid included). *Surgery* 1962; 52: 918-931.
62. Nakayama K, Yamamoto K, Makino H. A new vascular anastomosing instrument and its clinical application. *Clin Orthop* 1963; 29: 123-128.
63. Berggren A, Ostrup LT, Lidman D. Mechanical anastomosis of small arteries and veins with the unilink apparatus: a histologic and scanning electron microscopic study. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80: 274-283.
64. Ragnarsson R, Berggren A, Ostrup LT, Gilbert RW. Arterial end-to-side anastomosis with the UNILINK system. *Ann Plast Surg* 1989; 22: 405-415.

65. Jain KK, Gorisch W. Repair of small blood vessels with the neodymium-YAG laser: a preliminary report. *Surgery* 1979; 85: 684-688.
66. Öztan M. Fırat Üniversitesi Hastanesi, Ratlarda, Ticagrelor'un Mikrovasküler Anastomozlarda Kan Akımı Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2014
67. Gelli R, Pini R, Toncelli F, Chiarugi C, Reali UM. Vessel-wall recovery after diode laser-assisted microvascular anastomosis: clinical and histologic analysis on long-term follow-up. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13: 199-205.
68. Flemming AF, Bown SG, Colles MJ, Brough MD. Comparison of laser-assisted and conventionally sutured microvascular anastomoses by bursting pressure: a reanalysis and further studies. *Microsurgery*, 1990; 11: 25-33.
69. Quigley MR, Bailes JE, Kwaan HC, Cerullo LJ, Brown JT, Fitzsimmons J. Comparison of bursting strength between suture-and laser-anastomosed vessels. *Microsurgery*, 1985; 6: 229-232.
70. Ruiz-Razura A, Lan M, Cohen BE. The laser-assisted end-to-side microvascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 511-517.
71. Puca A, Esposito G, Albanese A, Maira G, Rossi F, Pini R. Minimally Occlusive Laser Vascular Anastomosis (MOLVA): experimental study. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 363-368.
72. Hosbein DJ, Blumenstock DA. Anastomosis of small arteries using tissue adhesive. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118: 112-114.
73. Lemaire D, Mongeau J, Dorion D. Microvascular anastomosis using histoacryl glue and an intravascular soluble stent. *J Otolaryngol* 2000; 29: 199-205.
74. Ang ES, Tan KC, Tan LH, Ng RT, Song IC. 2-octylcyanoacrylate-assisted microvascular anastomosis: comparison with a conventional suture technique in rat femoral arteries. *J Reconstr Microsurg* 2001; 17: 193-201.

75. Bot GM, Bot KG, Ogumranti JO, Onah JA, Sule AZ, Hassan I, Dung ED. The use of cyanoacrylate in surgical anastomosis: An alternative to microsurgery. *Journal of Surgical Technique and Case Report* 2010; 2: 44-48.
76. Seung-Kyu Han, Sung-Wook Kim, Woo-Kyung Kim Microvascular Anastomosis With Minimal Suture And Fibrin Glue: Experimental And Clinical Study: *Microsurgery* 1998; 18: 306–311.
77. Matras H, Chiari FM, Kletter G, Dinges HD. Zer Klebung von Microgefa Banastomodsene Ein Experimentelle Studie, in Schmid E, Widmaier W (eds): *Wiederherstellung von form und funktion organischer einheiten der verschiedenen korperregionen*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1977: 357.
78. Weinrach JC, Cronin ED, Smith BK, Collins DR, Cohen BE. Preventing seroma in the latissimus dorsi flap donor site with fibrin sealant. *Ann Plast Surg* 2004; 53: 12-16.
79. Mandel MA: Minimal suture blepharoplasty: closure of incisions with autologous fibrin glue. *Aesthetic Plast Surg* 1992; 16: 269-272.
80. Erbenli T. Arter histolojisi. Erbenli T (Ed). *Histoloji Atlası*. İstanbul: Beta Yayınları; 1979: 107-109.
81. Erdoğan D, Hatipoğlu T, Görgün M, Ilgaz C. Genel Histoloji. Hatipoğlu Yayınları 2008: 5-180.
82. Rubin BG, Santoro SA, Sicard GA. Platelet interactions with the vessel wall and prosthetic grafts. *Ann Vasc Surg* 1993; 7: 200-207.
83. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 272-277.
84. Szántó T, Joutsu-Korhonen L, Deckmyn H, Lassila R. New insights into von Willebrand disease and platelet function. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 55-63.

85. Diethorn ML, Weld LM. Physiologic mechanism of hemostasis and fibrinolysis. *J Cardiovasc Nurs* 1989; 4: 1-10.
86. Halamkova J, Kiss I, Tomasek J, Pavlovsky Z. Plasminogen activator system and its clinical significance in patients with a malignant disease. *Klin Onkol* 2011; 24: 418-423.
87. Askari M, Fisher C, Frederick G. Weniger, Sean Bidic, WP. Andrew Lee, Anticoagulation Therapy in Microsurgery: A Review. *The Journal of Hand Surgery* 2006; 31: 836-846
88. Bettigole RE. Drugs acting on the blood and blood-forming organs. In: Smith CM, ed. *Textbook of pharmacology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 784–801.
89. Bijsterveld NR, Hettiarachchi R, Peters R, Prins MH, LeviM, Buller HR. Low-molecular weight heparin in venous and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 139-147.
90. Balkan C. Çocukluk çağında tromboz ve tedavisi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi, Antalya: 23-26 Ekim 2013.
91. Yetkin U, Gürbüz A. Akut Arter Tıkanmalarına Genel Bakış. *Van Tıp Dergisi*, 2002; 1: 38-46
92. Kurtoglu M. Sivrikoz E. Derin Ven Trombozu: Tanı, Tedavi, Proflaksi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 5: 34-42
93. Nader HB, Walenga JM, Berkowitz SD, Ofosu F, HoppensteadtDA, Cella G. Preclinical differentiation of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 63.
94. Roque M, Rauch U, Reis ED, Chesebro JH, Fuster V, Badimon JJ. Comparative study of antithrombotic effect of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin in an ex vivo model of deep arterial injury. *Thromb Res* 2000; 98: 499-505.

95. Ljungström KG. The antithrombotic efficacy of dextran. *Acta Chir Scand* 1988; 543: 26-30.
96. Johnson PC. Platelet-mediated thrombosis in microvascular surgery: new knowledge and strategies. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 359-367.
97. Arturson G, Wallenius G. The renal clearance of dextran of different molecular sizes in normal humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16: 81-86.
98. Nearman HS, Herman ML. Toxic effects of colloids in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1991; 7: 713-723.
99. Patrono C. Acetylsalicylic acid. Messerli FH, (ed). *Cardiovascular drug therapy*. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1990.
100. Flordal P. Pharmacological prophylaxis of bleeding in surgical patients treated with aspirin. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 38-41.
101. Peter FW, Benkovic C, Muehlberger T, Vogt PM, Homann HH, Kuhn C, Wiebalck A, Steinau HU. Effects of desmopressin on thrombogenesis in aspirin induced platelet dysfunction. *Br J Haematol* 2002; 117: 658-663.
102. Cooley BC, Morgan RF, Dellon AL. Thrombolytic reversal of no-reflow phenomenon in rat free flap model. *Surg Forum* 1983; 34: 638-640.
103. 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: 957-960.
104. Coşkunol E, Zeki Özcan Z, Gülçin Başdemir G. Preventive effect of low molecular weight heparin on thrombosis formation in microvascular anastomosis. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 1996; 30: 183-185.
105. Blomgren I, Blomqvist G, Ejekær A. Hand function after replantation or revascularization of upper extremity injuries. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery* 1988; 22: 93-101

106. Gurbuz H. The effects of low molecular weight heparin (enoxaparin) on the microsurgical vessel repair." *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 2004; 32: 329-333.
107. Cotran, RS, Kumar V, Robbins SL. Fluid and hemodynamic derangements. *Robbin's Pathologic Basis of Disease*. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds). 989: 109-110
108. Hadlock TA, Kim J, Deschler DG. The Effect of Subcutaneously Administered Low-Molecular-Weight Heparin on Microarterial Thrombosis in the Rat. *Arch Facial Plast Surg* 2003; 5: 36-39
109. 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; 131: 800-803.
110. Emerick KS, Daniel G. Deschler. The Effect of Low-Molecular-Weight Heparin on Microvenous Thrombosis in a Rat Model. *Arch Facial Plast Surg*. 2007; 9: 19-21
111. Moore MG, Deschler DG, Boston MA. Clopidogrel (Plavix) reduces the rate of thrombosis in the rat tuck model for microvenous anastomosis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2007; 136: 573-576
112. Ezzat, Waleed H. Recombinant human tissue factor pathway inhibitor prevents thrombosis in a venous tuck model. *The Laryngoscope* 2010; 11: 2172-2176.
113. Birkeland K, Parra D, Rosenstein R. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: focus on ticagrelor. *J Blood Med* 2010; 1: 197–219.
114. Jacqueline WL, Saw GW, Mayo J, Bernstein V, John Mancini GB, Ye J, et al. Ticagrelor and Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events After Coronary Artery Bypass Surgery: The TA P-CABG Study. *A1638 JACC* 2015; 65: 10.

6. ÖZGEÇMİŞ

1982 Elazığ doğumluyum. İlkokulu 1989-1994 yılları arasında Elazığ Gazi İlkokulunda okudum. Ortaokul ve lise öğrenimimi 1994-2001 yıllarında Elazığ Anadolu Lisesinde tamamladım. 2001 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2009 yılında Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Mezun olduktan sonra 2009 yılında Kovancılar Devlet Hastanesi acil serviste mecburi hizmet görevine başladım. 2010 ilkbahar dönemi tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümünü kazandım ve Ağustos 2010'da göreve başladım. Halen bu görevde çalışmaktayım.