

31087-

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**MİKROVASKÜLER ANASTOMOZLARDA
TROMBOZ GELİŞİMİNİ ENGELLEMELER AMACIYLA
STREPTOKİNAZ KULLANIMI**

(Deneysel Çalışma)

UZMANLIK TEZİ

Dr.Murat Emiroğlu
31087
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA - 1993

Ö N S Ö Z

Mikroskobun katılımı ile cerrahi bilimlerde yaşanan rönesans, yüzyılın ikinci yarısından itibaren atılan hızlı adımları adeta bir yarış haline dönüştürmüştür. Bu özelliğinden dolayı cerrahinin bir çok dalında olanaksızı mümkün kılan mikrocerrahi doğal olarak geniş ilgi uyandırmaktadır.

Gelişmekte olan bir yaklaşım biçimi olması nedeniyle mikrovasküler cerrahide de henüz tam çözüme ulaştırılmamış problemler vardır. Bunların belki de en önemlisi olmasından dolayı, intravasküler tromboz gelişiminin önlenmesi ve tedavisi sıklıkla tartışmalara konu olmaktadır. Yaptığımız araştırmada amacımız, mikrovasküler anastomozlardaki tromboz profilaksisi konusuna değişik bir açıdan yaklaşıp, bu komplikasyon hakkındaki düşünce platformunu genişletmektir.

Bu çalışmanın planlama ve uygulamasının tüm aşamalarında değerli yardımları, süpervizyonu ve teknik deneyimi ile katkıda bulunan, kliniğimiz öğretim üyelerinden Y.Doç.Dr.Serdar Mehmet Gültan'a; manevi desteğinin yanısıra, araştırma sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesini de gerçekleştiren eşim Dr.Nedret Emiroğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda "iyi ve doğru" yu bulma yolunda rehberlik eden, üyesi olmaktan onur duyduğum genç ve önder kliniğin mimarı Sayın Hocam Prof.Dr.Erdem Yormuk'a; kliniğimiz öğretim üyeleri Sayın Doç.Dr.Mustafa Rıza Özbek ve Sayın Doç.Dr.Kutlu Sevin'e; her ortamda desteklerini gördüğüm, kliniğimizden mezun ağabeylerime ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum "dost" asistan arkadaşlarıma sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Murat Emiroğlu

1993

İÇİNDEKİLER

Giriş	1
Genel Bilgiler	4
Gereç ve Yöntem	23
Bulgular	38
Tartışma	41
Özet	53
Summary	54
Kaynakça	55

GİRİŞ

Yirminci yüzyılın başında, magnezyumdan yapılmış anastomotik borular kullanılarak Payr tarafından gerçekleştirilen ilk vasküler anastomozdan bu yana 100 yıla yakın bir süre geçmesine karşın, bu konudaki asıl atılım 1960 yılında Jacobson ve Suarez'in damar cerrahisine mikroskobu entegre etmeleri ile son üç dekatta yaşanmıştır^{66,109}.

Mikroskop, cerrahiye 1921 yılında bir Kulak-Burun-Boğaz hastalıkları uzmanı olan Nylen tarafından kazandırılmıştır. Daha sonra sırasıyla Oftalmoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ve Beyin Cerrahi uzmanları tarafından kendi sahalarında uygulanan mikrocerrahi, günümüzde cerrahi tıp dallarının hemen tümü tarafından kullanılan multidisipliner bir subspesiyalite haline gelmiştir^{104,105}.

Mikrovasküler cerrahinin 1960 yılında atılan tohumlarının ürünleri beş yıl sonra Buncke ve arkadaşlarının ilk deneysel replantasyonu gerçekleştirilmesiyle alınmaya başlanmıştır²⁴. İlk başarılı klinik replantasyon da 1965 yılında Komatsu ve Tamai tarafından yapılmış ve 1968'de yayınlanmıştır⁸⁰. Yine aynı yıllarda,

mikrovasküler yöntemlerle deneysel serbest doku aktarımlarına Krizek ve arkadaşları tarafından başlanmış, ilk klinik uygulamalar ise Daniel ve Taylor ile O'Brien tarafından 1973 yılında literatüre katılmıştır^{36,82,105}.

Hiçbir yöntemin titiz cerrahi yaklaşım ve mikrocerrahi prensiplere mutlak uyum kadar etkili olamayacağı anlaşılrsa da, ilk mikroanastomozdan beri damarlardaki en minimal travmaların dahi endotel harabiyeti yarattığı ve kullanılan sütün materyalinin yabancı cisim etkisi gösterdiği de bilinmektedir. Bu yüzden, yıllardan beri çeşitli merkezler tarafından çok farklı ajanlar kullanılarak tromboz gelişimini önleyici profilaktik tedaviler yapılmaktadır. Mikrocerrahinin en çok araştırma yapılan bu değişken konusu hakkında henüz yaygın olarak kabul görmüş bir tedavi şemasına da ulaşılammıştır^{39,69,145}.

Streptokinaz ile ilk trombolitik tedavi 1958 yılında Fletcher tarafından yapılmış ve erken dönem miyokard infarktüslerinde kullanılmıştır. Daha sonra, özellikle Kardiyoloji'de sık başvuru olan bir yöntem haline gelmiştir⁵⁰. Mikrovasküler cerrahide ise streptokinazın klinik amaçlı ilk kullanımı 1987 yılındadır. Schubert ve arkadaşları, mikrovasküler yöntemlerle aktarımını yaptıkları bir serbest latissimus dorsi adale flebinde akut dönemde gelişen arteriyel trombozun

tedavisinde sistemik olarak streptokinaz kullanmışlar ve başarı sağlamışlardır¹²⁸. Fakat, streptokinazın mikrovasküler cerrahide kullanımı yalnızca gelişmiş vasküler trombozların tedavisi ile sınırlı kalmıştır.

Son yıllarda endikasyon yelpazesi hızla genişleyen mikrovasküler cerrahideki en önemli sorunların başında yer alan tromboz gelişimi ilginizi çekerek, bizi trombolitik amaçlarla sıkça kullanılıp iyi sonuçlar alındığı bildirilen streptokinazın travmatik mikroanastomozlarda tromboz profilaksisi amacı ile kullanılıp kullanılmayacağı konusunda bir deneysel araştırma yapmaya yöneltmiştir.

GENEL BİLGİLER

Basitçe ifade etmek gerekirse, kan damarları yapısal ve fonksiyonel farklılıklar gösteren, intima, media ve adventisya adı verilen üç ayrı tabakadan meydana gelir.

İNTİMA

Endotelyal hücrelerden oluşan ve aselüler bazal membran üzerinde bulunan ince bir tabakadır. Endotel hücreleri, kan akımının devamlılığının sağlanması ve yarıgeçirgen bir tabaka oluşturmak gibi yaşamsal açıdan önemli iki ana fonksiyona sahiptirler. Bazal membran ise mukopolisakkaridlerden oluşmuştur. İntima ve media tabakaları arasında yer alan internal elastik laminada da dokuların beslenebilmesi için gerekli moleküllerin geçişine olanak sağlayan fenestrasyonlar bulunur.

MEDIA

Damar duvarının en kalın tabakası olan media, düz kas hücreleri, kollagen lifler ve elastik fibrillerden oluşmuştur. Damar çevresinde sirküler olarak yerleşmiş düz kas hücreleri sinirsel

uyarılaraya cevap verirler. Düz kas kontraksiyonu ile damar çapı küçüleceğinden akım hızı da yavaşlar. Damar duvarına sağlamlığını kazandıran kollagen lifler ise trombojenik özellik açısından damarın en önemli komponentidir.

ADVENTİSYA

Adventisya, fibroelastik bağ dokusundan oluşmuştur. Bu tabaka içinde mediada sonlanan vasa vasorum, sinirler ve lenfatik damarlar seyreder. Longitudinal olarak dizilen elastik lifler media tabakasının hemen üzerindeki eksternal elastik laminayı oluştururlar⁶⁷.

Küçük damarların (0.3-3mm) onarımı, mikrovasküler cerrahinin uğraşı alanına girmektedir. Yapılan operasyonlarda amaç, kan akımının ve bu akımın devamlılığının sağlanmasıdır. Tek bir anastomozun bile başarısızlığa uğradığı hallerde bütün ameliyatın sonucu kötü yönde etkilenebilir. Bu yüzden, mikrovasküler anastomozlarda geçirgenlik oranının maksimal düzeyde tutulabilmesine özel çaba gösterilir.

Anastomoz geçirgenliğinde, dolayısı ile sağlanacak başarı üzerinde etkili beş önemli faktör vardır⁸⁶:

- I- Mikrovasküler teknik ve cerrahi hassasiyet,
- II- Damar çapı,
- III- Kan akım hızı ve karakteristiği,
- IV- Anastomoz gerginliği,
- V- Farmakoterapi.

I- MİKROVASKÜLER TEKNİK VE CERRAHİ HASSASİYET

Anastomoz sonrası dönemde gelişebilecek tromboz üzerine etkili olan faktörler arasında en önemlisi perianastomotik bölgedeki dokularda oluşturulan harabiyet miktarıdır³. Teknik olarak mükemmel yapılan, ek travma yaratılmayan anastomozlarda dahi, kullanılan cerrahi iğnelerin endotelde yarattığı harabiyet ve sütür materyalinin oluşturduğu yabancı cisim etkisi kaçınılmazdır. Atravmatik sütür materyalinin damara giriş ve çıkış bölgelerindeki endotelde meydana gelen yırtılmalardan bazal membran ve kollagen lifler ekspoze olarak dolaşımdaki trombositlerle temasa geçerler^{37,134}.

Son yıllarda yapılan bir çok araştırmada, damar duvarına konulan sütür sayısı ve tekniğinin önceki yıllarda sanıldığı kadar anastomozun kaderini etkilemede önemli olmadığı, asıl özen

gösterilmesi gereken konunun atravmatik ve titiz çalışma olduğu anlaşılmıştır^{32,43,57,60,78}.

İdeal şartlar altında yapılan mikroanastomozlarda dahi damar duvarında önlenmesi mümkün olmayan ve intravasküler tromboza predispozisyon yaratan, fizyolojik sayılabilecek bazı histopatolojik değişiklikler meydana gelir. Perianastomotik bölgede, elastik ve kollagen liflerdeki hiperplazi nedeniyle subendotelyal intimal kalınlaşma olur. İnternal elastik lamina kısmen veya tamamen harabiyete uğrayabilir. Konulan materyalin yarattığı bası etkisi nedeniyle sütür hattında granülasyon dokusu ve fibröz skar gelişebilir⁷⁴. Postanastomotik dönemde, endotelyal yara iyileşmesi prosesinin tamamlanıp kan hemodinamiğinin normale dönmesi için yaklaşık üç haftalık bir süreye gereksinim vardır^{16,58}.

II-DAMAR ÇAPI

Damar çapı küçüldükçe, doğal olarak intravasküler tromboz gelişim riski ve oluşan trombüsün damarda obstrüksiyon yaratma olasılığı artar. Büyük damarlarda yapılan anastomozlarda ihmal edilebilir düzeyde kabul edilen trombüsler mikroanastomozlarda klinik önem kazanabilir¹³¹.

III-KAN AKIM HIZI VE KARAKTERİSTİĞİ

Damar içindeki kan akım hızını belirleyen başlıca faktörler basınç gradienti ve akım rezistansıdır. Anastomoz bölgesinde akım hızlı ise trombosit agregasyonunun gerçekleşme olasılığı azalır⁸⁵. Anastomoz hattındaki protrüzyonlar, yırtıklar ve katlantılar kan akımının normal laminar karakteristiğinin bozularak eddy akımlarının gelişimine ve türbülans oluşumuna yol açarlar^{98,106}.

Ameliyat insizyonunun gereğinden fazla sıkı kapatılması, buna bağlı olarak gelişen ödem, hematom ve bası nedeniyle oluşan angulasyonlar gibi eksternal faktörler de damardaki kan akım karakteristiğinde değişikliklere yol açarlar. Bu dış etkenler, akım hızının daha yavaş olduğu venöz sistemde etkilerini daha belirgin olarak gösterirler. Bunlardan başka; damarları çaprazlayan gergin sinir onarımları ve metal internal fiksatorler de eksternal etkiyle kan akımını bozabilen faktörler arasında sayılabilirler^{86,133}.

Mikrovasküler anastomozlarda infeksiyonun negatif etkisi çok fazla değildir. Ancak, beklenenin aksine, lokal yara infeksiyonlarından çok kronik septisemiler perianastomotik bölgede tromboz gelişimine neden olmaktadır^{84,89}.

Damarlarda meydana gelen vazospazm da kan akım hızını etkileyen faktörlerdendir. Travmatize damarlarda oluşacak kan kaybını azaltmak amacıyla fizyolojik vazospazm gelişir. Soğuk, vazokonstrüktif ilaçlar, damar disseksiyonu sırasında adventisyanın tutulması gibi nedenlerle de vazospazm oluşabilir. Travmatize olmayan damarlarda endotel sağlam olduğundan, gelişen vazospazmın ortadan kalkmasıyla akım normale döneceğinden tromboz meydana gelmez⁵⁶.

Renksiz bir alkaloid olan, santral ve periferik sinir sistemlerinde katekolamin deşarjı yaratan nikotin vazokonstriksiyona neden olan ajanlar arasında en sık rastlananıdır⁵³. Tek bir sigara içimi dahi ekstremitelerde distalindeki kan akımını %42 oranında azaltabilmektedir¹²⁶. Bunlara ek olarak, nikotinin ayrıca, direkt yolla endotelial harabiyet yaratıcı etkisi de vardır⁶². Fakat nikotin, vazokonstriktör etkisinin yanında trombosit agregasyonunu da engelleyici etkiye sahip olduğundan, yapılan deneysel çalışmalarda mikroanastomozlardaki tromboz riskini artırdığına dair bir kanıt bulunamamıştır^{18,19,114}.

Serbest doku aktarımları ve replantasyonlarda, distaldeki dokunun beslenebilmesi ve staz nedeniyle tromboz gelişiminin

önlenbilmesi için anastomoz bölgesinden geçen kan akımının sürekli olması gereklidir. Düşük perfüzyon basıncı, hiperviskozite veya kanın oksijen taşıma kapasitesindeki defektler elde edilecek sonucu kötü yönde etkileyen faktörlerdir. Mikrovasküler teknikte yapılan ameliyatlarda genellikle uzun süreli ve kan kaybının söz konusu olabileceği prosedürler olduğundan, kan volümünün transfüzyon, intravenöz sıvılar ve kolloidlerle replasmanı önem taşır⁸⁶.

Koagülasyon olasılığının yüksek olduğu, kan viskozitesindeki artış nedeni ile akımın azaldığı hallerde vasküler tromboza olan eğilim de artar. Travma ve kanamaya cevap olarak dolaşımdaki trombosit miktarında geçici bir artış olur ve pıhtılaşma zamanı kısalır. Ayrıca, bazı beyin tümörleri, multipl skleroz ve hiperlipidemi gibi patolojilerde trombosit adezivitesinde artış meydana gelir⁴⁰.

Kan Pıhtılaşma Mekanizmaları

Kan pıhtılaşmasını gerçekleştiren temel olarak üç faktör vardır; ekstrinsik, intrinsik mekanizmalar ve trombositler. Pıhtılaşma prosesinin farklı bölümlere ayrılarak incelenmesinin amacı kavranma kolaylığıdır. Gerçekte bu mekanizmalar içiçe girmiş olaylar zinciri halinde etkilerini gösterirler^{90,117,118}. Kanın pıhtılaşması, bir veya daha

fazla faktörün kompleksler oluşturması yoluyla meydana gelir (Tablo-I).

Tablo-I: Pıhtılaşma Faktörleri.

F-I:	Fibrinojen
F-II:	Protrombin
F-V:	Proakselerin
F-VII:	Prokonvertin
F-VIII:	Antihemofilik Faktör
F-IX:	Plazma Tromboplastin Komponenti (Christmas Factor, PTC)
F-X:	Stuart Faktörü
F-XI:	Protromboplastin Prekürsörleri (Prothromboplastin antecedents, PTA)
F-XII:	Hageman Faktörü
F-XIII:	Fibrin Stabilizan Faktör

Ekstrinsik Mekanizma

Kan, yaralanan doku ile temas haline geldiğinde trombin formasyonu başlar. Bir çok hücrenin subsellüler mikrozomlarında, fibroblastlar ve damar endotel hücrelerinin ise hücre zarında bulunan doku tromboplastini trombin formasyonundan sorumlu olan ajandır. Tromboplastin, bir plazma proteini olan F-VII ile birleşerek F-X'u aktive eder. Bu reaksiyonun gerçekleşebilmesi için, daha önceleri bir pıhtılaşma faktörü (F-IV) olduğu sanılan kalsiyum iyonunun ortamda bulunması gereklidir¹⁴⁶.

İntrinsik Mekanizma

Ekstravasküler bir komponent ile kontakt haline gelen F-XII aktive olarak F-XI'in aktivasyonuna zemin hazırlar. Aktive F-XI ise F-IX'u aktive eder. Aktive olmuş F-IX, F-VIII ile bir komponent oluşturur. Bu kompleks de F-X'un aktivasyonunu sağlar^{100,102,140}. Aktif haldeki F-X, F-V, fosfolipidler ve kalsiyum iyonunun da katılımı ile protrombinin trombine dönüşümü gerçekleştirilir. Trombin ise fibrinojeni (F-I) fibrin monomerleri haline getirir. Daha sonra, fibrin stabilizan faktör adı verilen F-XIII'ün etkisi ile fibrin monomerleri polimerize olur¹⁷.

Trombositler

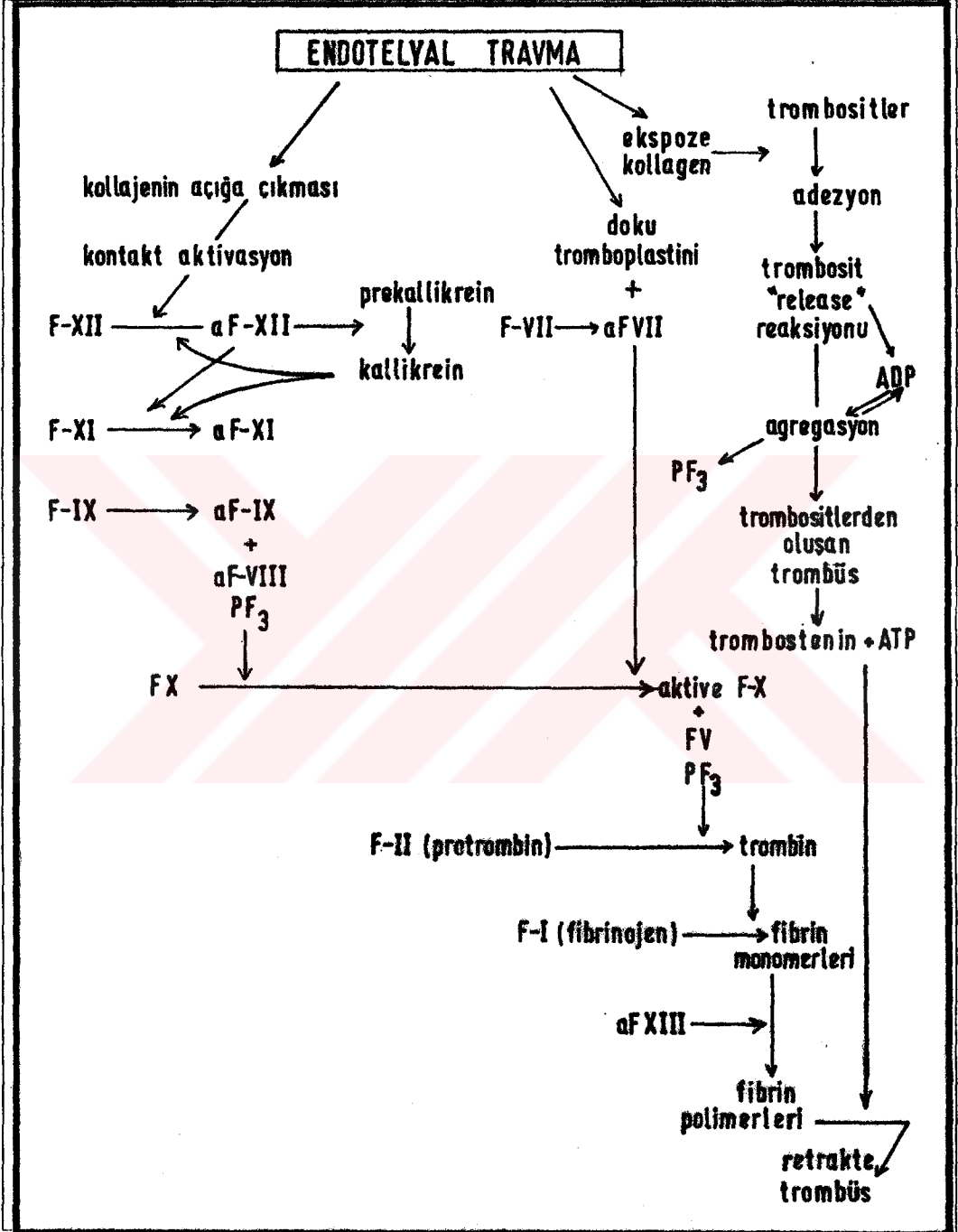
Trombositler, megakaryosit adı verilen ana hücreden oluşurlar. Periferik dolaşımında, 1 mm³ kanda 150-400 bin adet dolayında bulunan trombositler, ortalama yaşam süresi 8-10 gün olan ve hücre çekirdeği içermeyen kan elemanlarıdır. Trombositler, yapısal olarak; agregasyon ve koagülasyondan sorumlu periferik zon, hücresel destek ve kontraksiyon görevlerini üstlenen solubl-jel zon ve depolama-sekresyon fonksiyonlarını yürüten organel zonu olmak üzere fonksiyonel açıdan özelleşmiş üç ünite halinde incelenirler. Periferik zonun dış kılıfının altında bulunan, lipoproteinden zengin

trilaminar membran trombosit faktör 3'ün (PF₃) kaynağı olduğundan dolayı pıhtılaşma fizyolojisi yönünden önemlidir. Trombostenin adı verilen, myozin ve aktin benzeri yapılardan oluşan kontraktil materyel de pıhtı retraksiyonundan sorumludur.

Trombosit fonksiyonları üç ayrı mekanizma ile meydana gelir; adezyon, kontraksiyon ve sekresyon-agregasyon. Vasküler yaralanma bölgesinde trombositlerin hemostatik bir tıkaç oluşturabilmesi için adezyon fonksiyonuna gereksinim vardır. Bu yolla biriken trombosit kitlesinin boyutları kontraktil mekanizmanın yardımı ile küçülerek tıkaç haline gelir.

Ekspoze olan vasküler kollajene trombositlerin adezyonu ile trombositlerden salgılanan adenozin difosfat (ADP), adezyonu takiben meydana gelen agregasyondan sorumludur. Ayrıca, agregate olan trombositlerde Prostaglandin E₂, F₂α ve tromboksan sentezi ve salınımı olur^{5,9,59,95,98,140,141} (Tablo-II).

Tablo-II: Pıhtılaşma Mekanizması.



IV- ANASTOMOZ GERGİNLİĞİ

Gergin yapılan mikrovasküler anastomozlarda tromboz riskinin artmasına neden olan faktörler şu şekilde özetlenebilir:

(1) Anastomozun gergin yapılması cerrahi tekniği de güçleştireceğinden endotelyal travma fazla olur.

(2) Damarın gerilmesine bağlı olarak lümen daraldığından kan akımı azalır.

3) Anastomoz bölgesindeki dezorganizasyon nedeniyle yara iyileşmesi gecikir.

Gerginliğin engellenebilmesi için preoperatif planlamanın iyi olması, cerrahi sahanın rahat çalışmaya olanak tanıyacak şekilde ekspozite edilmesi, yeterli damar mobilizasyonu yapılması ve gereken hallerde ven greftlerinin kullanılması önde gelen şartlardandır^{4,31,76,103}.

V-FARMAKOTERAPİ

Mikrovasküler cerrahide sağlanacak başarıya katkıda bulunması amacıyla preoperatif, operatif veya postoperatif dönemlerde tromboz gelişimini önlemeye yönelik profilaktik veya terapötik çok çeşitli ajanlar kullanılmaktadır⁵¹ (Tablo-III).

Tablo-III: Mikrovasküler Cerrahide Kullanılan Farmakolojik Ajanlar.

I- ANTİKOAGÜLAN VE ANTİTROMBOSİTER İLAÇLAR	
1- Acenocumarin	6- Heparin
2- Ancrod	7- Hydroxychloroquine
3- Aspirin	8- Plasminogen aktivatörü
4- Dextran	9- Streptokinase
5- Dipyridamole	10-Urokinase
II- VAZODİLATÖR İLAÇLAR	
1- Bupivacaine	17-Methyldopa
2- Carbacycline	18-Nifedipine
3- Chlorpromazine	19-Nitroglycerin
4- Diazoxide	20- Papaverine
5- Dihydroergocryptine	21-Phenoxybenzamine
6- Dimethylsulfoxide	22-Phentolamine
7- Forskolin	23-Prazosin
8- Guanethidine	24-Prochlorpromazine
9- Hydralazine	25-Promethazine
10-6-hydroxydopamine	26-Prostacycline
11-Ibuprofen	27-Prostaglandin E2 ve analogları
12-Indomethacin	28-Reserpine
13-Isoxuprine	29-Sodium nitroprusside
14-Lidocaine	30-Terbutaline
15-Magnesium Sulfate	31-Thymoxamine
16-Methoxamine	
III- KAN VİSKOZİTESİ ÜZERİNE ETKİLİ OLAN İLAÇLAR	
1- Pentoxifylline	
2- Pluronic F68	
3- Dextran	
IV- DOKU METABOLİZMASINI ETKİLEYEN AJANLAR	
1- Adenosine triphosphate-MgCl	5- Propranolol
2- Allopurinol	6- Steroidler
3- Fructose diphosphate	7- Superoxide dismutase
4- Hyaluronidase	8- Fluosol DA

Araştırmamızda kullanılan streptokinaz, bu terapötikler arasında yer alan ve fibrinolitik sistem üzerine etkili bir plazminojen aktivatörüdür.

Pıhtılaşan kanın tekrar sıvı hale dönüşmesine fibrinoliz adı verilir. Fibrinolizden, yani fibrinin eritilmesinden sorumlu olan ajan, tipik bir serin proteaz yapısındaki plazmindir. Plazmin, bir plazma glikoproteini olan plazminojenin aktive edilmiş halidir. Plazminojen, başlıca karaciğerde sentez edilen, tek zincirli bir polipeptiddir. Plazminojenin plazmine dönüşmesine neden olan bir çok fizyolojik ve non-fizyolojik aktivatör vardır. İdrarda bulunan ürokinaz bu fizyolojik aktivatörlerdendir. Ayrıca, plazma, süt, göz yaşı, tükürük, seminal sıvı ve vasküler endoteli de içeren bir çok başka dokuda plazminojen aktivatörleri vardır. Doku plazminojen aktivatörleri de serin proteaz yapısındadırlar ve plazminojeni proteolitik degradasyona uğratarak plazmine dönüştürürler. Plazmin çok spesifik bir proteaz değildir. Fibrinin yanısıra fibrinojen, antihemofilik faktör (F-VIII), proakselerin (F-V) ve diğer bazı pıhtılaşma faktörlerini de parçalar. Plazmadaki plazmin oluşumu daha çok pıhtıların yüzeyinde meydana gelir. Bunun nedeni, plazminojen ve aktivatörlerinin pıhtı yüzeyine yapışmış durumda olmasıdır. Bu durumda plazmin, dolaşımdaki

inhibitörlerden etkilenmeksizin fibrini eritebilmektedir. Sistemin bu özelliğinden dolayı, terapötik amaçlı streptokinaz, ürokinaz veya doku plazminojen aktivatörü uygulamalarında dolaşımdaki fibrinojen büyük ölçüde korunmasına karşın pıhtılar eritilebilmektedir. Pıhtı üzerinde aktive edilip dolaşıma karışan plazmin ise plazmada bulunan doğal inhibitörler (özellikle α_2 -plazmin inhibitörü) tarafından inaktive edilir.

Fibrinojenin parçalanıp sindirilmesi iki ayrı basamakta meydana gelir. Plazmin, ilk olarak fibrinojenin α -zincirindeki karboksi terminalinden ve β -zincirinin amino terminalinden fragmanlar ayırır. Bunlar ayrıldıktan sonra geriye kalan fragman-X ise bir seri reaksiyona daha uğratılarak Y, D ve E fragmanları haline getirilir. Fibrinojenin degradasyon ürünleri de pıhtılaşma üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Bu ürünler trombin oluşumu ve fonksiyonlarını engellerler, ayrıca fibrin monomerlerini polimerize ederler. Fibrinojen ve fibrin, plazminden başka, lökositlerin salgıladığı proteazlar tarafından da degrade edilebilirler^{115,119}.

STREPTOKİNAZ'IN ETKİ MEKANİZMASI

Streptokinaz, Lancefield Grup-C β -hemolitik streptokoklardan elde edilen bakteriyel bir proteindir. Bulunan ilk plazminojen aktivatörüdür ve hazırlanma kolaylığı, rölatif olarak ucuz olması, oda ısısında stabilitesini koruyabilmesi gibi avantajlarından dolayı uzun yıllardır trombolitik tedavide kullanılmaktadır^{51,68}.

Protein yapısındaki streptokinazın molekül ağırlığı 45-47 bin Dalton'dur ve tek zincirden oluşmuştur. Doku tipi plazminojen aktivatörü ve ürokinazın aksine sistein artıkları yerine karbonhidrat içerir²⁰. Streptokinaz, tripsin benzeri enzimlerin özelliklerini göstermez, proteinlerdeki peptid bağları üzerine etkisi yoktur. Ayrıca, esteraz ve amidaz aktivitelerini de içermez. Bu nedenle streptokinaz tek başına bir enzim olarak değerlendirilmemelidir⁶⁵.

Streptokinazın plazminojen aktivasyon mekanizması şu basamakları içerir¹²¹:

(1) Plazminojen + SK ----- SK-Plazminojen kompleksi

(2) Plazminojen + SK-Plazminojen ----- Plazmin

(3) SK-Plazminojen + SK-Plazminojen ----- SK-Plazmin

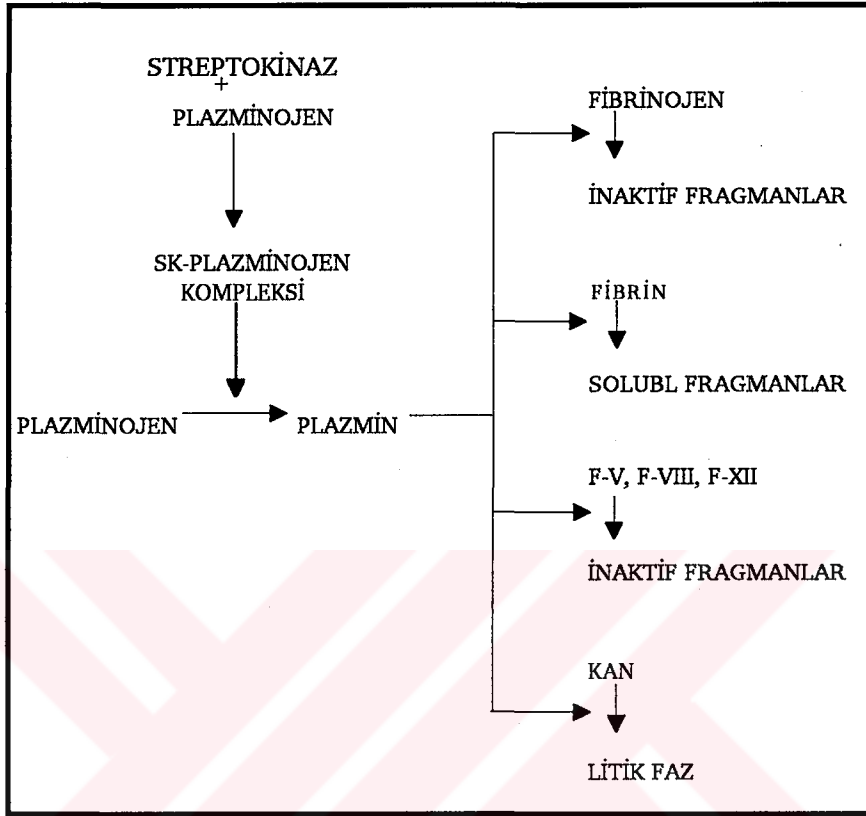
Birinci basamakta streptokinaz plazminojen ile reaksiyona girerek ekimolar bir kompleks oluşturur. Bunun sonucunda,

kompleksin plazminojen kısmı aktif hale gelir. İkinci basamakta, aktive olan enzim plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlar. Ayrıca, SK-Plazminojen kompleksi yeni oluşan aktif enzim tarafından SK-plazmin kompleksine de dönüştürülebilir (üçüncü basamak) ¹³⁶. SK-Plazminojen kompleksinin plazminojen aktivasyon gücü SK-Plazmin kompleksine oranla 2-3 kat daha fazladır ^{92,120}. SK-Plazminojen kompleksindeki proteolitik klivajlar sonucunda SK-Plazmin kompleksi meydana gelir. Bu kompleks ayrıca streptokinazın direkt olarak plazmin ile birleşmesi sonucunda da oluşabilir ^{27,144}. SK-Plazmin kompleksinin enzimatik özellikleri plazmininki ile aynıdır, çünkü bu komplekste de fonksiyonel kısım plazmin üzerindeki aktif bölgedir. Fakat, kompleksin katalizör aktivitesi tek başına plazmininkinden iki kat daha fazladır ¹²¹.

Streptokinazın aktivitesi fibrin, fibrinojen ve bazı fibrin degradasyon ürünleri tarafından artırılır ^{26,29,137}. Fibrinin stimülatör etkisi fibrinojene oranla daha fazladır. Fibrinojenin SK-Plazminojen kompleksi üzerindeki diğer bir etkisi de klor iyonlarının bu komplekse olan inhibitör etkisini ortadan kaldırmaktır ³⁰.

İn-vivo pıhtı erime prosesinde streptokinaz pıhtıya adsorbe olmuş plazminojeni aktive ederek fonksiyon gösterir (Tablo-IV).

Tablo-IV: Streptokinaz'ın Trombolitik Etkisi.



Ayrıca streptokinaz dolaşımdaki plazminojen ile de birleşerek SK-Plazmin kompleksleri oluşturur. Plazminin potent bir inhibitörü olan α_2 -antiplazmin SK-plazmin kompleksi üzerine etkili değildir¹⁴⁴. Bu sebeple, streptokinaz ile birleşmiş plazmin veya plazminojen dolaşımda hiçbir degradasyona uğramadan pıhtı olan bölgeye ulaşır²⁷.

Streptokinaz non-selektif olarak damar sistemindeki bütün pıhtıların eritilmesinde mediatör rol oynadığından, kanama riski olan bazı klinik durumlarda kontrendikasyon yaratabilmektedir⁴² (Tablo-V).

Tablo-V: Trombolitik Tedavi Kontrendikasyonları.

KESİN KONTRENDİKASYONLAR

- * Aktif kanama
- * Son iki ay içinde geçirilmiş serebrovasküler atak veya aktif intraserebral proses.

RÖLATİF MAJOR KONTRENDİKASYONLAR

- * Son 10 gün içinde geçirilmiş major operasyon veya organ biyopsileri.
- * Aktif malignancy
- * Hematolojik hastalıklar
- * Yakın zamanda geçirilmiş şiddetli travma veya kardiyopulmoner resusitasyonlar.
- * Şiddetli hipertansiyon (Sistolik > 200 mmHg veya diastolik > 110 mmHg)

MİNOR KONTRENDİKASYONLAR

- * Kronik veya akut böbrek yetmezliği
- * Endokardit
- * Gebelik veya erken postpartum dönemi
- * 75 yaş üzerinde olanlar
- * Diyabetik hemorajik retinopati
- * Kronik terapötik antikoagülasyon
- * İnflamatuvar barsak hastalıkları
- * Deri ülserasyonları
- * Kronik karaciğer hastalıkları

GEREÇ - YÖNTEM

Deneysel çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'nın olanakları ile gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanları, T.C. Sağlık Bakanlığı Hıfzıssıha Enstitüsü'nden temin edilmiştir. Araştırmada 300-450 gr. ağırlığında, erişkin, erkek, Sprague-Dawley cinsi ratlar kullanılmıştır. Çalışma süresince ratlar, kemirici memeliler grubundan olmaları gözönünde bulundurularak, birbirlerinin sütür hatlarına zarar vermemeleri amacıyla ayrı kafeslerde tutulmuşlardır.

Toplam sayısı 40 olan denekler random olarak seçilip eşit sayıda rat içeren dört gruba ayrılarak çalışmaya dahil edilmişlerdir (Tablo-VI).

Tablo-VI: Deney Grupları.

GRUP	DENEK SAYISI	ENDOTELYAL TRAVMA YÖNTEMİ	STREPTOKİNAZ İNFÜZYONU
A	10	Kimyasal	+
B	10	Kimyasal	-
C	10	Mekanik	+
D	10	Mekanik	-

Bu çalışmada; yaklaşım kolaylığı ve çapının mikrovasküler ölçülere uygun olması (0.8-1.2 mm) gibi nedenlerle carotis communis arteri tercih edilmiştir. Araştırmaya başlamadan önce, bölgesel anatomiye adaptasyon, intimal harabiyet yaratmada uygun yöntemlerin ve uygulanacak streptokinaz dozunun tespit edilmesi amacıyla 10 adet rat üzerinde pilot çalışma yapılmıştır.

Araştırmada kullanılan cerrahi gereçler ve sarf malzemeleri:

1- Temel cerrahi gereçler (bistüri, penset, pens, portegü, vb.)

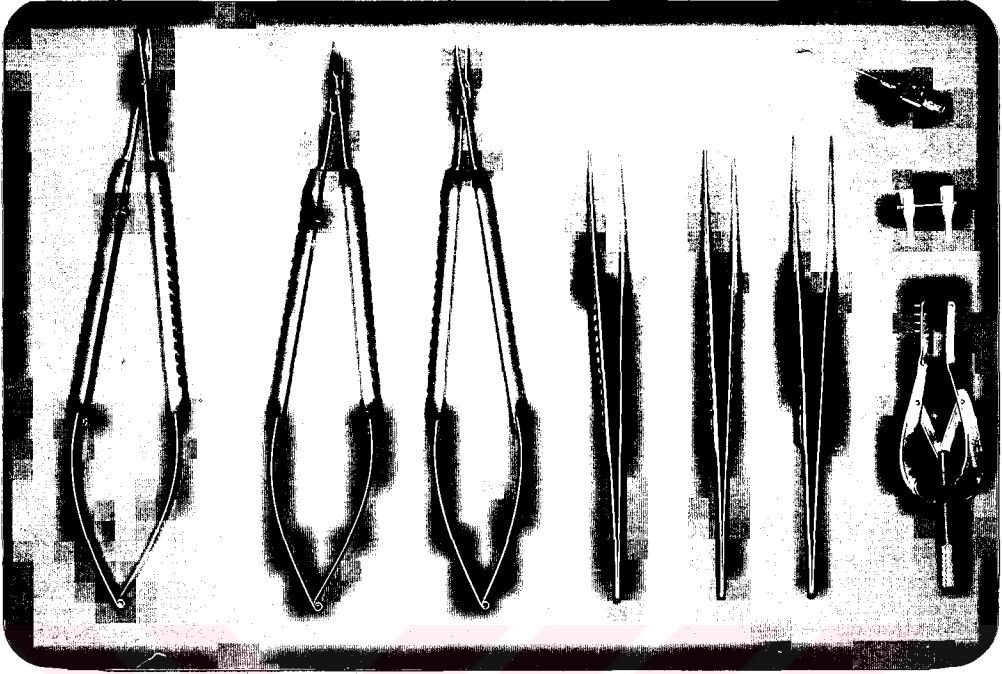
2- Mikrovasküler cerrahi gereçleri (Şekil-1)

- a) Portegü
- b) Kuyumcu pensetleri
- c) Eğri ve düz uçlu makaslar;
- d) Otomatik mikroekartör,
- e) Mikrovasküler damar aproksimatörü,
- f) No:30 damar irrigatörü,
- g) Mikrovasküler tampon,
- h) Mikrovasküler background materyeli.

3- Weck tipi operasyon mikroskobu (Şekil-2),

4- Bipolar koter,

5- Ahşap operasyon platformu,



Şekil-1: Mikrovasküler cerrahide kullanılan aletler.

6- Canon EOS-630 fotoğraf makinesi,

7- Renkli diapositif ve negatif film,

8- Streptokinaz¹,

9- Ether-HCl,

10- Absolu alkol,

11- Pentobarbital²,

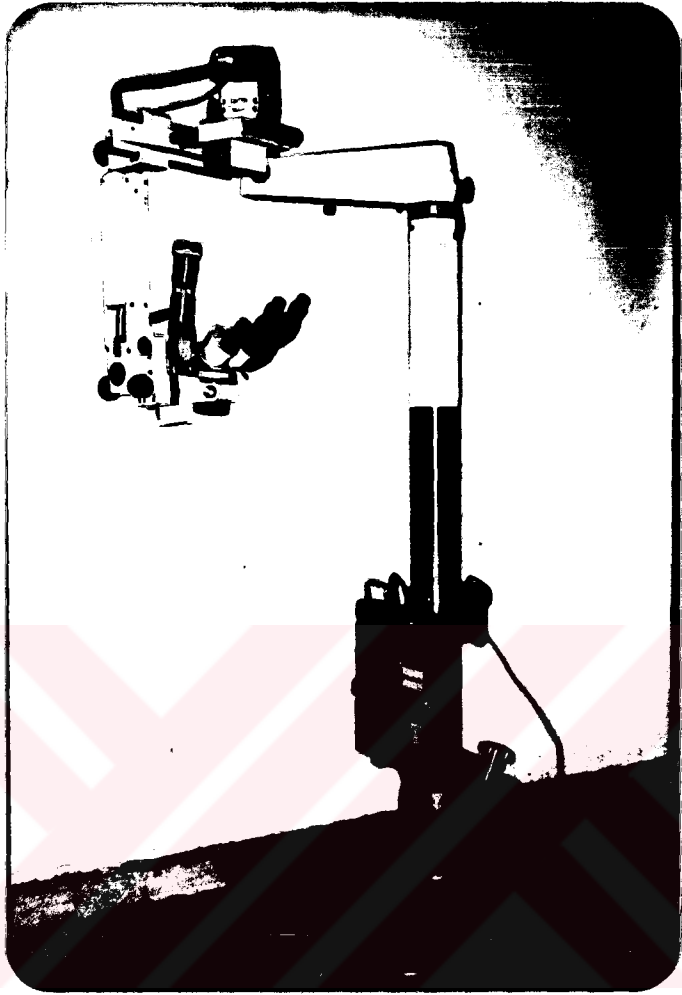
12- Epilatuar krem,

13- 10/0 ve 4/0 monoflaman polyamide sütün materyeli³.

¹ Streptase flakon (750.000 IU, Hoechst)

² Pentothal ampul (0.5 g., Abbott)

³ Ethilon (Ethicon Ltd. U.K.)



Şekil-2: Operasyon mikroskobu.

YÖNTEM

Opere edilecek rat cam fanus içine konulup eter ile anestezi indüksiyonu sağlandı (Şekil-3).



Şekil-3: Cam fanus içinde eter ile anestezi indüksiyonu

Supin pozisyonda operasyon platformuna fikse edilen deneğe intraperitoneal olarak 40-60 mg/kg pentobarbital injekte edildi (Şekil-4). Emniyet açısından anestezi minimal dozda pentobarbital ile sağlandığından, gerektiğinde dozu artırabilmek amacı ile kelebek set intraperitoneal bölgede sabitleştirildi. Daha sonra, boyun ön kısmındaki kıllara epilatuvar krem uygulanarak operasyon sahası temizlendi (Şekil-5).

Submental bölge ile suprasternal çentik arasında longitudinal cilt insizyonu yapıldı (Şekil-6).



Şekil-4: Pentobarbital ile anestezi.



Şekil-5: Operasyon sahası.

Cilt insizyonundan sonra operasyona cerrahi mikroskop altında devam edildi. Carotis communis arterinin kolay ekspoze edilmesini sağlamak amacı ile arteri çaprazlayan sternokleidomastoid adale kesilerek bütün dokular otomatik mikroekartör ile kenara çekildi (Şekil-7). Arter, çevre dokulardan ve birlikte seyreden n.vagus'dan serbestleştirildikten sonra cilt ve ciltaltı dokularının ekartasyonunu kolaylaştırmak amacı ile ekartasyon sütürleri konuldu ve arterin arka kısmına background materyeli yerleştirildi (Şekil-8).

Carotis communis arterinin ekspoze edilen bölgesine kapanma basıncı 40 gr/cm² olan mikrovasküler aproksimatör klemp uygulandı



Şekil-6: Cilt insizyonu.

mikrovasküler makas ile arter eksenine dik olarak kesildi (Şekil-10). Kesilen damar uçları serum fizyolojik ile irriye edildikten sonra adventisektomi uygulandı (Şekil-11). Bu evreye kadar olan aşamalar bütün deney grupları (Grup A,B,C,D) için aynı idi. A ve B grubunu oluşturan deneklerde kimyasal (n=20) intimal harabiyet yaratmak



Şekil-7: Dokuların ekarte edilmesi ve carotis communis arterinin ekspozisyonu.

amacıyla damarın kraniyal ve kaudal uçları absolu alkol ile irrigedildi (Şekil-12).

Grup C ve D'yi oluşturan deneklerde ise arterin kesilen kısmının 5 mm. kraniyaline mekanik intimal harabiyet yaratmak üzere, bütün kilitleri kapalı pozisyonda, bir dakika süre ile hemostatik pens uygulandı (Şekil-13).



Şekil-8: Background materyeli üzerinde carotis communis arteri.

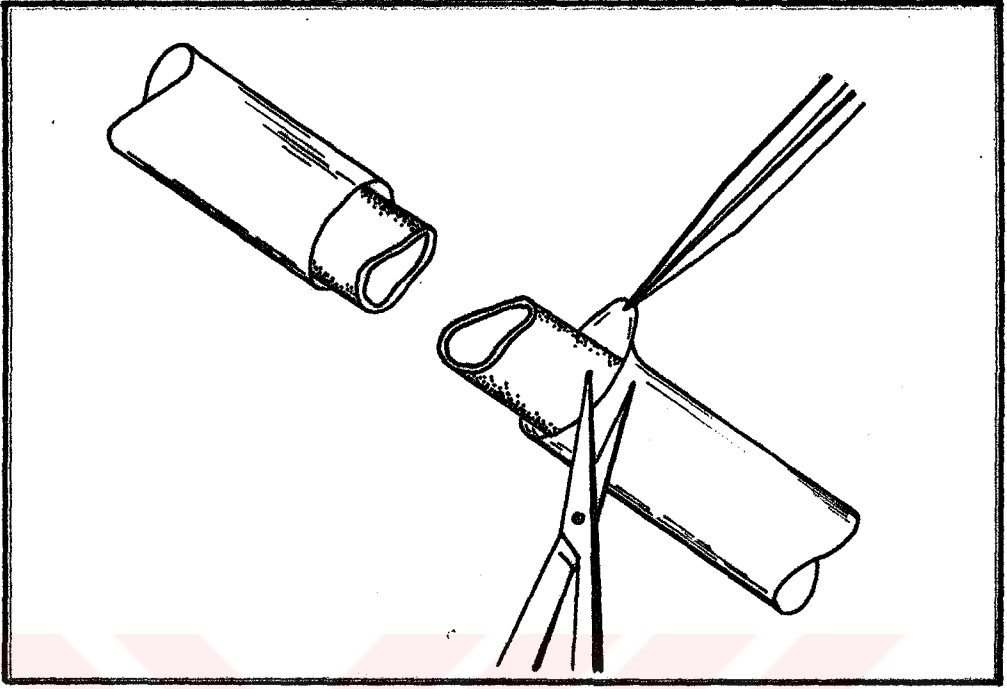
Bu işlemleri takiben, tüm deney gruplarında aynı şekilde mikroanastomoz yapıldı. Anastomozların hepsi 10/0 naylon suture materyeli kullanılarak ve toplam 8 suture konulmak suretiyle gerçekleştirildi (Şekil-14). Anastomozu takiben, A ve C grubu deneklerde (n=20) sol internal juguler ven aynı insizyondan ekspozite edildi. Juguler vene no:25 silikon kateter uygulandı (Şekil-15).



Şekil-9: Mikrovasküler aproksimatör klemp uygulanması.



Şekil-10: Carotis communis arterinin kesilmesi.



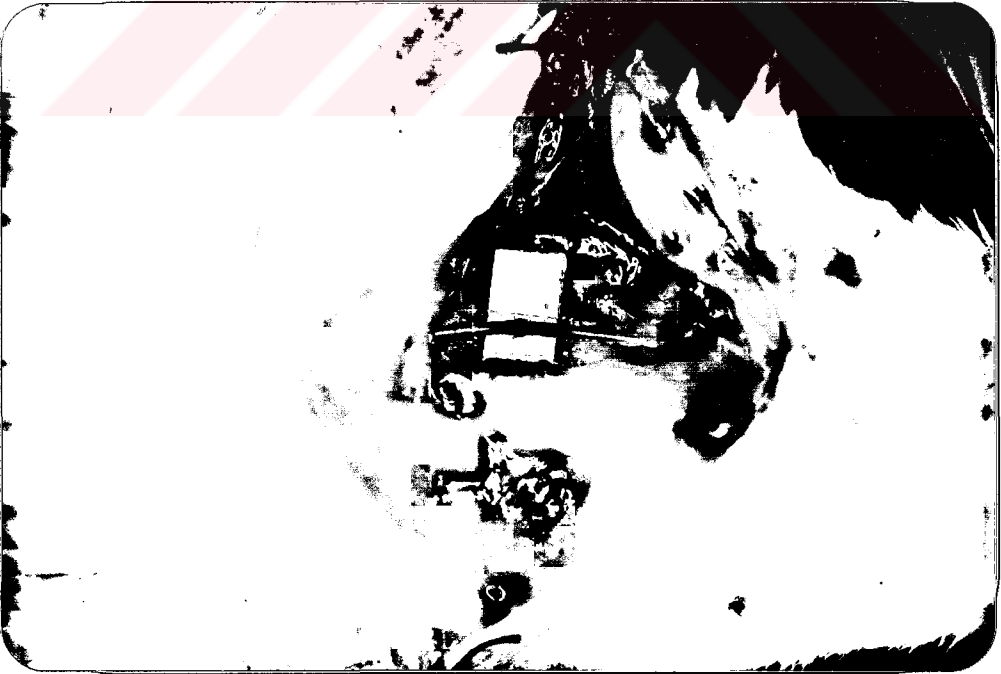
Şekil-11: Adventisektomi tekniği.



Şekil-12: Damarın absolu alkol ile irrigasyonu.



Şekil-13: Hemostatik pens ile endotel harabiyeti yaratılması.



Şekil-14: Carotis communis arterinin suture edilmiş hali.



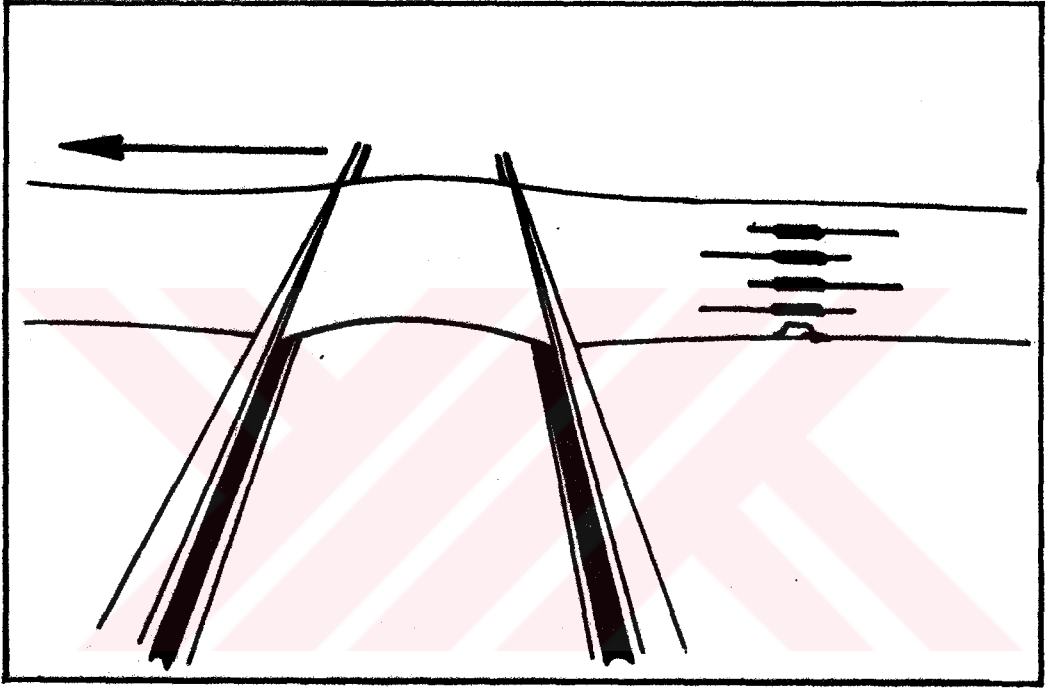
Şekil-15: Juguler vene silikon kateter uygulanması.

Kateterden 750.000 IU streptokinaz, 100.000 IU/ml konsantrasyonunda hazırlanan solüsyon içinde, 15 dakikada infüze edildi ve takiben 4/0 naylon sûtür materyeli ile cilt kapatıldı.

Bütün gruplardaki ratlar postoperatif 48. saatte reopere edilerek carotis communis arteri anastomoz geçirgenliği açısından değerlendirildi. Bu değerlendirme "milking test" aracılığı ile yapıldı ¹⁴⁵ (Şekil-16).

Elde edilen sonuçların değerlendirmeleri IBM uyumlu bilgisayarda EPI-Info programı (Version 5, USD, Stone Mountain, GA)

kullanılarak gerçekleştirildi. Tabloların istatistiksel analizlerinde %95 güvenirlik sınırları seçilerek Yates Corrected, Mantel-Haenszel ve Fischer's Exact testleri uygulandı.



şekil-16: Milking test.

BULGULAR

Postoperatif 48. saat dolduğunda yapılan değerlendirmede hiç kan akımı olmayan veya test sonucunda çok zayıf arteriyel dolun gösteren olgular "tromboze" olarak kabul edilmişlerdir.

A-Grubu'nu oluşturan deneklerin değerlendirilmesinde dört rat'ın carotis communis arterindeki perianastomotik bölgede tromboz olduğu tespit edilmiştir. B-Grubu'nda ise, toplam 10 deneğin 9 tanesinde tromboz nedeniyle "milking test" negatif sonuç vermiştir (Tablo-VII). Grup A ve B'nin sahip oldukları vasküler tromboz oranlarının % 95 güvenirlilik sınırında Fischer's Exact test ile istatistiksel analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucunda, "one-tailed p değeri" 0.029 olarak tespit edildiğinden, aradaki farklılık streptokinaz kullanılan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo-VII: Kimyasal yöntemle intimal harabiyet yaratılan deneklerde streptokinaz (SK) uygulaması ile tromboz gelişimi arasındaki ilişki. (p < 0.05)

	TROMBOZE ANASTOMOZ SAYISI	PATENT ANASTOMOZ SAYISI
SK İNFÜZYONU (+)	4	6
SK İNFÜZYONU (-)	9	1

Mekanik yöntemle intimal hasar yaratılan deneklerin (Grup C ve D) anastomoz geçirgenliği açısından değerlendirilmeleri de aynı yöntemle yapılmıştır. Bu gözlemler sonucunda, C-Grubu'nda bulunan 10 deneğin üçünde ve D-Grubu'ndaki 10 deneğin sekizinde tromboz nedeniyle anastomoz geçirgenliğinin olmadığı tespit edilmiştir (Tablo-VIII). Bu deneklerden elde edilen bulguların Fisher's Exact test ile yapılan istatistiksel analizlerinde "one-tailed p değeri" 0.035 olarak hesaplanmış ve bu sonuca göre aradaki farkın streptokinaz infüzyonu yapılan grup lehine anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo-VIII: Mekanik yöntemle intimal harabiyet yaratılan deneklerde streptokinaz (SK) uygulaması ile tromboz gelişimi arasındaki ilişki. (p < 0.05)

	TROMBOZE ANASTOMOZ SAYISI	PATENT ANASTOMOZ SAYISI
SK İNFÜZYONU (+)	3	7
SK İNFÜZYONU (-)	8	2

Damarlarda intimal harabiyet yaratmak için uygulanan travma yöntemi (kimyasal veya mekanik) gözönünde bulundurulmaksızın yapılan değerlendirmede; streptokinaz infüzyonu yapılan deneklerde (Grup A+C), 48 saatlik sürenin sonucunda 20 arterden 13'ünde

anastomoz geçirgenliğinin olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, streptokinaz verilmeyen gruplarda (Grup B+D) bu sayı yalnızca üçtür (Tablo-IX). Elde edilen toplam değerlerin Mantel-Haenszel ($p=0.0014$) ve Yates corrected ($p=0.0036$) testleri ile istatistiksel analizleri yapılmıştır. Bu testler sonucunda da streptokinaz kullanımına bağlı olarak gelişen farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur.

Tablo-IX: İntimal harabiyet (kimyasal + mekanik) yaratılan deneklerde streptokinaz (SK) uygulaması ile tromboz gelişimi arasındaki ilişki. ($p < 0.05$)

	TROMBOZE ANASTOMOZ SAYISI	PATENT ANASTOMOZ SAYISI
SK İNFÜZYONU (+)	7	13
SK İNFÜZYONU (-)	3	17

TARTIŞMA

Mikrovasküler cerrahi tekniklerinin kullanıldığı en basit eksperimental çalışmalardan en komplike serbest doku aktarımları ve replantasyonlara kadar, uygulama alanlarının hemen her basamağında anastomoz geçirgenlik oranını artırabilmek amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlara başvurulmuştur. Halen geçerliliğini koruyan, konunun belki de araştırmaya en açık kısmını oluşturan ve çok geniş kullanım alanı bulan farmakoterapi doğal olarak uygulayıcı gruplar arasında geniş çaplı değişkenliklerin, karşıt fikirlerin ve tartışmaların oluşmasına yol açmıştır. Zamanla görüş farklılıkları artarak, mikrovasküler cerrahi girişimlerini takiben postoperatif dönemde birden çok farmakolojik ajanın kombine kullanımını önerenler olduğu gibi, hiçbir ajanın gerekli olmadığını, başarının yalnızca doğru cerrahi teknikle ilişkili olduğunu savunan gruplar da oluşmuştur^{8,25,37,88}.

Mikrovasküler anastomozlarda tromboz riskini azaltmak amacıyla kullanılan ve henüz internasyonel bir protokole sahip olmayan bu geniş uygulama yelpazesinde, biz de son yıllarda ilgi çeken ve umut bağlanan antitrombotik ajanlardan streptokinazın

etkinliği konusunda bir fikir elde edebilmek amacı ile deneysel çalışmamızı gerçekleştirdik.

Mikrovasküler teknikler güvenilir ve sofistike bir hal almaya başladıkça, bu yöntemle ilgili bazı fizyolojik problemler daha çok ilgi uyandırmaya başlamıştır.

Mikrocerrahinin gençlik evreleri denilebilecek ilk dönemlerde, anastomozlardaki problemlerin daha çok vasküler spazmlar sonucunda geliştiği düşünölmüştür. Bu amaçla, topikal vazodilatasyon sağlayabilen ajanlar kullanılmıştır. Buncke (1963) ve Ketchum (1978) klorpromazin, Acland (1972) ise magnezyum sülfat ile deneysel ve klinik çalışmalar yapmışlar ve bu uygulamaların anastomozlardaki başarı oranını artırdığını belirtmişlerdir ^{2,23}.

Cerrahinin hızlı ilerleyen bu dalı üzerindeki yetenek ve bilgiler geliştikçe, araştırmacıların ilgi alanları da buna paralellik göstermiş ve tromboza yol açan faktör olarak bu kez de dikkatler trombositler üzerine yoğunlaşmıştır ². Önceleri, dolaşımı bozulan aksiyel paternli fleplerin tedavisinde kullanılan isoxuprine gibi ajanlar serbest doku aktarımlarında da destekleyici bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır ^{48,49}.

Anastomozları takiben, distal kesimde meydana gelen rölatif iskemi nedeniyle oluşan intravasküler agregasyon, damardaki sıvı içeriğin dışarı sızması ve demin bu iskemiye bir kısır döngü haline dnştrdğnn anlaşılması üzerine bu yönde önlemler alınmaya bařlanmıřtır⁹⁴. İskemi nedeniyle gelişen metabolik değişiklikleri geri döndürebilmek amacı ile Colen ve arkadaşları (1977) yaptıkları deneysel araştırmadan elde ettikleri sonuçlara dayanarak, replante edilen rat bacaklarındaki postoperatif ödeme yönelik steroid kullanımının etkili olduğunu bildirmiřlerdir³⁴. Bu araştırmadan beş yıl sonra Im ve arkadaşları (1984,1985) yaptıkları iki ayrı deneysel çalışmada; ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol'n ve doku harabiyetine yol açan süperoksit radikallerini detoksifiye eden superoksit dismutaz'ın iskemik fleplerdeki koruyucu önemine dikkati ekmişlerdir^{63,64}. Hemen hemen eşzamanlı olarak farklı mikrocerrahlar tarafından değişik terapötik ajanların kullanılması, teknik ve klinik gelişimler kadar, karşılaşılan problemlerin de büyük lde farklılıklar gösterdiğine işaret etmektedir.

Mikrocerrahinin son yıllardaki hızlı gelişimi ve bu konudaki deneyimlerin artması ile çeşitli fizyolojik problemler ve farmakolojik ajanlar önemlerini yitirmiştir. Fakat, günümüzde de halen sorun

olmaya devam eden bir çok spesifik komplikasyon vardır ve bütün çabalar bunlara, yani vazospazm, tromboz ve doku iskemisine yönelmiştir.

Uzun süreli damar spazmları, mikrovasküler cerrahide yıllardır süregelen önemli problemlerden biri olarak sebat etmektedir. Vazospazm oluşum mekanizması multifaktoriyeldir. Damarlardaki düz adalelerin kontraksiyonu, lokal noradrenalin mekanizması, nörojenik-hormonal prosesler ve prostaglandinler vazospazmdan sorumlu faktörlerdendir ^{12,72,83,113,129}. Bu komplikasyonu önlemek amacı ile yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda magnezyum sülfat, lidokain bupivakain, papaverin ve klorpromazin gibi ajanların lokal olarak uygulanmasının vazospazmı kısmen de olsa engelleyebildiği ortaya çıkarılmıştır ^{15,33,79,113,135}. Ayrıca, Matsuda ve arkadaşları (1982) ile Neimkin ve arkadaşları (1984), aksiller artere yerleştirilen teflon kateterden peroperatuar ve erken postoperatif dönemde lidokain uygulanmasının üst ekstremitedeki replantasyonlarda vazospazmı önemli ölçüde engellediğini göstermişlerdir ^{93,99}. Davies (1976) ise guanetidini ile sağlanan sempatik blokajın replantasyon cerrahisindeki yararı üzerinde durmuştur ³⁸. Bu amaçla yapılan kontinü aksiller bloklarda bupivakain ve lidokain kullanılmıştır ¹¹⁰. Lidokain'in

anastomoz bölgesindeki kan volümünün korunmasında ve küçük damarlarda vazospazmı önleme konusundaki yararları eksperimental olarak da gösterilmiştir¹²³. Bütün bunlara ek olarak, sistemik timoksamin gibi adrenerjik ajanlar ve sodyum nitroprusid gibi potent vazodilatörler de kullanılmıştır^{8,11,123}. Yine bu amaçla yapılan bazı deneysel çalışmalarda; prostaglandinler, sempatolitikler, kalsiyum kanal blokörleri gibi bir çok değişik farmakolojik ajan uygulanmış fakat özellikle kullanılmalarının gerekliliğine işaret eden pozitif sonuçlar alınamamıştır^{1,96,101,127,142}. Eddy ve arkadaşları (1986) tarafından yapılan ve konuya değişik bir bakış açısı getiren araştırmada, mikrovasküler anastomozda kullanılan sütür materyeli bir prostaglandin derivativesi olan prostasiklin analogu ile kaplanmış ve bu materyel kullanılarak yapılan anastomozlarda geçirgenlik oranının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak pozitif yönde belirgin bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir⁴¹.

Acland, 1972 yılında yayınladığı makalesinde, mikrovasküler onarımlarda anastomoz bölgesinde, erken dönemde gelişen pıhtı oluşumundan trombositlerin sorumlu olduğunu belirtmiştir². Daha sonra yapılan klinik ve deneysel çalışmalar da bu yaklaşımı desteklemiştir^{28,87}. Ketchum (1978), aynı konuyu ele alan

çalışmasında, tromboz riskinin azaltılması amacıyla; dekstran⁷⁰ ile kan akımının artırılıp viskozitenin düşürülmesini, aspirin ile trombosit fonksiyonlarının inhibisyonunu, düşük doz heparin kullanılmasını ve klorpromazin gibi ilaçlarla anksiyete ve vazospazmın azaltılmasını önermiştir⁷⁷. Takibeden yıllarda, trombosit fonksiyonlarını etkileyen aspirin, dekstran ve dipridamol gibi ajanlar mikrocerrahide geniş uygulama alanı bulmuştur^{14,25,33,54,81,108,138,139,143}.

Aspirinin etkisi, trombositler tarafından sentezlenen, potent bir vazokonstriktör ve trombosit agreganı olan tromboksan A₂'nin blokajı sonucunda meydana gelir. Ayrıca, endotel harabiyeti sonucunda kan ile temasa geçen kollagenin trombosit agregasyonu üzerindeki stimüle edici etkisinin de aspirin tarafından inhibe edildiği bir antitrombotik etkisi yoktur, yalnızca vazodilatasyon yoluyla aspirinin etkisini potansiyelize etmektedir⁶³.

Kan akım karakteristiklerindeki değişiklikler ve kan viskozitesindeki artış da araştırmacıların dikkatini çekmiştir⁷⁷. Viskoziteyi azaltabilmek amacı ile, genellikle düşük molekül ağırlıklı dekstran (40.000 Dalton) kullanılmıştır¹⁰⁸. İntravenöz yoldan düşük molekül ağırlıklı dekstran verilmesi ile trombosit fonksiyonları ve fibrin polimerizasyonunda da azalma olduğu, bunun sonucunda

kanama zamanının arttığı gösterilmiştir. Wieslander ve arkadaşları (1968)'nin yaptıkları bir çalışmada dekstranın anastomoz hattındaki pıhtı formasyonunu belirgin ölçüde engellediği tespit edilmiştir¹⁴³. Yaygın olarak kullanılan dekstrandın başka, Awwad ve arkadaşları (1983) tarafından yapılan bir deneysel çalışmada gerçekte bir fibrinolitik olan ankrod'un da viskoziteyi azaltmada etkili olduğu saptanmıştır¹⁰.

Aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerini nötralize eden, trombosit adezyonunu azaltan heparin de travmatik amputatların replantasyonunda sistemik antikoagülan olarak kullanılmıştır^{6,14,44,45,108}. Heparin'in antikoagülan etkisi, indirekt olarak pıhtılaşma faktörlerinden F-Xa ve trombin'i inhibe etmesi sonucunda meydana gelmektedir. Yüksek doza ulaşıldığında, heparin'in trombosit agregasyonunu ve fibrinojen'in fibrin'e dönüşümünü engelleyici etkileri de ortaya çıkmaktadır¹²⁴. Heparin'in ayrıca, doku plazminojen aktivatörü ile de sinerjistik bir etkiye sahip olduğunu düşündürülen bulgular vardır⁵⁵. Özellikle, revizyon yapılan anastomozlarda sistemik heparin kullanımı bir çok merkezde rutin hale gelmiştir^{14,81}. Mikrovasküler cerrahide uygulanan ilaç tedavilerindeki zıt görüşler heparin tedavisinde de kendisini

göstermiştir. Bir çok görüşün aksine, Salzman (1965) arteriyel onarımlarda heparin verilmesinin trombosit adezivitesi ve agregasyonu üzerine hiç bir faydası olmadığını, bu yüzden de oluşması muhtemel trombüs üzerinde de etkisiz kalacağını bildirmiştir¹²⁵.

Heparin'in mikrovasküler cerrahide sistemik kullanım amacı, daha çok anastomoz sırasındaki rölatif staza bağlı pedikülde ve distal mikrosirkülatuar sistemde gelişebilecek pıhtıların önlenmesidir⁴⁷. Bu amaçla fibrinolitik ajanlar da bazı sporadik olgularda kullanılmıştır^{107,112,116,128,138}. Fakat bunlar daha çok prognozun iyi olmadığı anaşılan veya halihazırda tromboz gelişmiş olgularda, fibrinolitiklerin klasik kullanım şemasına uygun tedavilerdir. Biz ise çalışmamızda streptokinazın sistemik kullanımı ile; oluşmuş trombüslerin yanısıra gelişmesi muhtemel trombozlar üzerinde de etkili olabileceği düşüncesiyle planımızı oluşturduk. Aldığımız sonuçlar da bu hipotezi destekler yönde idi. Fibrinolitik bir ajan olan streptokinazın mikrovasküler girişimlerdeki kullanılabilirliğini destekleyen diğer bir yön de serbest doku aktarımları sırasında, aktarılan doku ve özellikle travmatik amputatların mikrosirkülatuar sisteminde geliştiği kabul edilen mikrotrombüslerin eritilmesi üzerine

olan etkisidir. Ayrıca, streptokinaz'ın profilaktik amaçlı da kullanılabilceği üzerine olan düşüncemizi kuvvetlendiren ve trombogenezi önlemede yardımcı bir faktör olabilecek ikincil fonksiyonu da plazma viskozitesini azaltıcı etkisidir⁹⁷. Çalışmamız sırasında bu etkiye yönelik özel bir değerlendirme yapılmamış olmasına karşın, streptokinaz'ın bu niteliğinin de mikrovasküler cerrahideki kullanımını açısından önemli olabileceği ve araştırmaya değeri olduğu kanısındayız.

Travmaya maruz kalmış veya çok sayıda mikrovasküler revizyon yapılmış dokulardaki cerrahi deneyimler arttıkça, uzamış iskemi periyodu nedeniyle bir komplikasyon olarak gelişen "no-reflow fenomeni" tanımlanmıştır⁹⁴. Bu fenomen; iskemik doku harabiyeti, intrasellüler ödem, kapiller obstrüksiyon ve konstriksiyon, mikrotromboz, asidoz, fibrinolitik aktivitenin bozulması ve intrasellüler biyokimyasal dengesizlikler gibi birbirine sebep ve sonuç teşkil edebilecek faktörler nedeniyle meydana gelmektedir^{75,76,91,147}. Fernandez ve arkadaşları (1983) ratlarda yaptıkları çalışmalarda, mikrovasküler anastomozu takiben arter ve venleri klempe ederek staz yaratmış ve deneysel olarak "no-reflow fenomeni" oluşturmuşlardır. Bu deneklere sistemik heparin tedavisinin yararına

değınmişlerdir⁴⁷. Hergrueter ve arkadaşları (1985) ise aynı amaçla doku tipi plazminojen aktivatörlerini kullanmışlardır⁶¹. Jurell ve arkadaşları (1981) yaptıkları iki ayrı deneysel çalışmada, flepte iskemiye takiben ilk 12 saat içinde cAMP (siklik adenozin monofosfat), 12-18. saatler arasında da ATP'de (adenozin trifosfat) hızlı bir düşüşün olduğunu ve iskeminin devam etmesi halinde flepteki adrenerjik sinirlerin irreverzibl olarak harabolacağını ve "no-reflow fenomeni"nin gelişeceğini göstermişlerdir^{70,71}. Ayrıca, prostaglandinler ve topikal nitrogliserin uygulamalarının da fleplerdeki "kritik sıcak iskemi" süresinin uzatılmasında yararlı olduğunu ortaya çıkaran çalışmalar yapılmıştır^{22,122}.

Mikrovasküler cerrahi alanında halen ivmesi artarak devam eden hızlı gelişmeden dolayı henüz standard hale gelmiş bir tromboz profilaksi yöntemi yoktur. Bu konu ile uğraşan merkezler birbirlerinden bağımsız ve gelişmelere paralel olarak sürekli değişen protokoller oluşturmaktadırlar. Mikrovasküler anastomozlardaki tromboz profilaksisi amacıyla yapılan deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar günümüzde genellikle "öneri" düzeyinde kalmakta ve ileri dönemlerde yapılacak çalışmalar tarafından desteklenmeyi beklemektedir.

Mikrovasküler cerrahlar tarafından daha konservatif bir bakış açısı ile değerlendirilen fibrinolitik ajanlar, kardiyoloji klinikleri gibi bazı tıp dalları tarafından çok sık kullanılmakta ve sağlanan yararlar kıyaslandığında komplikasyonların önemli bir oran oluşturmadığı belirtilmektedir^{7,13,21,35,46,52,73,111,130,132}.

Deneysel çalışmamız, bu konuda henüz sonuca tam bağlanmamış bir çok yaklaşıma bir yenisini daha eklemektedir. Tabii ki, bu çalışmadan elde ettiğimiz pozitif sonuçlar, bütün deneysel araştırmalarda olduğu gibi yeni çalışmalar ve klinik uygulamalarla desteklenme gereksinimindedir.

Araştırmamızın eleştiriye açık yönleri denek sayısının azlığı ve teknik olanaksızlıklar nedeniyle anastomoz geçirgenliğinin "milking test" dışında daha sayısal sonuçlar verebilen objektif yöntemlerle (laser doppler flowmeter, pletysmography, vb.) değerlendirilememiş olmasıdır. Fakat, elde ettiğimiz belirgin istatistiksel fark, bu dezavantajları önemli ölçüde ortadan kaldırmaktadır.

Sürdürdüğümüz diğer araştırmalarla farklı kullanım şekillerini değerlendirmeye çalıştığımız "fibrinolitik ajanların mikrovasküler anastomozlardaki trombozu önleyici etkisi"nin klinik uygulamalar açısından cesaret verici olduğu inancındayız. Konu ile ilgili

araştırcıların dikkatlerini yeni bir yöne çekebilmek ve daha geçerli bir yöntem oluşturmak umuduyla yaptığımız bu çalışmadan en önemli beklentimiz; yeni araştırmalara ve daha geniş kapsamlı tartışmalara zemin hazırlamaktır.



Ö Z E T

Cerrahi bilimlerin giderek daha fazla dalında ve daha sıklıkla uygulanan mikrovasküler girişimlerde halen önemini koruyan komplikasyonların başında "intravasküler trombozlar" gelmektedir. Yaptığımız deneysel çalışmada, streptokinazın profilaktik kullanımdaki trombozu engelleyici etkisi araştırılmıştır.

Deneysel çalışmada kullanılan 40 adet ratın 20 tanesinin carotis communis arterinde kimyasal, 20 tanesinde ise mekanik yöntemlerle intimal harabiyet yaratılmış ve mikrovasküler teknik kullanılarak anastomozlar gerçekleştirilmiştir. Takiben her iki deney grubu yine kendi içinde ikiye ayrılarak deneklerin yarısına intravenöz olarak profilaktik streptokinaz verilmiş, geri kalanlarına ise hiç bir tedavi uygulanmamıştır. Kimyasal intimal harabiyet yaratılan deneklerde, kontrol grubunda gelişen tromboz oranı 9/10 iken, streptokinaz uygulanan 10 ratın dördünde tromboz meydana gelmiştir. Mekanik yöntemle intima harabiyeti oluşturulan grupta ise bu oranlar 8/10 ve 3/10 olarak saptanmıştır.

Yapılan istatistiksel analizlere dayanılarak, aradaki farklılıkların anlamlı olduğu tespit edilmiş ve streptokinazın profilaktik kullanımda, özellikle travmatik etyolojili mikrovasküler anastomozlarda gelişebilecek trombozların önlenmesinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

S U M M A R Y

Since microvascular operations are being more widely used in increasing number of surgical branches, "intravascular thrombosis" is still keeping its significance as one of the most important complications. In the experimental research, prophylactic effect of streptokinase in avoiding thrombosis was evaluated.

Intimal damage was created chemically in 20 of the 40 rats that utilized in the study and in 20 of them by mechanical means and anastomoses were done by using microvascular technique. Then, both of the experimental groups were divided into two subgroups and half of them were treated by intravenous streptokinase but nothing was done for the rest. Since the ratio of thrombosis of the control group in chemically traumatized rats was 9/10, four vessels were found to be thrombosed in four of 10 rats which streptokinase was administered. In the group that the intimal damage was created by mechanical means, these ratios were 8/10 and 3/10 consecutively.

By the helps of the statistically important results that were obtained at the end of the experimental research, it was concluded that streptokinase was affective in avoiding thromboses in microvascular anastomoses, especially in the ones which have traumatic etiologies.

KAYNAKÇA

- 1- AARTS,H.F.: Regional intravascular sympathetic blockade for better results in flap surgery. *Plast.Reconstr.Surg.* 66:690,1980.
- 2- ACLAND,R.D.: Prevention of thrombosis in microvascular surgery by the use of magnesium sulfate. *Br.J.Plast.Surg.* 25:292,1972.
- 3- ACLAND,R.D.: Thrombus formation in microvascular surgery: An experimental study of the effects of surgical trauma. *Surgery*, 73:766,1973.
- 4- ACLAND,R.D.: Factors that influence success in microvascular surgery. Ed. Serafin,D., Buncke,H.J.: *Microsurgical Composite Tissue Transplantation.* The C.V.Mosby Co., St.Louis,1979.
- 5- ADAMS,P.C., FUSTER,V., BADIMON,L.: Platelet / vessel wall interactions, rheologic factors and thrombogenic substrate in acute coronary syndromes: Preventive strategies. *Am.J.Cardiol.* 9G-16G,1987.
- 6- ALPERT,B.S., LINEAWEAVER,W., BUNCKE,H.J.: Surgical treatment of the totally avulsed scalp. Ed. Unger,W.P.: *Hair Transplantation.* Marcel Dekker,Inc., New York,1988.
- 7- ANDERSON,J.L., MARSHALL,H.W., BRAY,B.E.: A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N.Eng.J.Med.* 308:1312,1983.
- 8- APS,C., COX,R.G., MAYOU,B.J., SENGUPTA,P.: The role of anesthetic management in enhancing peripheral blood flow in patients undergoing free flap transfer. *Ann.Roy.Coll.Surg.Eng.* 2:27, 1980.
- 9- ARFORS,K.E., BERGQVIST,D.: Platelet aggregability and vessel contraction in microvascular hemostasis. *Microvasc. Res.* 9:22,1975.
- 10- AWWAD,A.M., WHITE, R.J., LOWE, G.D.O., FORBES,C.D.: The effect of blood viscosity on blood flow in the experimental saphenous model. *Br.J.Plast.Surg.* 36:383,1983.

- 11- BARISONI,O.M., VEALL,N.: Effect of tymoxamine on circulation in skin flaps and in denervated skin. *Lancet*, 1:400,1969.
- 12- BARTON,R.M., GILLILAND,M.D., MILLER,T.A., MELISSUNOS,E.G.: The effect of 16,16-dimethyl prostaglandin E2 on autogenous flap survival in the rat. *J.Surg.Res.* 37:602,1984.
- 13- BERNI,G.A., BANDYK,D.F., ZIERLER,R.E., THIELE,B.L., SSTRANDNESS,D.E.Jr.: Streptokinase treatment of acute arterial occlusion. *Ann.Surg.* 198:185,1983.
- 14- BIEMER,E.: Salvage operations for complications following replantation and free tissue transfer. *Int.Surg.* 66:37,1981.
- 15- BLAIR,W.E., GREENE,E.R., ELDRIDGE,M., CIPOLETTI,R.: Hemodynamics after microsurgical anastomosis. The effects of topical lidocaine. *J.Microsurg.* 2:157, 1981.
- 16- BLAIR,W.E., PEDEERSEN,D.R., JOOKS,K., GREEN,E.R., BONDI,D.: Microarteriorraphy: blood flow after wound healing. *Microsurgery*, 6:116,1985.
- 17- BLOMBACK,B., BLOMBACK,M.: The molecular structure of fibrinogen. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 202:77,1972.
- 18- BOOYSE,F.M., OSIKOWIEZ,G., QUANFOOT,A.J.: Effects of chronic oral consumption of nicotine on the rabbit aortic endothelium. *Am.J.Pathol.* 102:229,1981.
- 19- BRINSON,K., CHAKRABARTI,B.K.: Effect of nicotine on rabbit blood platelet aggregation. *Atherosclerosis*, 20:527,1974.
- 20- BROCKWAY,W.J., CASTELLINO,F.J.: On characterization of native streptokinase isolated from a human plasminogen activator complex. *Biochemistry*, 13:2063,1974.
- 21- BROOKSTEIN,J.J.: Selective fibrinolysis for peripheral arterial disease. *J.Cardiovasc.Med.* 9:361,1984.
- 22- BROSSEAU,D.A., CLARK,I.V.L., RUBIN,S.M.: Tolerance to warm ischemia after topical nitroglycerine and a prostaglandin E2 analog. *Surg.Forum*, 36:591,1985.

- 23- BUNCKE,H.J., BLACKFIELD,H.M.: The vasoplegic effects of chlorpromazine. *Plast.Reconstr.Surg.* 31:353,1963.
- 24- BUNCKE,H.J., BUNCKE,C.M., SCHULZ,W.B.: Experimental digital amputation and reimplantation. *Plast.Reconstr.Surg.* 36:62, 1965.
- 25- BUNCKE,H.J., ALPERT,B.S., JOHNSON-GIEBINK,R.: Digital replantation. *Surg.Clin.N.Am.* 61:382,1981.
- 26- CAMIOLO,S., MARKUS,G., EVERS,J.L., HOBICA,G.H.: Augmentation of streptokinase activator activity by fibrinogen or fibrin. *Thromb.Res.* 17:697,1980.
- 27- CEDERHOLM-WILLIAMS,S.A., DeCOCK,F., LIJNEN,H.R., COLLEN,D.: Kinetics of the reaction between streptokinase, plasmin and α 2-antiplasmin. *Eur.J.Biochem.* 100:125,1979.
- 28- CHANG,W.H.J., PETRY,J.: Platelets, prostaglandins, and patency in microvascular surgery. *J.Microsurg.* 2:27, 1980.
- 29- CHIBBER,B.A.K., MORRIS,J.B., CASTELLINO,F.S.: Effects of human fibrinogen and its cleavage products on activation of human plasminogen by streptokinase. *Biochemistry*, 24:3429,1985.
- 30- CHIBBER,B.A.K., CASTELLINO,F.S.: Regulation of streptokinase-mediated activation of human plasminogen by fibrinogen and chloride ions. *J.Biol.Chem.* 261:5289,1986.
- 31- CHOW,S.P., HUANG,C.D., CHAN,C.W.: Microvascular anastomosis of arteries under tension. *Br.J.Plast.Surg.* 35:82,1982.
- 32- COBBETT,J.: Small vessel anastomosis. A comparison of suture techniques. *Br.J.Plast.Surg.* 20:16,1967.
- 33- COLEMAN,D.A., URBANIAK,J.R.: Osteocutaneous flaps for thumb and digit reconstruction. *Hand Clin.* 1:717,1985.
- 34- COLEN,L.B., CRAWLEY,W.A., BUNCKE,H.J.: Effect of steroids on edema in replanted rat legs. *Plast.Reconstr.Surg.* 63:830,1979.

- 35- COWLEY,M.J., HASTILLO,A., VERTROVEC,G.W.: Effects of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am.Heart J.* 102:1149,1981.
- 36- DANIEL,R.K., TAYLOR,G.I.: Distant transfer of an island flap by microvascular anastomoses. *Plast.Reconstr.Surg.* 52:111,1973.
- 37- DANIEL,R.K., TERZIS,J.K.: *Reconstructive Microsurgery*, p.71, Little, Brown and Co., Boston,1977.
- 38- DAVIES,K.H.: Guanethidine symphatetic blockade: Its value in replantation surgery. *Br.Med.J.* 1:576, 1976.
- 39- DAVIES,D.M.: A world survey of anticoagulation practice in clinical microvascular surgery. *Br.J.Plast.Surg.* 35:96,1982.
- 40- DINTENFASS,L.: Blood viscosity factors and hyperviscosity: A noninvasive method for determination of tissue perfusion and cardiovascular status. *J.Microsurg.* 3:185,1982.
- 41- EDDY,C.A., LAUFE,L.E., DUNN,R.L., GIBSON,J.W.: The use of prostacyclin analogue-containing suture for the prevention of postoperative venous thrombosis in the rat. *Plast.Reconstr.Surg.* 78:504,1986.
- 42- EISENBERG,P.R., JAFFE,A.S.: Coronary thrombolysis: Practical considerations. *Clin.Cardiol.* 5:129,1987.
- 43- EISENHAROT,H.J., HENNECKEN,H., KLEIN,P.J., PICHLMAIER,H.: Experiences with different techniques of microvascular anastomosis. *J.Microsurg.* 1:341,1980.
- 44- ELCOCK,H.W., FREDERICKSON,J.M.: The effect of heparin on thrombosis of microvenous anastomotic sites. *Arch.Otolaryngol.* 95:68,1972.
- 45- ELDRUP-JORGENSON,J., CONOLLY,R.J., MACKEY,W.C., RAMBERG,K., O'DONNELL,T.F.: Antiplatelet therapy and vascular grafts. *Arch.Surg.* 121:778,1986.
- 46- EUROPEAN COOPERATIVE STUDY GROUP: Streptokinase in acute myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* 301:797,1979.

- 47- FERNANDEZ,E., NADAL,R.D., GONZALEZ,S.M., CAFFEE,H.H.: The effect of stasis on a microvascular anastomosis. *Microsurgery*, 4:176,1983.
- 48- FINSETH,F.: Clinical salvage of three failing skin flaps by treatment with a vasodilator drug. *Plast.Reconstr.Surg.* 63:304,1979.
- 49- FINSETH,F., BUNCKE,H.J.: Improvement of tissue blood flow by vasodilator therapy with isoxuprine. Ed.: Buncke,H.J., Furnas,D.W.: *Symposium on Clinical Frontiers in Reconstructive Microsurgery*, The C.V.Mosby, St.Louis,1984.
- 50- FLETCHER,A.P., ALKJAERSIG,N., SMYRNIOTIS,F.E.: The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans.Assoc.Am.Phys.* 71:287,1958.
- 51- FLETCHER,A.P., SHERRY,S., ALKJAERSIG,N.: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II.Clinical observations in patients suffering from early myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J.Clin.Invest.* 38:1096,1959.
- 52- GIBEL,L.J., REILEY,E., BORDEN,T.A.: Intracorporeal cavernosa streptokinase as adjuvant therapy in the delayed treatment of idiopathic priapism. *J.Urol.* 133:1040,1985.
- 53- GOODMAN,L.S., GILMAN,A.G., GILMAN,A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th Ed., Mac Millan, New York,1980.
- 54- GORDON,L., BUNCKE,H.J., ALPERT,P.S., POPPEN,N.K., NORRIS,T.R.: Great toe-to-thumb transfer. Ed.: Buncke,H.J., Furnas,D.W.: *Symposium on Clinical Frontiers in Reconstructive Microsurgery*. The C.V.Mosby, St.Louis,1984.
- 55- GREENBERG,B.M., MASEM,M., MAY,J.W.Jr.: Therapeutic value of IV heparin in microvascular surgery: An experimental vascular thrombosis study. *Plast.Reconstr.Surg.* 82:463,1988.
- 56- GUYTON,A.C.: *Textbook of Medical Physiology*, 7th Ed. W.B.Saunders Co., Philadelphia,1986.
- 57- HAMILTON,R.B., O'BRIEN,B.M.: An experimental study of microvascular patency using a continuous suture technique. *Br.J.Plast.Surg.* 32:153,1979.

- 58- HARASHINA,T., FUJINO,T., WATANABE,S.: The intimal healing of microvascular anastomoses. *Plast.Reconstr.Surg.* 58:608,1976.
- 59- HARKER,L., SLICHTER,S.J.: Platelet and fibrinogen consumption in man. *N.Eng.J.Med.* 287:999,1972.
- 60- HAYHURST,J.W., O'BRIEN,B.M.: An experimental study of microvascular technique, patency rates and related factors. *Br.J.Plast.Surg.* 28:128, 1975.
- 61- HERGRUETER,C.A., HANDREN,J., KERSH,R., MAY,J.W.: Human recombinant tissue type plasminogen activator and its effect upon surgical microvascular thrombosis in the rabbit. *Surg.Forum.* 36:615,1985.
- 62- HLADOVEC,J.: Endothelial injury by nicotine and its prevention. *Experientia,* 34:1585,1978.
- 63- IM,M.J., SHEN,W., PAK,C.J., MANSON,P.N., BULKLEY,G.B., HOOPES,J.E.: Effect of allopurinol on the survival of hyperemic island skin flaps. *Plast.Reconstr.Surg.* 73:276,1984.
- 64- IM,M.J., MANSON,P.N., HOOPES,J.E.: Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann.Surg.* 201:357,1985.
- 65- JACKSON,K.W., TANG,J.: Complete aminoacid sequence of streptokinase and its homology with serine proteases. *Biochemistry,* 21:6620,1982.
- 66- JACOBSON,J.H., SUAREZ,E.L.: Microsurgery in anastomoses of small vessels. *Surg.Forum.* 11:243,1960.
- 67- JINQUEIRA,L., CARNEIRO,J.: *Basic Histology,* 4th Ed., pp.249-255, Medical Publications, Singapore,1983.
- 68- JOHNSON,A.J., MCCARTHY,W.R.: The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusion of streptokinase. *J.Clin.Invest.* 38:1627,1959.
- 69- JOHNSON,P.C., BARKER,J.H.: Thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery. *Clin.Plast.Surg.* 19:799,1992.

- 70- JURELL,G., FREDHOLM,B.B.: Early changes in ATP and cyclic AMP levels in experimental critical skin flaps. *Acta Physiol.Scand.* 113:33,1981.
- 71- JURELL,G., HJEMDAHL,P.: Degeneration release of noradrenalin in skin flaps in rats. *Acta Physiol.Scand.* 133:289,1981.
- 72- JURELL,G., HJEMDAHL,P., FREDHOLM,B.B.: On the mechanism by which antiadrenergic drugs increase survival of critical skin flaps. *Plast.Reconstr.Surg.* 72:518,1983.
- 73- KAKKAR,V.V., HOWE,C.C., LAWS,J.W., FLANE,C.: Late results of treatment of deep venous thrombosis. *Br.Med.J.* 1:810,1969.
- 74- KARL,P., TILGNER,A., HEINER,H.: Histopathologic findings in a human arterial anastomosis after free flap transfer. *Microsurgery*, 1:394,1980.
- 75- KERRIGAN,C.L., DANIEL,R.K.: Pharmacologic treatment of the failing skin flap. *Plast.Reconstr.Surg.* 70:541,1982.
- 76- KERRIGAN,C.L., DANIEL,R.K.: Skin flap research. *Ann.Plast.Surg.* 13:383,1984.
- 77- KETCHUM,L.D.: Pharmacological alterations in the clotting mechanism: Use in microvascular surgery. *J.Hand Surg.* 3:407,1978.
- 78- KHOURI,R.K.: Avoiding free flap failure. *Clin.Plast.Surg.* 19:773,1992.
- 79- KINMONTH,J.B., HADFIELD,G.J., CONNOLLY,R.H.: Traumatic arterial spasm. *Br.J.Surg.* 44:164,1956.
- 80- KOMATSU,S., TAMAI,S.: Successful replantation of a completely cut-off thumb. *Plast.Reconstr.Surg.* 42:374,1968.
- 81- KRAG,C.: Experience with transplantation of composite tissues by means of microsurgical vascular anastomosis.I: Indications, techniques and early results. *Scand.J.Plast.Surg.* 19:135,1985.
- 82- KRIZEK,T.J., TANI,T., DESPREZ,J.D., KIEHN,C.L.: Experimental transplantation of composite grafts by microsurgical vascular anastomoses. *Plast.Reconstr.Surg.* 36:538,1965.

- 83- LAWRENCE,W.T., MURPHY,R.C., ROBSON,M.C., HEGGARS,J.P.: Prostanoid derivatives in experimental flap delay with formic acid. *Br.J.Plast.Surg.* 37:602,1984.
- 84- McLEAN,N.R., ELLIS,H.: How does sepsis promote thrombosis in microvascular anastomoses? *Br.J.Plast.Surg.* 42:314,1989.
- 85- LEONARD,E.F.: The role of flow in thrombogenesis. *Bull.N.Y.Acad.Med.* 48:273,1972.
- 86- LIDMAN,D., DANIEL,R.K.: Evaluation of clinical microvascular anastomoses - reasons for failure. *Ann.Plast.Surg.* 6:215,1981.
- 87- LINEAWEAVER,W., BUNCKE,H.J.: Complications of free flap transfers. *Hand Clinics,* 2:347,1986.
- 88- LISTER,G.D., KALISMAN,M., TSAI,T.: Reconstruction of the hand with free microvascular toe to hand transfer. *Plast.Reconstr.Surg.* 71:372,1983.
- 89- LUK,K.D., CHOW,S.P.: An experimental study of the effect of infection on microvascular anastomosis. *Microsurgery,* 6:113,1985.
- 90- MACFARLANE,R.G.: Hemostasis. Ed.: Biggs,R.: *Human Blood Coagulation, Hemostasis and Thrombosis.* Blackwell Scientific Publications, Oxford,1972.
- 91- MANSON,P.N., ANTHENELLI,R.M., IM,M.J., BULKLEY,G.B., HOOPES,J.E.: The role of oxygen free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann.Surg.* 1983:87,1983.
- 92- MARKUS,G., EVERS,J.L., HOBIKA,J.L.: Comparison of properties of native (Glu) and modified (Lys) human plasminogen. *J.Biol.Chem.* 213:733,1978.
- 93- MATSUDA,M., KATO,N., HOSOI,M.: Continuous brachial plexus block for replantation in the upper extremity. *Hand,* 14:129,1982.
- 94- MAY,J.W., CHAIT,L.A., O'BRIEN,B.M., HURLEY,J.W.: The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast.Reconstr.Surg.* 61:256,1978.

- 95- MAYNE,R.: Collagenous proteins of blood vessels. *Arteriosclerosis*, 6:585,1986.
- 96- MILLER,A.P., FALLONE,R.E., NAPPI,J., REDMON,H.A.: The lack of effect of nifedipine on failing skin flaps. *J.Dermatol.Surg.Oncol.* 11:612,1985.
- 97- MORIARTY,A.Y., HUGHES,R., BELNAVE,N., BELNAVE,K.: Streptokinase and reduced plasma viscosity: A second benefit. *Eur.J.Haematol.* 41:25,1988.
- 98- MUSTARD,J.F., PACKHAM,M.A.: Factors influencing platelet functions: adhesion, release and aggregation. *Pharmacol.Rev.* 22:97,1970.
- 99- NEIMKIN,R.J., MAY,J.W., ROBERTS,J., SUNDER,N.: Continuous axillary block through an indwelling teflon catheter. *J.Hand Surg.* 9A:830,1984.
- 100- NIEWIAROWSKI,S., BANKOWSKI,E., ROGOWICHA,I.: Studies on absorption and activation of the Hageman factor (Factor XII) by collagen and elastin. *Thromb.Diath.Haemorrh.* 14:387,1965.
- 101- NORBERG,K., PALMER,B.: Improvements of blood circulation in experimental skin flaps by phentolamine. *Eur.J.Pharmacol.* 8:36,1969.
- 102- NOSSEL,H.L.: Activation of factors XII (Hageman) and XI (PTA) by skin contact. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 122:16,1966.
- 103- NOZAKI,M.: *Kisiel gorusme*,1993.
- 104- NYLEN,C.O.: The microscope in aural surgery, its first use and later development. *Acta Otolaryngol.Suppl.* 116:226,1954.
- 105- O'BRIEN,B.McC., McLEOD,A.M., HAYHURST,J.W., MORRISON,W.A.: Successful transfer of a large island flap from the groin to the foot by microvascular anastomoses. *Plast.Reconstr.Surg.* 52:271,1973.
- 106- O'BRIEN,B.McC.: *Microvascular Reconstructive Surgery*. Churchill Livingstone, Edinburgh,1977.
- 107- OHMORI,K.: *Kisiel gorusme*,1993.

- 108- O'REILLY,R.A.: Anticoagulant, antithrombotic and thrombolytic drugs. Ed.: Gilman,A.G., Goodman,L.S., Gilman,A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Ed. Macmillan, New York,1984.
- 109- PAYR,E.: Weitere mittheilungen uber Berwendung des Magnesiums bei der Naht der Blutgefasse. Langenbeck's Arch. Klin.Chir. 64:722,1901.
- 110- PHELPS,D.B., RUTHERFORD,R.B., BOSWICK,J.A.: Control of vasospasm following trauma and microvascular surgery. J.Hand Surg. 4:109,1979.
- 111- PINEO,G.F., THORNDYKE,F.C., STEED,B.L.: Spontaneous renal artery thrombosis: Succesful lysis with streptokinase. J.Urol. 138:1223,1987.
- 112- PUCKETT,C.L., MISHOLY,H., REINISCH,J.: The effects of streptokinase on ischemic flaps. J.Hand Surg. 8:101, 1983.
- 113- PUCKETT,C.L., WINTERS,R.R.W., GETER,R.K., GOEBEL,D.: Studies of pathologic vasoconstriction (vasospasm) in microvascular surgery. J.Hand.Surg. 10A:343,1985.
- 114- RAO,V.K., MORRISON,W.A., O'BRIEN,B.M.: Effect of nicotine on blood flow and patency of microvascular anastomosis. Ann.Plast.Surg. 11:206,1983.
- 115- RAPAPORT,S.I.: Blood. Ed.: West,J.B.: Physiological Basis of Medical Practice, 12th Ed. pp.396-399, Williams and Wilkins Co., Baltimore,1991.
- 116- RAPOPORT,S., GLICKMAN,M.G., SALOMAN,J.C., CUONO,C.B.: Aggressive postoperative pharmacotherapy for vascular compromise of replanted digits. A.J.R. 144:1065,1985.
- 117- RATNOFF,O.D.: Some relationships among hemostasis, fibrinolytic phenomenon immunity and inflammatory response. Adv.Immunol. 10:145, 1969.
- 118- RATNOFF,O.D.: Some recent advances in the study of hemostasis. Circ.Res. 35:1,1974.
- 119- RATNOFF,O.D.: Blood. Ed.: Berne,R.M., Levy,M.N.: Physiology, 2nd Ed., pp.382-383, The C.V.Mosby Co., St.Louis,1988.

- 120- REDDY,K.N.N., MARKUS,G.: Esterase activities in the zymogen moiety of the streptokinase-plasminogen complex. *J.Biol.Chem.* 249:4851,1974.
- 121- REDDY,K.N.N.: Mechanism of activation of human plasminogen by streptokinase. Ed.: Reddy,K.: *Fibrinolysis*, pp.71-94, CRC Press, Boca Raton,1980.
- 122- REUS,W.F., MURPHY,R.C., HEGGERS,J.P., ROBSON,M.C., McCAULEY,R.L.: Effect of intraarterial prostacyclin on survival of skin flaps in the pig. *Ann.Plast.Surg.* 13:29,1984.
- 123- ROBINS,D.W.: The anaesthetic management of patients undergoing free flap transfer. *Br.J.Plast.Surg.* 36:231,1983.
- 124- ROSENBERG,R.D.: Actions and interactions of anti-thrombin and heparin. *N Engl.J.Med.* 292:146,1975.
- 125- SALZMAN,E.: Limitation of heparin after arterial reconstructive surgery. *Surgery*, 54:131,1965.
- 126- SARIN,C.L., AUSTIN,J.C., NICKEL,W.O.: Effects of smoking on digital blood-flow velocity. *J.A.M.A.* 229:1327,1974.
- 127- SASAKI,G., PLANG,C.Y.: Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability of acute skin flaps. *Plast.Reconstr.Surg.* 67:335,1981.
- 128- SCHUBERT,W., HUNTER,D.W., GUZMAN-STEIN,G., AHRENHOLZ,D.H., SOLEM,L.D., DRESSEL,T.D., CUNNINGHAM,B.L.: Use of streptokinase for the salvage of a free flap: Case report and review of the use of thrombolytic therapy. *Microsurgery*, 8:117,1987.
- 129- SCHWARTZ,D.J., WASSERSTROM,J.A., FOZZARD,H.A.: Therapeutic uses of calcium-blocking agents. *Cardiovasc.Dis.* 10:25,1981.
- 130- SHERRY,S.: The fibrinolytic system and its pharmacologic activation for thrombolysis. *Cardiology Clin.* 5:1,1987.
- 131- SHIMIZU,Y., YASARGIL,M.G., SMITH,R.D.: Thrombogenesis in experimental microvascular anastomosis. *Microsurgery*, 1:39,1979.

- 132- SIEGEL,D.B.: Use of anticoagulants in replantation and elective microsurgery. *Microsurgery*, 12:277,1991.
- 133- SMITH,J.W.: Microsurgery of peripheral nerves. *Plast.Reconstr.Surg.*, 33:317,1964.
- 134- SPAET,T.H., GAYNOR,E.: Vascular endothelial damage and thrombosis. *Adv.Cardiol.* 4:47,1970.
- 135- STRAUCH,B., GREENSTEIN,B., GOLDSTEIN,R., LIEBLING,R.W.: Problems and complications encountered in replantation surgery. *Hand Clin.* 2:389,1986.
- 136- SUMMARIA,L., WOHL,R.C., BOREISHA,I.G., ROBBINS,K.C.: A virgin enzyme derived from human plasminogen. Specific cleavage of the arginyl-560-valyl peptide bond in the diisopropoxyphosphinyl virgin enzyme by plasminogen activators. *Biochemistry*, 21:2056,1982.
- 137- TAKADA,A., TAKADA,Y.: Kinetic analysis of potentiation of plasminogen activation by streptokinase in the presence of fibrin or its degradation products. *Haemostasis*, 17:1,1987.
- 138- TAMAI,S.: Twenty years' experience of limb replantation. *J.Hand Surg.* 7:549,1982.
- 139- URBANIAK,J.R.: Replantation. Ed.: Green,D.P.: *Operative Hand Surgery*, Churchill Livingstone, New York,1982.
- 140- WALSH,P.N.: The role of platelets in the contact phase of blood coagulation. *Br.J.Haematol.* 22:237,1972.
- 141- WARREN,B.A.: The platelet pseudopodium and its involvement in aggregation and adhesion to vessel walls. *Br.J.Exp.Pathol.* 52:378,1971.
- 142- WEXLER,M.R., KALISMAN,M.,YESCHUA,R., NEWMAN,Z.: The effects of phenoxybenzamine, phentolamine and 6-hydroxydopamine on skin flap survival in rats. *J.Surg.Res.* 19:83,1975.
- 143- WIESLANDER,J.B., DOUGAN,P., STJERNQUIST,U., ABERG,M., BERGENTZ,S.E.: The influence of dextran and saline solution upon platelet behavior after microarterial anastomosis. *Surg.Gynecol.Obstet.* 163:256,1986.

- 144- WILMAN,B.: On the reaction of plasmin-streptokinase complex with aprotinin or a2-antiplasmin. Thromb.Res. 17:143,1980.
- 145- YORMUK,E., ÖZBEK,M.: Mikrovasküler Cerrahi ve Replantasyon, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Geliştirme Derneği Yayınları, Ankara, 1987.
- 146- ZACHARSKI,L.R., McINTYRE,O.R.: Membrane-mediated synthesis of tissue factor (thromboplastin) in cultured fibroblasts. Blood, 41:679,1973.
- 147- ZDEBLICK,T.A., SHAFFER,M.D., FELD,G.A.: An ischemic-induced model of revascularization failure of replanted limbs. J.Hand Surg. 10:125,1985.



**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**