

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

**RATLARDA, TİCAGRELOR'UN MİKROVASKÜLER  
ANASTOMOZLARDA KAN AKIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet ÖZTAN**

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

**ELAZIĞ  
2014**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**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 süresince benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, cesur ve azimli bir cerrah olabilme yolunda adımlar atmamı sağlayan, 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.

Eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, 2014 yılına kadar Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi olan ve 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 sayın hocam Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM'a daima minnettar kalacağım. Nisan 2014'te göreve başlayan 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 meslektaşım Uzm. Dr. Rafet ÖZBEY'e teşekkürü bir borç bilirim. Tez çalışması esnasında bana yardımcı olan hemşiremiz Neslihan CANLI'ya ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olduklarını hissettiğim canım eşim ve aileme, tez yazım aşamasında büyüdükçe bana engel olma çabaları olan canım oğluma teşekkür ederim.

## ÖZET

Mikrovasküler cerrahinin gelişmesi ile önceleri imkansız görülen uç organların replantasyonları gibi birçok cerrahi girişim uygulanabilir hale gelmiştir. Kopan uzuvların mikrocerrahi yöntemleriyle yapılan damar anastomozları ile replante edilmesi ve mikrovasküler anastomozla yapılan serbest flep transferleri sonrası en yaygın komplikasyonlar trombüs oluşumlarıdır. Oluşan bu trombüsler anastomoz tıkanıklığına neden olarak uzuv kaybına veya serbest flebin nekrozuna neden olmaktadır.

Bir antitrombotik ajan olan ticagrelor, adenosin difosfat (ADP) bağımlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu önleyebilen ADP reseptör antagonisti olarak etki eder. Bu çalışmada 7 adet kontrol ve 7 adet çalışma grubu olmak üzere toplam 14 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Her iki gruptaki deneklerin femoral arterleri kesildikten sonra mikrocerrahi yöntemiyle anastomoz edildi. Çalışma grubundaki ratlara preoperatif 24 saat önce başlanmak üzere postoperatif 14 gün boyunca 2x10 mg/kg dozda oral ticagrelor verildi. Çalışma sonunda yaptığımız sağma testi sonucunda ticagrelor grubunun tamamında (% 100), kontrol grubunun ise 3'ünde (% 42,8) akım varlığı gözlemlendi. Yapılan mikroskopik incelemelerde; ödemin ticagrelor grubunda % 42,8 kontrol grubunda ise %71,4 oranlarında olduğu, enflamasyon artışının ticagrelor grubunda % 14,3 iken kontrol grubunda % 57,1'e yükseldiği ve endotelizasyonun ticagrelor grubunda % 85,7 olup kontrol grubunda ise bu oranın % 42,8'de kaldığı tespit edildi. Bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Fakat gruptaki denek sayısı arttırıldığında anlamlı fark bulunacağını düşünüyoruz.

Buradan yola çıkarak ticagrelorun, mikrovasküler anastomoz yapılan operasyonlarda kullanılarak postoperatif dönemde trombüs oluşumunun engellenebileceği ve bu şekilde uzuv veya doku kaybının önüne geçilebilebileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrovasküler anastomoz, trombüs, ticagrelor.

## ABSTRACT

### THE EFFECTS OF TICAGRELOR ON BLOOD FLOW OF MICROVASCULAR ANASTOMOSIS IN RATS

With the development of microvascular surgery, many surgical procedures which were seen to be impossible, such as replantation of end-organs, have become applicable. Thrombus formations are the most common complications after free flap transfers with microvascular anastomosis and replantation of severed extremities with vein anastomoses performed by microsurgical techniques. The resulting thrombi cause loss of extremity or free flap necrosis by causing anastomotic obstruction.

Ticagrelor, an antiplatelet agent, acts as an adenosine-di-phosphate (ADP) receptor antagonist that can inhibit ADP-dependent platelet activation and aggregation. In this study, a total of 14 Wistar albino rats were used as 7 control and 7 study groups. Femoral arteries of subjects in both groups were anastomosed by microsurgical techniques after being cut. Rats in the study group were given 2x10 mg / kg dose of ticagrelor orally for 14 days postoperatively starting 24 hours before the surgery. At the end of the study, we made milking test and we observed continuity of the flow at all of the ticagrelor group (100%) and 3 of the control group (42,8%). In the microscopic examination; the edema was observed in 42,8% of the ticagrelor group 71,4% of the control group, increase of inflammation was observed in 14,3% of the ticagrelor group while this ratio to rise 71,4% in the control group and endothelialisation was observed in 85,7% of the ticagrelor group, this rate stayed at 42,8% in the control group. There was no statistically significant difference on these parameters ( $p>0,05$ ). But we think may exist significant difference when increasing the number of subjects.

Proceeding from here, ticagrelor was thought to prevent postoperative thrombus formation in the same operations which contain microvascular anastomosis and may prevent extremity or tissue loss in this way.

**Kerywords:** Microvascular anastomosis, thrombus, ticagrelor.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Mikrovasküler Cerrahinin Tarihçesi	2
1.1.2. Mikrovasküler Anastomoz Teknikleri	4
1.1.2.1. Geleneksel Uç-Uca Anastomoz	4
1.1.2.2. Uç-Yan Anastomoz	9
1.1.2.3. Uç İçinde Uç Anastomoz	9
1.1.2.4. Otojen Kılıf (Manşet) Tekniği ile Anastomoz	9
1.1.3. Mikrovasküler Anastomozlarda Kullanılan Dikiş Teknikleri	10
1.1.3.1. Tekli Dikiş Yöntemleri	10
1.1.3.2. Devamlı Dikiş Yöntemi	10
1.1.3.3. Matres dikişlerle anastomoz	10
1.1.4. Alternatif Anastomoz Teknikleri	11
1.1.4.1. Eriyebilir Damar Stentleri Yardımıyla Anastomoz	11
1.1.4.2. Damar Birleştirici Aletler ile Anastomoz	11
1.1.4.3. Lazer Yardımlı Anastomoz	11
1.1.4.4. Doku Yapıştırıcıları Yardımıyla Anastomoz	12
1.1.4.4.1. Siyanoakrilatlar	12
1.1.4.4.2. Fibrin Yapıştırıcılar	13
1.1.5. Damar Anatomisi ve Histolojisi	13
1.1.5.1. Tunika İntima (İç Tabaka)	14
1.1.5.2. Tunika Media (Orta Tabaka)	14

1.1.5.3. Tunika Adventisya (Dış Tabaka)	15
1.1.6. Mikrovasküler Anastomoz ve Histopatoloji	15
1.1.7. Mikrovasküler Anastomozda İyileşme Süreci	16
1.1.8. İnsanda Pıhtılaşma Yolları ve Antitrombotik Sistemler	17
1.1.9. Mikrovasküler Anastomozda Farmakoterapi	19
1.1.9.1. Ticagrelor ( <i>AZD6140</i> )	20
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>22</b>
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	28
2.2.4. Çalışmanın Sonlandırılması	28
2.2.5. Histolojik İnceleme	29
2.2.6. İstatistiksel Yöntem	29
<b>3. BULGULAR</b>	<b>30</b>
3.1. Klinik Bulgular	30
3.2. Histolojik Bulgular	30
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>34</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>39</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>50</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Deneklerin gruplandırılması	22
<b>Tablo 2.</b>	Milking testi ile anastomoz distalinde akım varlığının karşılaştırılması	30
<b>Tablo 3.</b>	Deney ve kontrol grubunda ödem değişkeninin karşılaştırılması	30
<b>Tablo 4.</b>	Deney ve kontrol grubunda enflamasyon artışı değişkeninin karşılaştırılması	30
<b>Tablo 5.</b>	Deney ve kontrol grubunda endotelizasyon değişkeninin karşılaştırılması	31

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Lümen içine sarkan adventisya uçlarının anastomoz alanından uzaklaştırılması.	5
<b>Şekil 2.</b>	a) Anastomoz öncesi lümenin dilate edilmesi b) Dilatasyon sonrası lümenin görünümü.	6
<b>Şekil 3.</b>	İlk dikişin birinci damardan geçiş aşamaları.	7
<b>Şekil 4.</b>	İlk dikişin ikinci damardan geçiş aşamaları.	7
<b>Şekil 5.</b>	Damar anastomozu sırasında dikişlerin sırası.	8
<b>Şekil 6.</b>	Damar duvarı tabakaları.	14
<b>Şekil 7.</b>	Ticagrelorun kimyasal yapısı.	21
<b>Şekil 8.</b>	Deneğin panoya tespit edilmesi.	23
<b>Şekil 9.</b>	Ratlarda arteriyel sistem anatomisinin şematik görünümü.	25
<b>Şekil 10.</b>	Ratlarda sağ femoral damar sinir paketinin kesitsel görünümü.	25
<b>Şekil 11.</b>	Fat pad diseksiyonu.	26
<b>Şekil 12.</b>	Femoral damar-sinir paketinin diseksiyonu.	26
<b>Şekil 13.</b>	İkili damar yaklaşımcı klemp ile femor arter kan akımının kesilmesi.	27
<b>Şekil 14.</b>	Femoral arterin kesilerek anastomozu hazır hale getirilmesi.	27
<b>Şekil 15.</b>	Anastomoz yapıldıktan ve klempler açıldıktan sonra anastomoz hattının görünümü.	28
<b>Şekil 16.</b>	Grup 1 anastomoz hattı kesitlerinden bir örnek.	31
<b>Şekil 17.</b>	Ticagrelor grubu (grup 2) anastomoz hattı kesitlerinden bir örnek.	32
<b>Şekil 18.</b>	Grup 1 deneklerde rekanalize olan bir anastomoz hattının mikroskopik görünümü.	33

## KISALTMALAR LİSTESİ

- ADP** : Adenozin difosfat  
**ASA** : Asetil Salisilik Asit  
**Ark.** : Arkadaşları  
**HE** : Hematoxylin-Eosin  
**IGF-1** : Insulin Like Growth Factor-1  
**mg** : Miligram  
**PA** : Plazminojen aktivatörü  
**PG I<sub>2</sub>** : Prostaglandin  
**Tx A<sub>2</sub>** : Tromboksan A<sub>2</sub>

## 1. GİRİŞ

Mikrovasküler cerrahinin gelişmesi ile daha önceleri imkansız görülen uç organların replantasyonları gibi birçok cerrahi girişim uygulanabilir hale gelmiştir (1). Ameliyat mikroskoplarının yardımı ile majör damar, sinir yaralanmalarının onarımı ve serbest doku aktarımları tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Mikrocerrahi, günümüzde birçok cerrahi dalda vazgeçilmez bir yere sahiptir. Bununla birlikte mikrovasküler cerrahi tekniğin uygulanabilmesi için özel bir eğitim gereklidir. Başka bir deyişle, mikrovasküler anastomoz öğrenilmesi ve uygulanması oldukça zahmetli bir cerrahi tekniktir (2-4). Bu nedenle tüm dünyada tekniğin kolaylaşması, mükemmelleştirilmesi, süratlenmesi ve yaygınlaşması için birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır ve bu yöndeki araştırmalar bugün de devam etmektedir (5-7).

Günümüzde mikrocerrahi tekniklerin rafine edilmesi ve cerrahların deneyimlerinin artması ile serbest doku aktarımında %98'e varan başarılar bildirilmiştir. Defektlerin form ve fonksiyon olarak en uygun doku ile onarılması çabaları perforatör flepler ve serbest tarzda serbest fleplerin (free style free fleps) kullanımını doğurmuştur (8, 9). Böylece 'süpermikrocerrahi' ve 'supramikrocerrahi' kavramları ortaya çıkmıştır. Bu gelişmeler klasik rekonstrüksiyon merdivenini tersine döndürmüştür ve hemen hemen her defektin serbest aktarım ile onarılabilme seçeneği mümkün hale gelmiştir (10-12).

Kopan uzuvların mikrocerrahi yöntemleriyle yapılan damar anastomozları ile replante edilmesi ve mikrovasküler anastomozla yapılan serbest flep transferleri sonrası en yaygın komplikasyon trombüs oluşumudur (13). Oluşan bu trombüsler anastomoz tıkanıklığına neden olarak uzuv kaybına ve serbest flebin nekrozuna neden olmaktadır.

Vasküler hasarlanma alanında trombositlerin aktivasyonu katalitik bir yüzey oluşur ve oluşan katalitik yüzey protrombinden trombin üretimini artırır (14). Trombin güçlü bir trombosit aktivatörüdür. Araşidonik asit metabolizmasını ve intragranüler ürünlerin (ADP, 5-hidroksitriptamin, prostaglandin endoperoksidaz) salınımını indükler. Bunların hepsi birlikte trombositlerin bir araya toplanmasını artırır (15).

Kanın pıhtılaşmasını engelleyen ya da oluşan pıhtıyı eriten ilaçlar antitrombotik ilaçlar olarak adlandırılır. Birçok çalışmada mikrovasküler anastomozlarda akım oranlarını arttırmak için antitrombotik ajanlar kullanılmıştır (16-19).

Bir antitrombotik ajan olan ticagrelor, ADP-bağımlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonu önleyebilen P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> ADP-reseptörü üzerinde etkili seçici ve tersinir olarak bağlanan ADP reseptör antagonisti olarak etki eder (20). Ticagrelor, bu etkisiyle damar tıkanıklığını engellediği için kalp krizini önleme amaçlı kullanılmaktadır (21). Ticagrelorun aynı etki mekanizması ile insanlarda mikrovasküler anastomoz yapıldıktan sonra trombüsü engelleyerek uzvun veya dokunun nekrozunun önüne geçebilecek kuvvetli bir ajan olabileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla öncelikli olarak mikrovasküler anastomoz yapılan ratlarda kullanılarak postoperatif trombüs oluşumunu engelleyeceği ve bu şekilde dolaşımın devamını sağlayacağı hipotezinden yola çıkarak bu çalışmayı planladık.

Bu çalışmada ratların femoral arterine uygulanan mikrovasküler anastomoz üzerine oral ticagrelorun etkisinin araştırılması amaçlandı.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Mikrovasküler Cerrahinin Tarihçesi**

Milattan sonra ikinci yüzyılda Ruphus, 130-200 yıllarında da Galen'in kanayan damarları bağladıkları bilirse de kayıtlı olan bilgilerde ilk kez damarların iplikle bağlanması 1564 yılında Ambroise Pare tarafından yapıldığı görülmektedir. Damarı onarma fikrini başarıyla uygulayan ilk cerrahın 1759'da Hallowel olduğu kaydedilmiştir. Yaralanmış bir damarı tek tek dikişler koyarak onarma işlemini ilk kez 1889'da Jassinowski'nin başardığı kaydedilmekle birlikte gerçek anlamdaki ilk damar anastomozunu Nikolay Vladimiroviç 1877 yılında köpeklerde yapmıştır. Tam arter kesisinin tek tek dikişler konarak uç-uca anastomozu ise ilk kez Briau tarafından köpek karotis arteri üzerinde başarılmıştır. Asıl büyük değişim Alexis Carrel tarafından başlatılmış ve yaptığı deneysel çalışmalar sonucunda damar ve organ nakli cerrahisinin bir disiplin olarak temelleri atılmıştır. Alexis Carrel'in tıp tarihinin dönüm noktalarından birini oluşturan ünlü makalesi "Damar Anastomozlarının Ameliyat Tekniği ve Organ Nakilleri" 1902 yılında Lyon

Médicale dergisinde yayınlandı. Alman bir cerrah olan Erwin Payr magnezyum tüplerini damar lümenine stent olarak yerleştirip damar uçlarını bu tüp desteği ile anastomoze etmiş ve çalışmasını Carrel'den bir yıl önce 1901'de yayınlamıştır. Carrel makalesinde bu tekniğe de değinmekte ve anastomoz işlemini kolaylaştıran stent vazifesine rağmen magnezyum tüplerinin damar anastomozunu kolaylaştırmadığı, hatta yabancı cisim etkisiyle tromboz ihtimalini arttırabileceğini belirtmiştir. Bu alanda en önemli katkısını özellikle uç-uca damar anastomozunun teknik aşamalarını gerçekçi biçimde tanımlayarak yapmıştır. Damar lümeni çevresine (0-120-240 derecelere) üç adet askı dikişi koyup aralarını devamlı teknikle dikerek güvenli bir anastomoz tekniği de geliştirmiştir.

Alexis Carrel'in Claude Guthrié ile birlikte yaptığı çalışmalar vasküler anastomoz ve organ transplantasyonu sahalarında çığır açmıştır. 1908 yılında Carell ve Guthrié hayvan modelinde ilk başarılı alt ekstremité replantasyonunu gerçekleştirmişler, bu çalışmadan yola çıkarak transplantasyon cerrahisi ve immunolojisi ile ilgili ilk fikirleri öne sürmüşlerdir. Carrel damar anastomozu ve organ transplantasyonu ile ilgili bu çalışmalarıyla 1912 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazandı.

Mikroskobu cerrahide kullanan ilk hekim Carl-Olaf Nylen'dir. Nylen 1921 yılında monoküler mikroskobu önce tavşanda daha sonra insanda kulak operasyonlarında kullandı. Holmgren binoküler mikroskobu geliştirerek 1922 yılından itibaren kulak operasyonlarında kullanmaya başladı. 1942 yılında Shanbaugh ışık huzmesinin objektifin içinden geçerek ameliyat sahasını direkt aydınlattığı sistemi geliştirdi.

Mikro düzeydeki damarların cerrahların ilgisini çekmesi makro damarlardaki cerrahi ilerlemelerin cesaretlendirmesiyle olmuştur. Özellikle II. Dünya Savaşı sonra da Kore Savaşı sırasında damar onarımları konusunda edinilen deneyimler giderek küçülen damarların onarımları için çalışmaları hızlandırmıştır. Schumacker ve Lowenberg 1948 yılında yaptıkları bir deneysel araştırmada 3,2 milimetreden küçük çaplı damarlarda % 53'lük başarı oranı yakaladılar ancak damar çapı küçüldükçe tıkanma oranının kaçınılmaz biçimde arttığı sonucuna vardılar.

Littman'ın tasarladığı odak mesafesi değiştirilebilen, portatif operasyon mikroskobu 1953 yılından itibaren seri üretilmeye başlandı ve özellikle kulak ve göz

operasyonlarında yoğun olarak kullanıldı. Küçük damarların cerrahisinde mikroskobun sağladığı üstünlüğü gösteren Jacobson ve Suarez'in 1960 yılındaki çalışmaları olmuştur. 1963 yılında Çin'de Chen Zhong-Wei ve Chien Ying-Ching, 1962 ile 1964 yıllarında ise Amerika Birleşik Devletleri'nde Malt ve McKahann başarılı ön kol replantasyonlarını, 1965 yılında ise Japonya'da Komatsu ve Tamai ilk başarılı başparmak replantasyonunu yaptılar. McLean ve Buncke 1969 yılında kafa derisi defektini onarmak için yüzeysel temporal damarlara anastomozlarla ilk serbest omentum aktarımını yaptılar. Daniel ve Taylor'ın 1973 yılında yaptıkları serbest kasık flebi aktarımı ise ilk serbest deri flebi olarak kabul edilebilir.

Türkiye'de mikrovasküler cerrahi tekniklerinin dikkati çekmesi 1970'li yıllarda olmuştur. Kayda geçen ilk başarılı replantasyon İstanbul Tıp Fakültesinde mikroskop kullanmadan yapılan ön kol replantasyonudur. Mikroskop kullanmayı gerektiren ilk olgu ise 1978 yılında Mitseo Yoshimura öncülüğündeki bir ekip tarafından yine aynı fakültede yapılan dört parmak replantasyonudur. Bu olgudan bir ay sonra ise aynı klinikte Ayan Gülgönen ve arkadaşları 5. parmak replantasyonunu başardılar. Mikrovasküler anastomozlara ilişkin ilk yerli deneysel araştırma ise tavşan femoral arterlerindeki uç-uca anastomozlarda optimal dikiş sayısının araştırıldığı Ayhan Numanoğlu'nun uzmanlık tezi olarak yapılmış ve 1980 yılında yayınlanmıştır (22).

### **1.1.2. Mikrovasküler Anastomoz Teknikleri**

Bu teknikler anastomoz yapılan damarların birbirleriyle olan ilişkisine göre sınıflandırılmaktadır.

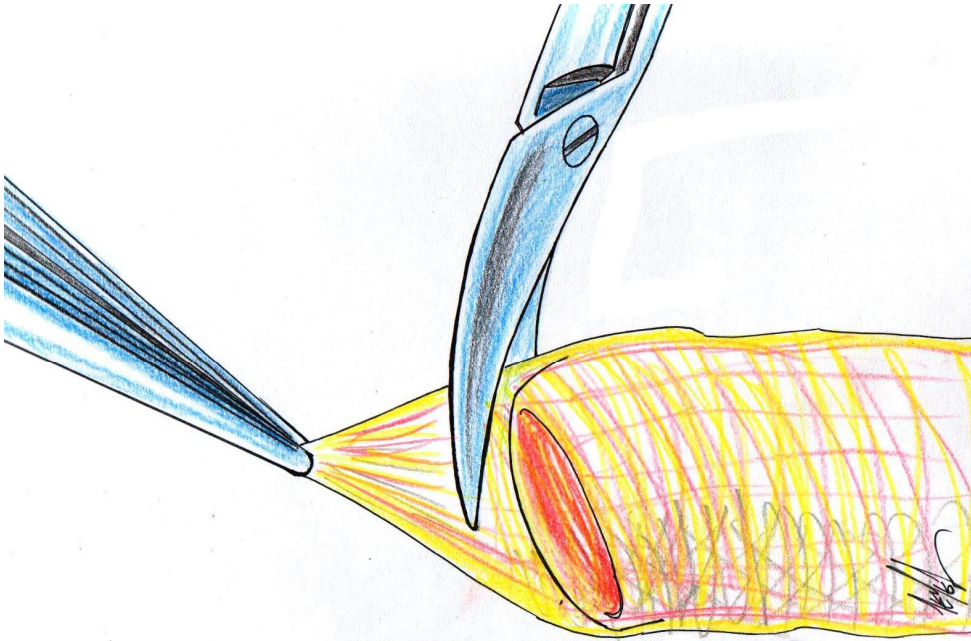
#### **1.1.2.1. Geleneksel Uç-Uca Anastomoz**

İlk kullanılan ve günümüzde halen en sık kullanılan anastomoz tekniğidir. Tekniğe ait pek çok olumsuzluk bildirilmiş olsa da çok geniş olgu serilerinde güvenilirliği ve başarısı test edilmiştir. Teknik, birçok yazar tarafından altın standart olarak kabul edilmektedir.

Anastomoz hazırlığında öncelikle damar uçları atravmatik bir disseksiyonla ortaya konulur. Perivasküler kılıf, damarı zedelemeyen bir penset ile tutulup askılanarak damara paralel olacak şekilde kesilerek açılır. Damar uçlarına yakın yan

dallar, damar duvarına 1-2 milimetre mesafe bırakılarak bağlanır ve kesilir. Yaklaşdırıcı klemp anastomoz hattında gerginlik olmayacak ve damar uçları üst üste binmeyecek şekilde yerleştirilir. Anastomoz hattındaki gerginlik dikişlerin oluşturduğu travmayı artırır, derin tabakalardaki kollajenin daha fazla hasarlanmasına neden olur. Gerginlikten bağımsız bir anastomoz yapmak için yeterli disseksiyona ve yaklaşdırıcı klemplerin kullanımına özen gösterilmelidir.

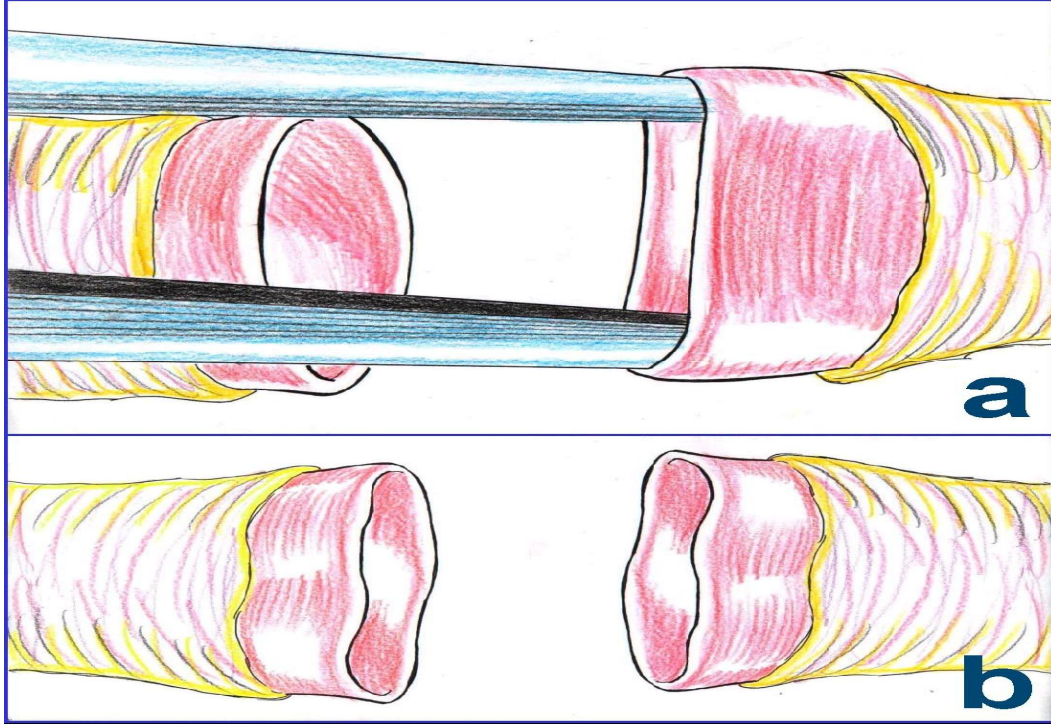
Adventisyanın lümene girmesi trombüs oluşumunu uyarır. Lümene uzanan adventisya fazlalıkları keskin bir disseksiyon ile uzaklaştırılır. Adventisya temizliğinin aşırıya kaçmadan ve keskin disseksiyonla yapılmasının, künt disseksiyonla kıyaslandığında endotel kaybını azalttığı, anastomoz hattından geçen kan akımı oranlarını yükselttiği Lohman ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (23, 24). Daha sonra alandaki pıhtı ve yabancı cisimler serum fizyolojik ile yıkanarak uzaklaştırılır.



**Şekil 1.** Lümen içine sarkan adventisya uçlarının anastomoz alanından uzaklaştırılması.

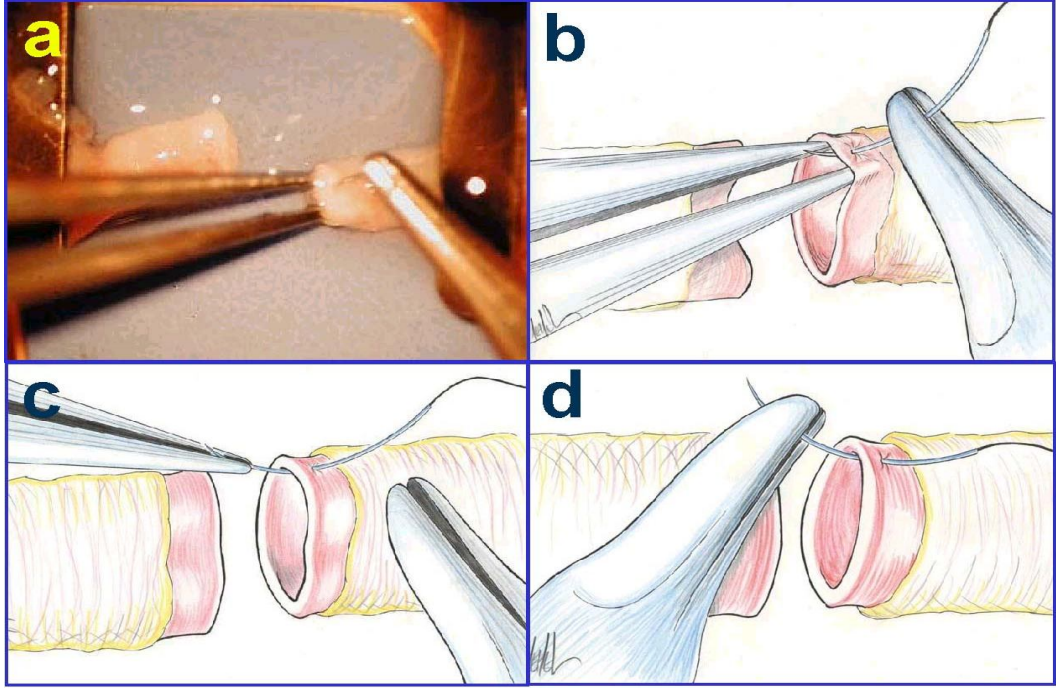
Vazospazmı yenmek için %2'lik lidokain solusyonu ile yıkama yapılması ve 1-2 dakika beklenmesi etkili bir yöntemdir. Vazospazmı yenmenin en etkili yöntemlerinden birisi de bir dilatatör penseti lümen içerisine sokarak aletin kendi

gerginliği ile dilatasyon uygulamaktır. Bu manevranın damardaki sempatik aktiviteyi geri dönüşümsüz olarak bloke ettiği düşünölmektedir. Bu amaçla lümeni izotonik solüsyonlarla basınçlı olarak yıkamak da bir diğer yöntemdir.

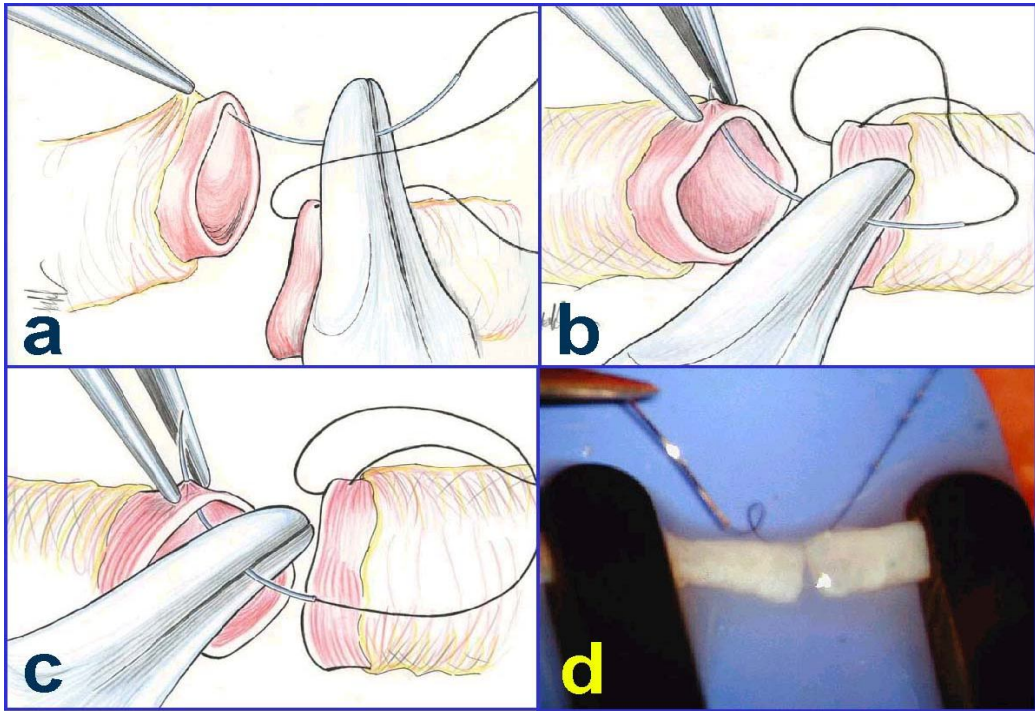


**Şekil 2.** a) Anastomoz öncesi lümenin dilate edilmesi b) Dilatasyon sonrası lümenin görünümü.

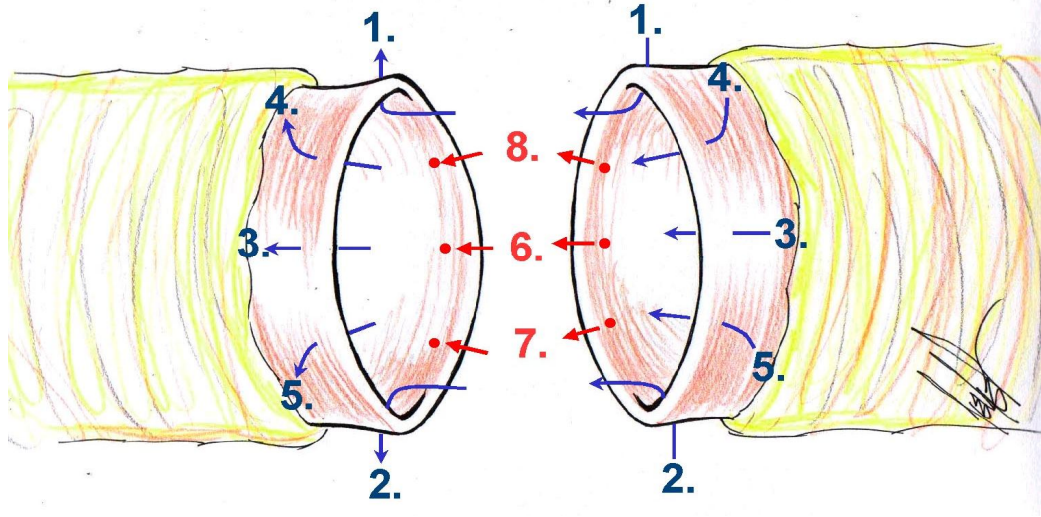
Anastomoz hazırlığı bittiğinde, dikiş işleminde ön yüzde 0 ve 120 derecelik ya da 0 ve 180 derecelik açılarla konulan dikişlerle başlanır. Dikiş geçilirken bir penset ile lümen içine girilir, iğne duvara dik olarak geçildikten sonra alet üzerinden kaydırılarak dışarıya alınır. Diğer tarafta ise bir pensetle adventisyadan tutularak lümen açıklığı sağlanır, iğne duvardan yine dik olarak ve diğer kenarla eşit mesafede olacak şekilde geçilir. İlk tespit dikişleri atıldıktan sonra arada kalan kısımlar dikişlerle doldurulur. Ön yüz dikişleri bittikten sonra klemp çevrilerek arka yüze geçilir ve aynı şekilde dikişler atılır. Son dikiş geçmeden önce lümen kanül ile girilip basınçlı yıkama yapılarak arka duvardan dikiş geçilip geçilmediği kontrol edilir.



Şekil 3. İlk dikişin birinci damardan geçiş aşamaları.



Şekil 4. İlk dikişin ikinci damardan geçiş aşamaları.



Şekil 5. Damar anastomozu sırasında dikişlerin sırası.

Dikiş işlemi tamamlandıktan sonra klembin 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.

Anastomoz hattının açıklığı ve kan akımının geçmesi patensi olarak isimlendirilir. Son aşama ise anastomozun patensisini 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.

### **1.1.2.2. Uç-Yan Anastomoz**

Verici damar üzerinde açılan bir pencereye alıcı damarın anastomoz edilmesidir. Bu teknikte verici ana damarlarda kan akımının devamlılığı korunmuş olmaktadır. Uç uca anastomoza kıyasla daha zor bir tekniktir. Bu teknikte başarılı olabilmek için cerrah her iki elini de ustaca kullanabilmelidir. Serbest flep cerrahisinde sık kullanılan ideal bir yöntemdir (22).

### **1.1.2.3. Uç İçinde Uç Anastomoz**

Sleeve anastomoz olarak da bilinen bu teknik Lauritzen tarafından tanıtılmıştır. Bu tekniğe göre distaldeki damar proksimal damarın içinde olacak şekilde boru gibi yerleştirilir (3). Bu tekniğin daha hızlı yapılabilmesi, daha az intimal hasar meydana getirmesi gibi avantajları olduğu yönünde söylemler mevcuttur.

### **1.1.2.4. Otojen Kılıf (Manşet) Tekniği ile Anastomoz**

Mikrovasküler anastomozda önemli tıkanma nedenlerinden biri olarak damar lümenindeki dikişlerin yarattığı trombojenik odaklar gösterilir. Özellikle küçük çaplı damarlarda dikiş sayısının artması bu iddiaya haklılık kazandırır. Bu nedenle birçok yazarın önemle üstünde durdukları nokta anastomoz sırasında sık aralıklı dikişler atılmamasıdır. Bu uyarıdan yola çıkarak geliştirilen iç içe geçirme tekniğinin en önemli iddialarından biri de damar lümeninde çok az travma yaratması ve dikiş bırakmamasıdır. Ancak, iç içe geçen damar segmentlerinin yarattığı daralma başka seçenekler aranmasına neden olmuştur. Bu seçeneklerden biri de az sayıda dikişle yapılan uç uca anastomoz üzerine başka bir damar kılıfı geçirerek kaçakların önlenmesi şeklindedir.

Bu teknik deneysel ve klinik ortamda yaygın kullanılmamaktadır. Bununla birlikte tıkanma riski yüksek küçük arter anastomozlarında hem travmayı hem de hata payını azaltmak için bir alternatif olarak düşünülebilir (22).

### **1.1.3. Mikrovasküler Anastomozlarda Kullanılan Dikiş Teknikleri**

#### **1.1.3.1. Tekli Dikiş Yöntemleri**

Genel olarak kullanılan iki çeşidi vardır. Birincisinde 180 derece açı ile birer tekli dikiş atılır ve aralar tekli dikişler ile doldurularak anastomoz tamamlanır. İkincisinde 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.

#### **1.1.3.2. Devamlı Dikiş Yöntemi**

Murphy tarafından 1897 yılında gerçekleştirilen damar anastomozu tek bir düğümle damarın tüm çevresini dolanan, devamlı dikiş ile yapılmıştır. Carrel bu tekniğin bir modifikasyonu olan triangulasyon tekniğini uygulamıştır.

Bu teknikte önce 120 derecelik açılara üç adet tespit dikişi konulur. Sonra devamlı dikiş damar çevresinde tamamen dönülür. Bu dönüş esnasında devamlı dikiş her 120 derecede bir sabit dikişlere düğümlenir.

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 (7, 25-27). 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 (28).

#### **1.1.3.3. Matres dikişlerle anastomoz**

Matres dikiş tekniği ile damar kenarlarını dışarı çevirmek ven anastomozunda anlamlı olabilir. Buna karşılık arter anastomozlarında damar kenarlarının içe dönmesi büyük bir teknik hata olmaksızın pek kolay değildir. Ayrıca matres dikişin içinde kalan damar dokusu iskemik değişikliklere açıktır. Bu nedenle matres dikişle anastomoz sonrasında anevrizma gelişimine sık rastlandığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (22). Günümüzde pek tercih edilen bir yöntem değildir.

#### **1.1.4. Alternatif Anastomoz Teknikleri**

##### **1.1.4.1. Eriyebilir Damar Stentleri Yardımıyla Anastomoz**

Eriyebilir stentlerin kullanımındaki esas amaç lümenin açık kalmasını sağlamak, doku yapıştırıcıları veya lazer yardımıyla az sayıda ya da hiç dikiş kullanmadan anastomozun gerçekleştirilmesini sağlamaktır. Anastomoz sonrası geç dönemde stentin kan akımıyla tamamen dağılması beklenir (29).

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

Nakayama ve arkadaşları 1962’de iki halka ve iç içe geçen 12 iğneden oluşan metalik bir cihaz tanımlamışlardır (30). 1963’te bu cihazla yapılan klinik uygulamalar da bildirmişlerdir (31). Ostrup ve Berggren, 1986 yılında Nakayama’nın bu cihazını modifiye etmişler ve günümüzde kullanılan *coupling device* haline getirmişlerdir (32). Araştırmacılar, *coupling device* ile 23 tavşanda toplam 81 arteriyel ve venöz anastomoz yaptıkları çalışmalarını yayınlamışlardır. Araştırmacılar, sadece bir arteriel anastomozda trombüle karşılaştıklarını, diğer 80 anastomozun tamamının 16. hafta sonunda çalışır durumda olduğunu göstermişlerdir. Histolojik incelemelerde endotelizasyonun normalden hızlı olduğunu bildirmişlerdir (33, 34).

##### **1.1.4.3. Lazer Yardımlı Anastomoz**

Lazerin doku yapıştırıcı etkisinden faydalanarak yapılan mikrovasküler anastomoz, ilk olarak 1979 yılında Jain ve Gorisch tarafından gerçekleştirilmiştir (35). 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 tarif edilmiştir (36-40).

Lazer etkisiyle damar duvarındaki omnipotent düz kas hücrelerinin sentez fazına geçerek, kollajen gibi ekstraselüler matriks proteinlerini açığa çıkardıkları, bunların da yapışmayı sağladıkları düşünülmektedir (36).

Dikiş kullanmadan, sadece lazer ile gerçekleştirilen anastomozların yeterli dirence sahip olmayacağı söylenmiştir. Fakat lazer ile anastomozun geleneksel yöntemle oranla fiziksel etkenlere karşı daha az dirençli olmasına rağmen, uygulanan güçlerin insandaki fizyolojik stres seviyesinden yüksek olduğu bildirilmiştir (41).

Lazer ile anastomoz oldukça avantajlı görünmesine rağmen, deneyimli cerrahların geleneksel yöntemle anastomozu, lazer ile anastomozdan daha kısa sürede tamamladığı ve erken/geç patensi oranları arasında fark olmadığı öne sürülmüştür (38). Yöntemin hızlı olması, dikiş gerekmediğinden dikiş reaksiyonu riskinin olmaması gibi avantajları vardır. Fakat ek maliyet yükü, cerrahi ekibin eğitim alması ve öncelikle deneysel çalışmalar yapmasının gerekliliği gibi dezavantajları da dikkate alınmalıdır.

#### **1.1.4.4. Doku Yapıştırıcıları Yardımıyla Anastomoz**

Doku yapıştırıcıların mikrovasküler anastomozda kullanılmasındaki amaç az dikiş kullanarak atravmatik bir şekilde damar uçlarının birleştirilmesidir. Bunlar siyanoakrilatlar ve fibrin yapıştırıcılar olarak iki grupta incelenebilir.

##### **1.1.4.4.1. Siyanoakrilatlar**

Siyanoakrilatlar dokulara temas halinde polimerize olan sentetik yapıştırıcılardır (42). İlk kez 1949 yılında tanımlanmışlardır. İnsan vücudunda kullanılabilir hale gelmesi ise 1960-1970'li yılları bulmuştur (43). Siyanoakrilatların vasküler anastomoz amacıyla ilk kullanımı 1964 yılında olmuştur. Hosbein ve Blumenstock köpeklerde yaptığı çalışmada iki kalıcı dikiş ve kısa zincirli siyanoakrilat türevi olan metil-2-siyanoakrilatı başarı ile kullanmışlardır (44). Ancak metil ve etil siyanoakrilatlar gibi kısa zincirli türevler fibrosarkoma yol açma potansiyelleri ve toksisite reaksiyonları yüzünden Amerika Birleşik Devletleri'nde yasaklanmıştır.

Kısa zincirli siyanoakrilatların olumsuz etkileri üzerine daha uzun zincirli monomerler geliştirilmiştir (2). Lemaire ve arkadaşları butil-2-siyanoakrilatı intravasküler stent ile birlikte kullanarak daha da geliştirmiştir (45). Ang ve ark. sıçan femoral arterinde üç tespit dikişi ile birlikte 2-tilsiyanoakrilat ile uç uca anastomoz gerçekleştirmişler ve başarılı sonuçlar almışlardır (43).

Siyanoakrilatlar günümüzde gastrointestinal kanamaların durdurulmasında klinik kullanım alanı bulmuştur.

#### **1.1.4.4.2. Fibrin Yapıştırıcılar**

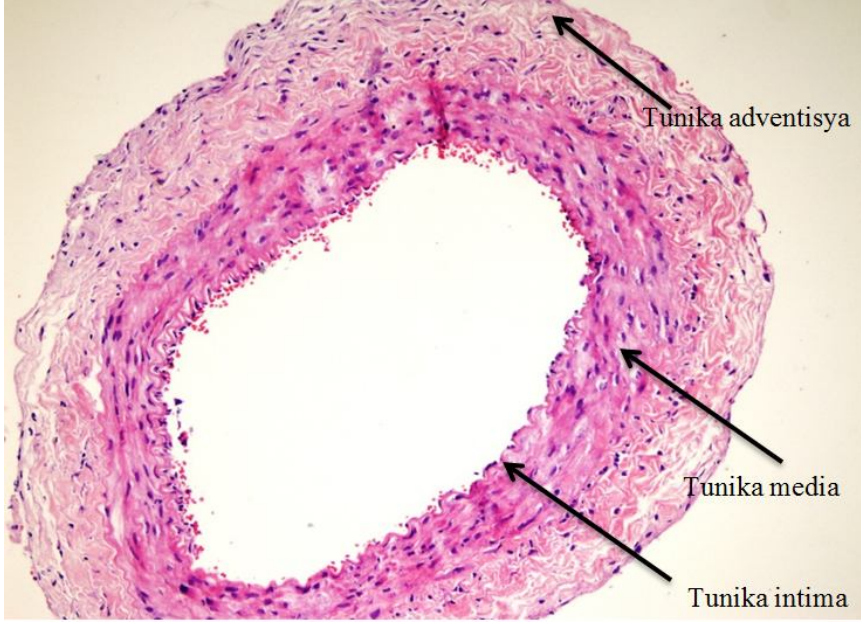
Kanın alt ürünlere ayrılabilmesi fibrinojenin doğal bir doku yapıştırıcısı olarak endüstriyel üretimine ve kullanımına olanak tanımıştır. Fibrin yapıştırıcıların temel etki mekanizması pıhtılaşma sisteminin son basamağını taklit etmektir. Ayrı çözeltilerde bulunan fibrinojen ve trombin, faktör XIII eşliğinde karıştırılarak oluşturulan fibrinden istenen yapıştırıcı etki sağlanır. Bu işlem sırasında fibrinolitik bir ajan olan sıgır aprotinini çözücü olarak kullanılır ve oluşan fibrinin homojen bir şekilde dağılımını sağlar. Fibrin yapıştırıcı insanda ilk olarak 1972 yılında Matras tarafından periferik sinir onarımında kullanılmıştır. Fibrin yapıştırıcılar beyin cerrahları ve kardiyotorasik cerrahlar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (46, 47).

Fibrin yapıştırıcılar günümüzde plastik cerrahinin pek çok operasyonunda kullanıma girmiştir. Sinir onarımı, cilt greftlerinin adaptasyonu, yüz germe ve blefaroplasti operasyonlarında meme rekonstrüksiyonlarında fibrin yapıştırıcılar sık olarak kullanılmaktadır (48-51). Fibrin yapıştırıcılar potansiyel boşlukları kapatarak seroma gelişimini önlemeleri, hemostatik etkileri ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri nedeniyle tercih edilmişlerdir.

Gestring ve ark. (52) köpek ve tavşan modelinde dikiş kullanmaksızın fibrin yapıştırıcı ile uç yan anastomoz gerçekleştirmiştir. Waldstörn ve Wik üç tespit dikişi ile birlikte fibrin yapıştırıcı kullanarak anastomoz tarif etmişlerdir (53). Karl ve ark. (54) dikiş kullanmaksızın fibrin yapıştırıcı ile teleskopik anastomoz gerçekleştirmişlerdir. Suguira ve ark. (55) interpozisyonel ven grefti ile yaptıkları anastomozlarda fibrin yapıştırıcı kullanmışlar ve vakaların %98'inde anastomoz hattından kan akımı geçtiğini tespit etmişler. Dresdale ve ark. (56) tek bir verici taze plazmasından fibrinojen hazırlamış ve bu ürünü hemostaz amacıyla kullanmışlardır.

#### **1.1.5. Damar Anatomisi ve Histolojisi**

Kan damarları içten dışa intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur.



**Şekil 6.** 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, kan akımının devamlılığının sağlanması ve yarı geçirgen bir tabaka oluşturmak gibi yaşamsal açıdan önemli iki ana fonksiyona sahiptir. Subendotelial tabakanın dış kısmında elastik fibrillerin yoğunlaşması ile membrana elastika interna meydana gelir. Bu yapı orta tip arterlerde belirgin bir şekilde görülür, ancak venler ve büyük tip arterlerde ayırt edilemez. Subendotelial tabakada ara sıra düz kas hücreleri de görülür. Bu tabakada hem bağ dokusu fibrilleri hem de düz kas hücreleri genel olarak longitudinal olarak yerleşmiştir (57).

#### **1.1.5.2. Tunika Media (Orta Tabaka)**

Esas olarak sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden meydana gelir. Kas hücreleri arasında dağılmış farklı miktarlarda elastik ve kollajen fibriller ile proteoglikanlar bulunur. Ekstrasellüler matriks düz kas hücrelerince oluşturulur. Bu tabaka arterlerde iyi gelişmiştir. Elastik ve musküler arterler arasında media tabakasının içeriği farklılık gösterir. Kapiller ve postkapiller venüllerde bu tabakayı perisitler oluşturur (57).

### **1.1.5.3. Tunika Adventisya (Dış Tabaka)**

En dış tabakadır. Daha çok uzunlamasına düzenlenmiş kollajen ve elastik fibrillerden oluşur. Özellikle venlerde bu tabakada düz kas hücreleri de bulunur.

Media tabakası yakınında elastik fibrillerin yoğunlaşması ile membrana elastika eksterna oluşur. Adventisya venlerin duvarlarında en belirgin tabakadır. Bu tabaka çevre bağ dokusu ile devam eder. Büyük damarlarda adventisya içinde vaza vazorum olarak adlandırılan küçük kan damarları bulunur. Vaza vazorumlar lümeninden diffüzyonla beslenemeyecek kadar kalın olan adventisya ve media tabakalarını besler. Arterlerde bu damarlar daha az sayıdadır ve sadece adventisya tabakasında bulunur. Venlerde ise daha çok sayıdadır ve media tabakasına da ulaşır. İntima ve medianın en iç tarafı damarsızdır ve kandan diffüzyonla beslenir (57).

Anastomoz iyileşmesi bu üç tabakanın da sağlıklı olarak bütünlüğünü kazanması ile sağlanabilir (58). Anastomoz geçirgenliğinde, dolayısıyla sağlanacak başarı üzerinde etkili beş önemli faktör vardır (59).

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

### **1.1.6. Mikrovasküler Anastomoz ve Histopatoloji**

Mikrovasküler anastomozlarda görülen histopatolojik değişikliklerin çoğunun nedeni öncelikle cerrahi travma ve sonrasında gelişen tekrarlayıcı işlemlere bağlıdır. Bunun yanı sıra vasküler morfolojide hemodinamik faktörler önemli rol oynamaktadır (60). Damar duvarına verilen bu hasarın en aza indirilmesi için yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır ve dolayısıyla birçok mikrovasküler anastomoz tekniği geliştirilmiştir. Bu tekniklerin geliştirilmesindeki amaç altın standart olarak kabul edilen sekiz dikiş tekniğine alternatif bir teknik geliştirmektir. Anastomoz için geçen sürenin azaltılması, daha az dikiş materyali ve daha az sayıda düğüm, damar duvarına verilen travmanın azaltılması ve bu sayede trombüs oluşumunun azaltılması ucuz ve öğrenmesi uygulaması kolay bir teknik elde edilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla literatürde bilezik, sürekli, dört dikiş eversiyonu,

Z-plasti anastomozu, uç üstü yan anastomoz, Y-şekilli mikrovasküler anastomoz, iki horizontal mattres dikişle modifiye bilezik anastomoz, açık güdümlü dikiş tekniği, üç horizontal mattres dikişle eversiyon gibi teknikler klinik ve deneysel olarak denenmiştir (61).

Mikrovasküler cerrahi sırasında oluşan trombozu en aza indirmek için dikiş teknikleri geliştirilmeye çalışılmış fakat mükemmel bir anastomozda dahi damara yapılan işlemler ve iğnenin travmasına bağlı tromboz gelişimi gözlemlenmiştir (62).

### **1.1.7. Mikrovasküler Anastomozda İyileşme Süreci**

Damar bütünlüğünün bozulmasıyla kan akımındaki trombositler derin tabakalardaki kollajen ile temas ederek agregasyona uğrarlar. Uygun bir anastomoz neticesinde bazal membran ve internal elastik laminanın devamlılığının sağlanması trombositlerin derin yapılarla olan temasını minimal düzeyde tutar, bu şekilde trombositler anastomoz hattı üzerinde sadece ince bir örtü oluştururlar (58). Bu ince örtü, eğer belirgin bir staz ya da media ekspozisyonu yoksa çok az miktarda fibrin ve eritrosit içerir. İnternal elastik tabaka venlerde belirgin olmadığı için trombositler derin tabakadaki kollajen ile daha fazla temas ederler. Bu nedenle venlerde oluşan bu örtü arterlere oranla daha kalındır ve lümenin tıkanma eğilimi daha fazladır.

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 azalır. 5. günde anastomoz hattı trombosit, fibrin ve lökositlerden oluşan psödointima ile kaplıdır. 3. günden sonra endotelizasyon belirgin hale gelir. Yeniden oluşan endotel tabakasının kaynağı ile ilgili şu teoriler mevcuttur (29):

1) Damar güdüklerindeki salim endotelial kenarlardan anastomoz hattı yönünde ilerleme olması.

2) Derin tabakalardaki düz kas hücrelerinin endotel hücrelerine transformasyonu.

3) Adventisyial fibroblast hücrelerinin endotel hücrelerine transformasyonu.

4) Kanda bulunan kök hücrelerinin bölgeye gelerek transformasyona uğraması.

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 (58).

İnternal elastik lamina subintimal hiperplazi ile iyileşir. Uygun yapılmayan anastomozlarda oluşan türbülans subintimal hiperplazide artışa ve lümende daralmaya neden olabilir (63).

Media tabakası 3-4 hafta içinde düz kas proliferasyonu ile iyileşir (59). Damar kontraktilesini, bu iyileşme süreci sonunda kısmi olarak kazanır. Media nekrozunun aşırı olduğu olgularda iyileşme fibroblast proliferasyonu yardımıyla meydana gelir. Oluşan subendotelyal hiperplazi lümende darlıklara, akım bozulmaları ve geç anastomoz kayıplarına yol açabilir. Özellikle az dikiş kullanılarak uygulanan alternatif anastomoz tekniklerinde media nekrozunun, klasik tekniğe kıyasla daha az oranda görüldüğü belirtilmektedir (64). Media nekrozu oluşumunda klemp basıncı ve uygulama süresi üzerinde de özellikle durulmaktadır. Morisson ve ark. media tabakasındaki düz kas hücrelerinin iki saati aşan sürelerdeki hipoksi karşısında nekroza gittiklerini göstermiştir (65).

#### **1.1.8. İnsanda Pıhtılaşma Yolları ve Antitrombotik Sistemler**

Trombüs gelişimi normal hemostaz mekanizmalarının sürekli ve uygunsuz bir şekilde uyarılması neticesinde olur. Hemostaz sisteminin aktif hale gelmesinde temel tetikleyici olay damar endotel devamlılığının bozulmasıdır (66). Endotel kaybına yol açan başlıca sebepler şunlardır (29):

- 1) Cerrahi veya travma neticesinde damar devamlılığının bozulması.
- 2) Uzun süreli spazm.
- 3) Damar üzerine klemp uygulanması.

Damar bütünlüğünün bozulması ile hasar gören endotel hücrelerinden salgılanan endotelin gibi vazokonstriktörler ve refleks nörojen mekanizmaların etkisiyle kısa süreli bir vazokonstrüksiyon ile kanama kontrol edilmeye çalışılır. Daha sonra trombositler ve pıhtılaşma sistemi devreye girer. Onarım sonrasında,

hemostaz ve kan akımının devamlılığının sağlanması ve dengelenmesi, üç ayrı faktörün birbiri ile uyumlu olarak çalışması sonucu ortaya çıkar; endotel, trombositler ve pıhtılaşma sistemi.

Endotel hücresi yaralanma anında hemostaz ve pıhtılaşma olaylarını tetiklerken diğer yandan antikoagülan ve fibrinolitik fonksiyonlar da görür. Sağlam endotel kan akımındaki trombosit ve pıhtılaşma sistemine ait proteinleri güçlü trombojenik etkiye sahip subendotelyal maddelerden ayırır. Bu maddelerden en güçlü etkiye sahip olanı kollajendir. Yaralanma anında sağlam endotel hücrelerine aktive olmuş trombositlerin yapışması prostasiklin (PG I<sub>2</sub>) ve nitrik oksit (NO) tarafından önlenir. Endotel membranında bulunan trombomodulin reseptörü trombini bağlayarak hem onu pıhtılaşma kaskadından uzaklaştırır hem de güçlü bir antikoagülan madde olan protein-C'yi aktive eder. Aktive olan protein-C faktör Va ve VIIIa'yı enzimatik yolla parçalar. Endotel hücresi ayrıca bazı plazminojen aktivatörleri salgılayarak oluşan pıhtı artıklarının anastomoz hattından temizlenmesine yardımcı olur.

Endotel hücresi Von Willebrand faktörünü sentezler. Bu faktör trombositlerin hasarlı damar duvarına yapışmasında anahtar faktördür. Ayrıca endotel hücresi pıhtılaşma sisteminin ekstrinsik yolunu harekete geçiren doku faktörünü de yaralanma anında serbestler.

Endotel devamlılığının bozulmasıyla trombositler subendotelyal kollajenle temas ederek aktive olur. Von Willebrand faktörü vasıtasıyla trombosit adezyonu gerçekleşir. Daha sonra trombosit yapısında bulunan granüllerden sekresyon meydana gelir ve sekrete edilen ADP gibi maddelerin etkisiyle bölgede trombosit agregasyonu oluşur.

Pıhtılaşma sistemi, bir dizi proenzimlerin birbirini aktive eden aktif enzimlere dönüşmesi olayıdır. Son basamakta eriyebilir bir plazma proteini olan fibrinojen aktif trombin tarafından ağ yapısındaki fibrine dönüştürülür. Trombosit kümeleri pıhtılaşma sisteminin son ürünü olan fibrin tarafından stabilize edilir ve sağlam bir trombüs yapısı oluşur.

Fibrinojen intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki ayrı yoldan aktive edilir. İntrinsik yol özetle yüzey teması ile ekstrinsik yol ise doku hasarı neticesinde aktif hale gelir. Her iki yol faktör X seviyesinde birleşerek ortak bir yoldan ilerlerler.

Oluşan pıhtının yaralanma bölgesinde sınırlı olarak tutulması doğal antikoagülasyon sistemi tarafından sağlanır.

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 S yine endotel üzerinde yer alan trombomodülin ile aktive olarak faktör Va ve VIIIa'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.

### **1.1.9. Mikrovasküler Anastomozda Farmakoterapi**

Mikrovasküler cerrahide tromboz gelişimini önlemeye yönelik preoperatif, operatif ve postoperatif dönemlerde çok çeşitli ajanlar kullanılmaktadır.

Asetil salisilik asit (ASA) düşük dozda tromboksan A<sub>2</sub> (Tx A<sub>2</sub>)'yi inhibe ederken prostaglandin I<sub>2</sub> aktivitesini etkilemez (67). Deneysel olarak Peter ve ark. (68) düşük doz asetil salisilik asitin venöz anastomozda trombüs oluşumunu önemli ölçüde azalttığını farede oluşturdukları bir femoral damar hasarında göstermişlerdir.

Dekstran hacim genişletici ve kan viskozitesini azaltıcı etkisiyle antitrombotik olarak kabul edilir.

Heparin endojen bir glikozaminoglikandır, antitrombin III kofaktörüdür ve trombin kaynaklı faktör V ve VIII'in inhibisyonundan sorumludur. Bu yolla

antikoagulan etki gösterir. Ayrıca kan viskozitesini düşürür. Mikrocerrahide hem topikal hem de sistemik olarak kullanılabilir.

Streptokinaz, Ürokinaz ve doku tipi PA mikrocerrahide trombozu çözmek için kullanılmışlardır (69).

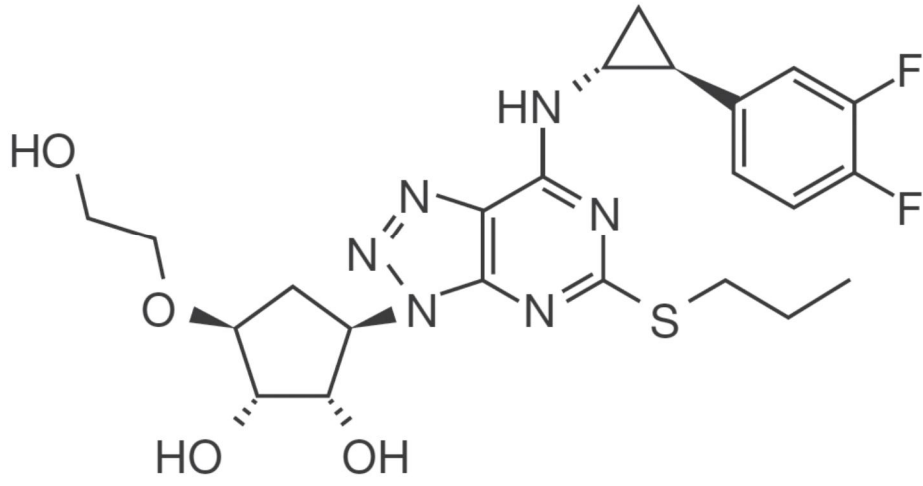
Pentoksifilin periferik damar hastalığında kullanılan eritrosit fleksibilitelerini arttıran bir ajandır.

Klopidogrel güçlü ve selektif olarak ADP reseptörlerini inhibe ederek stazla indüklenen tromboziste güçlü bir şekilde antitrombotik etki yapar (70). Clopidogrel trombosit aktivasyonunu önleyerek trombin üretimini azaltır ve antikoagulan fonksiyon gösterir, bu etki ilacın antitrombotik etkisine katkıda bulunur (71).

#### **1.1.9.1. Ticagrelor (AZD6140)**

$P_2Y_{12}$  reseptörünün 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 antitrombotik 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 (72) .

Bir antitrombotik ajan olan ticagrelor, ADP bağımlı trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu önleyebilen  $P_2Y_{12}$  ADP reseptörü üzerinden etkili, seçici ve tersinir olarak bağlanan ADP reseptör antagonisti olarak etki eder (20). Ticagrelor bu etkisi ile trombüs oluşumu ile gelişen damar tıkanıklığını azaltarak kalp krizini önleme amaçlı kullanılmaktadır (21).



Şekil 7. Ticagrelorun kimyasal yapısı.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Denekler

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden sağlanan 300–350 gram ağırlığında Wistar Albino cinsi, 12-15 haftalık, 14 adet dişi rat kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubu olmak üzere ratlar 7'şerli iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna cerrahi müdahale ve ilaç uygulamaları, kontrol grubuna ise sadece cerrahi müdahale uygulandı. Çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı'nın 2013/01 sayılı toplantısında alınan izin ile Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi operasyon bölümünde yapıldı.

**Tablo 1.** Deneklerin gruplandırılması

	N	Ticagrelor
<b>Grup 1</b>	7	Verilmedi
<b>Grup 2</b>	7	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 biri ayrı kafeslerde olacak şekilde toplam 14 adet kafeste 15 gün boyunca barındırıldı.

#### 2.1.2. Beslenme

Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan pelet forumundaki standart rat yemi kullanıldı ve ad libitum yöntemi ile beslendi. İçme suyu olarak musluk suyu verildi.

### 2.2. Deneysel Protokol

#### 2.2.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Her iki gruptaki hayvanlara aynı cerrahi müdahale uygulandı. Önce 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 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 8.** Deneğin panoya tespit edilmesi.

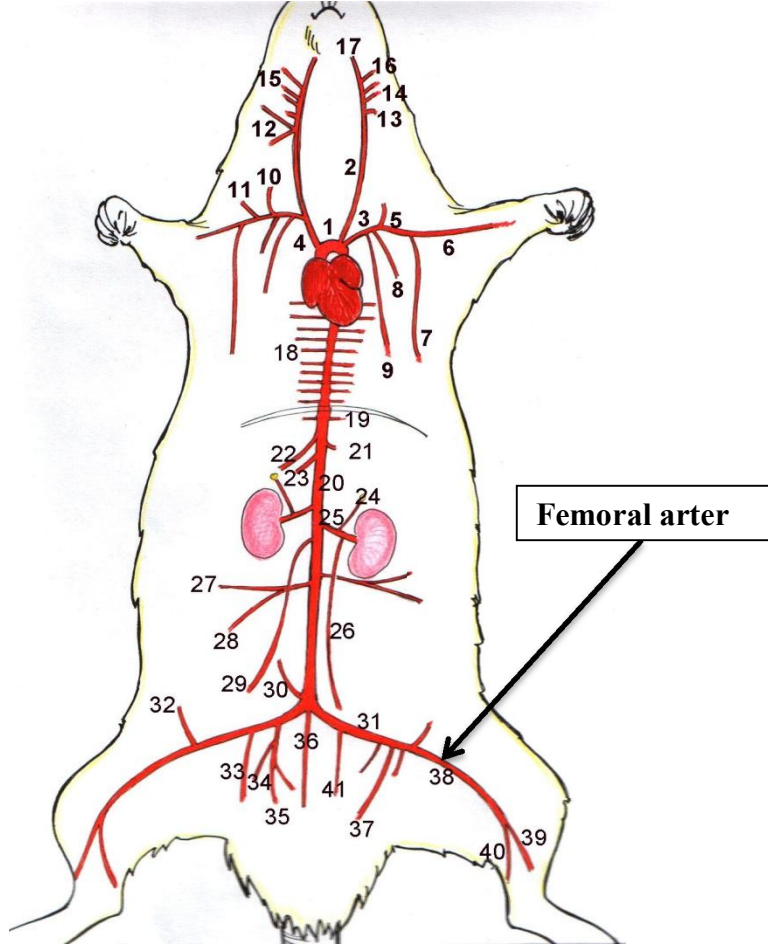
### **2.2.2. Cerrahi Teknik**

İnguinal kıvrım üzerinden oblik seyreden yaklaşık 3 santimetrelık cilt insizyonu 15 numara bistüri yardımıyla yapıldı. Makas ile künt diseksiyon yapılarak fat pad ortaya çıkarıldı (Şekil 11). Fat pad inferior ve medialden kesilerek kaldırıldı ve femoral pakete ulaşıldı (Şekil 12). Lateralden mediale doğru sırasıyla femoral sinir, arter ve venin bulunduğu paket diseke edildi. Femoral arter adventisyası diseke edildikten sonra ikili yaklaşımcı damar klempı yerleştirildi (Şekil 13). Arterin bulunduğu zemine mavi renklı artalan tabakası yerleştirildi. Femoral arter orta seviyeden mikro makas yardımıyla dik açı ile kesildi. Kesilen arter uçları mikro pensetler ile dilate edildi, 50 mililitrede 1000 ünite heparin sodyum (Nevparin<sup>®</sup>, flakon, Mustafa Nevzat İlaç, İstanbul, Türkiye) içeren serum fizyolojik ile yıkama yapıldı. Vazospazmı yenmek için %2'lik lidokain hidroklorür (Jetokain<sup>®</sup> simplex,

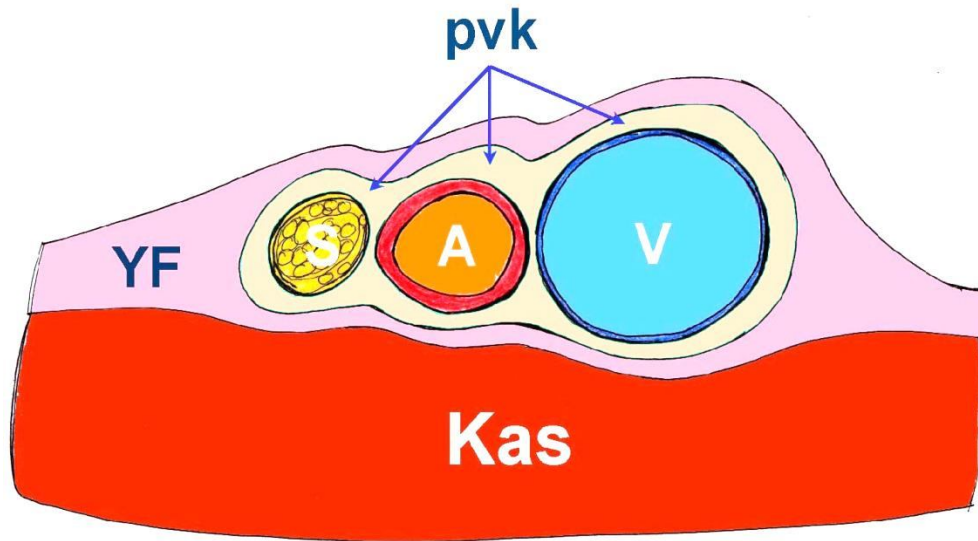
ampul, Adeka, İstanbul, Türkiye) ile hazırlanmış solüsyon kullanıldı. Arter uçları anastomoza hazır hale getirildikten sonra anastomoz işlemi başladı (Şekil 14).

Anastomoz için 75 mikron kalınlıkta iğneye sahip 10/0 naylon dikiş (Dermalon<sup>®</sup>, Davis-Geck, Gosport, İngiltere) kullanıldı. Ön yüzde 0 ve 180 derecelere tespit dikişleri konuldu. Bu iki dikiş arasında eşit aralıklarla dikişler konulduktan sonra arka yüze geçildi. Arka yüzde de tespit dikişlerinin arasında konulan dikişler ile anastomoz tamamlandı. Toplamda 6 ile 8 adet arası dikişle anastomozlar gerçekleştirildi.

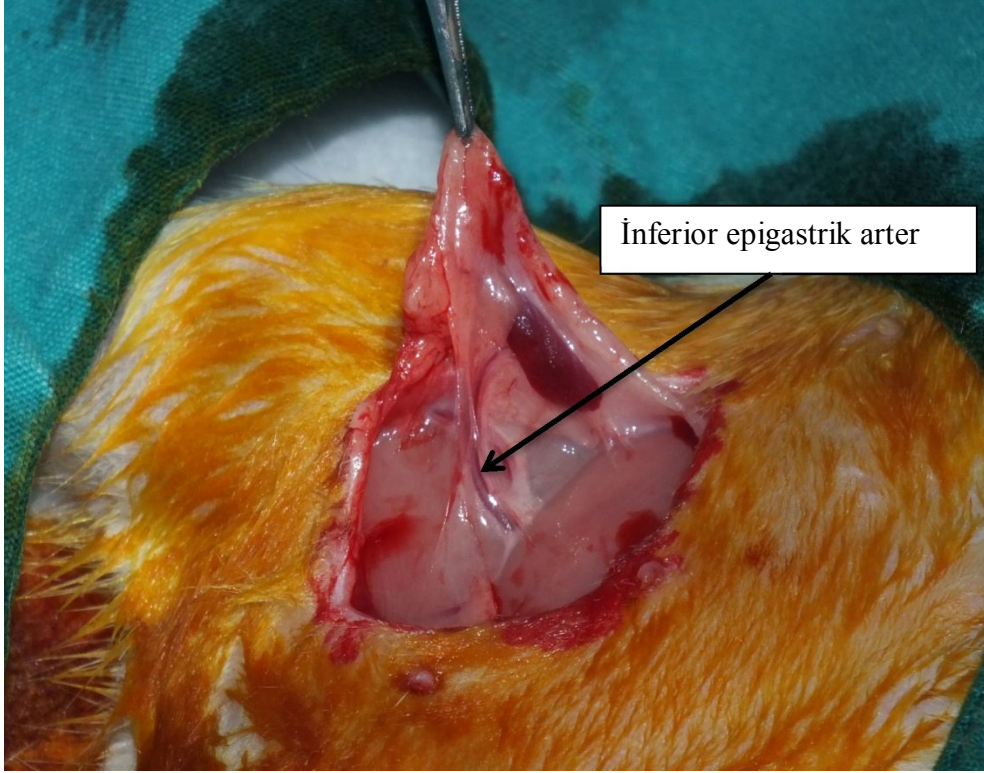
Anastomoz sonrası yaklaşımcı damar klempini açılarak kan akımı gözlemlendi (Şekil 15). Anastomoz hattında görülen küçük sızıntılar fat pad ile 1-2 dakikalık yapılan tampon sonrası durdu. Anastomozun distaline up-lift ve milking testleri yapıldı. Bütün ratlarda anastomoz sonrası 1. ve 5. dakikalarda yapılan bu testlerin pozitif olduğu, yani anastomoz hattından kan akımının geçtiği gözlemlendi. Sonrasında 3/0 ipek dikişlerle cilt insizyonu kapatıldı. Polivinilpirolidon iyot solüsyonu ile pansuman yapılarak ameliyat sonlandırıldı.



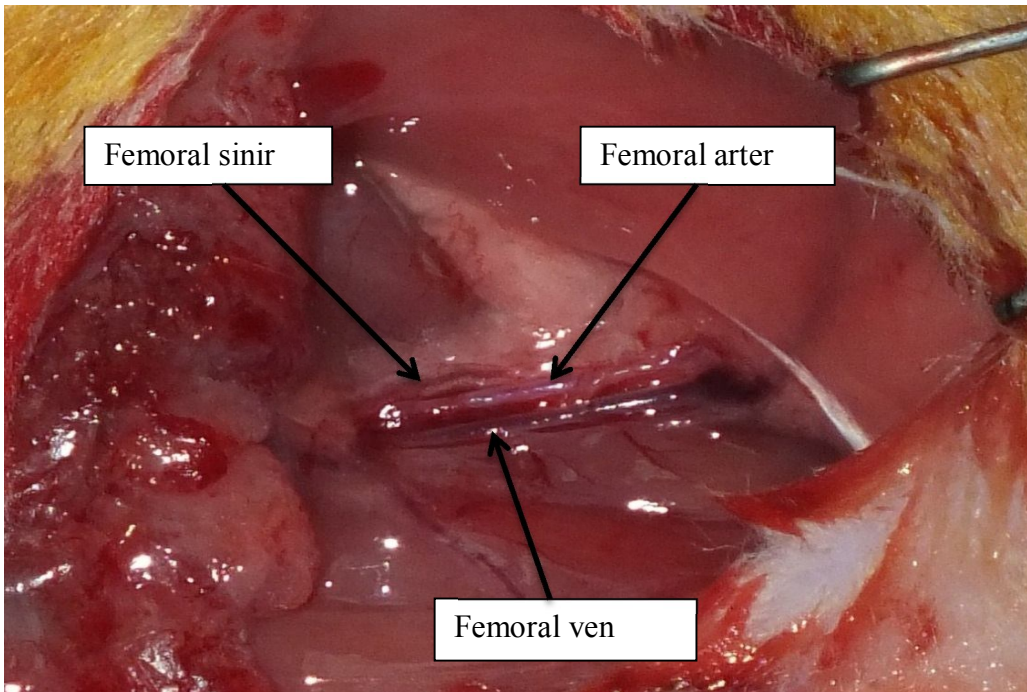
Şekil 9. Ratlarda arteriyel sistem anatomisinin şematik görünümü.



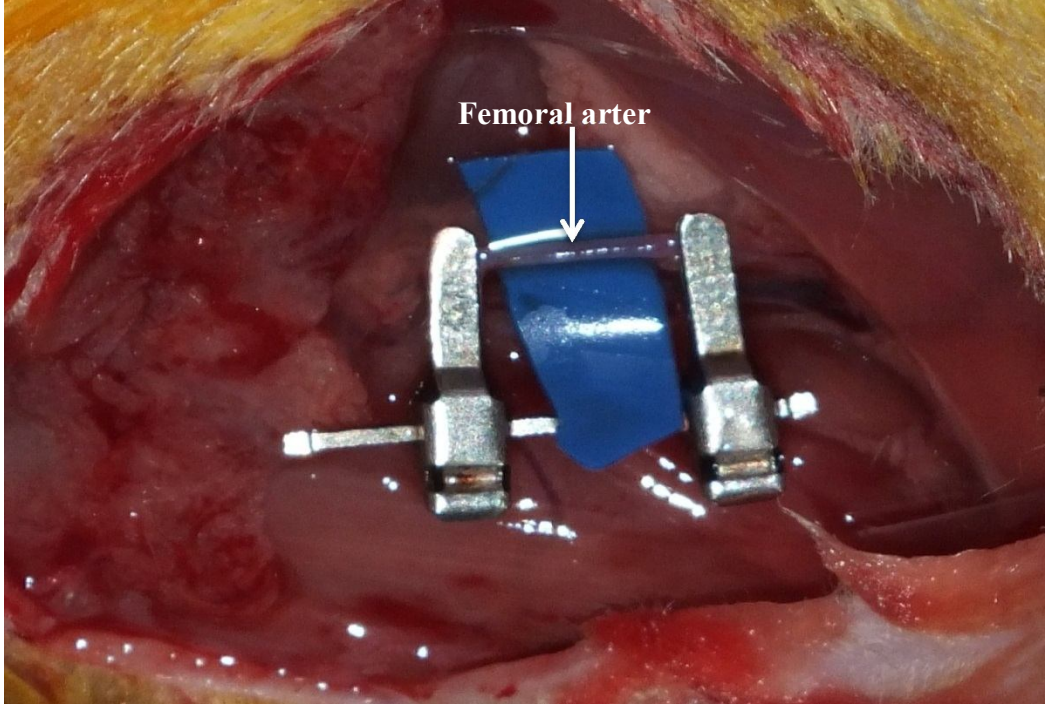
Şekil 10. Ratlarda sağ femoral damar sinir paketinin kesitsel görünümü.(pvk: perivasküler kılıf, YF: Yüzeysel fasia, S: Sinir, A: Arter V: Ven).



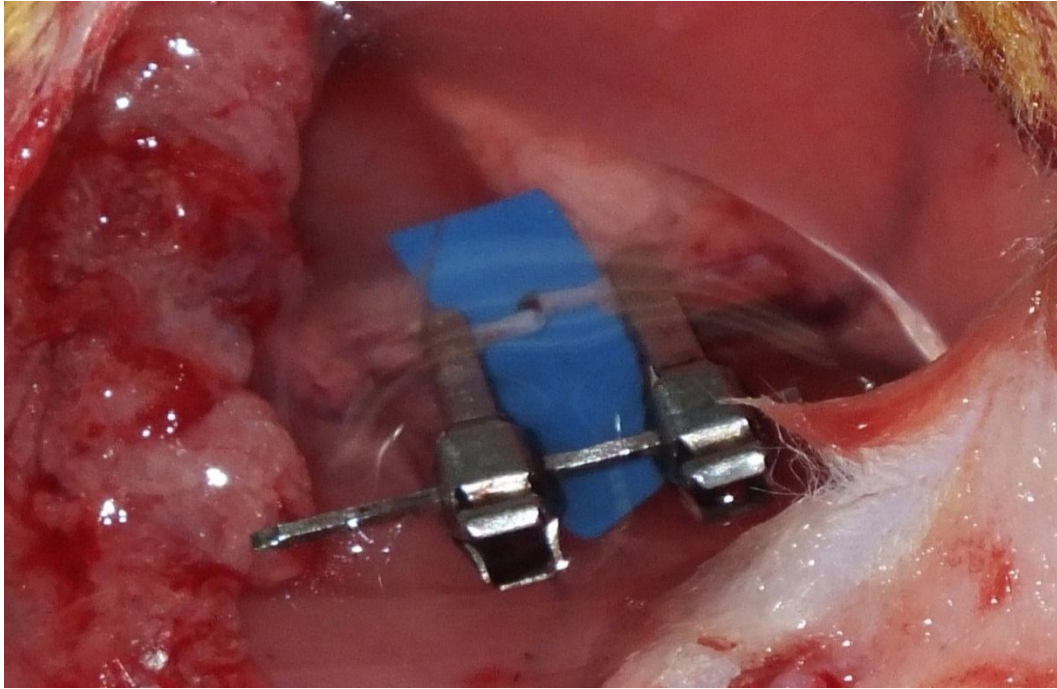
Şekil 11. Fat pad diseksiyonu.



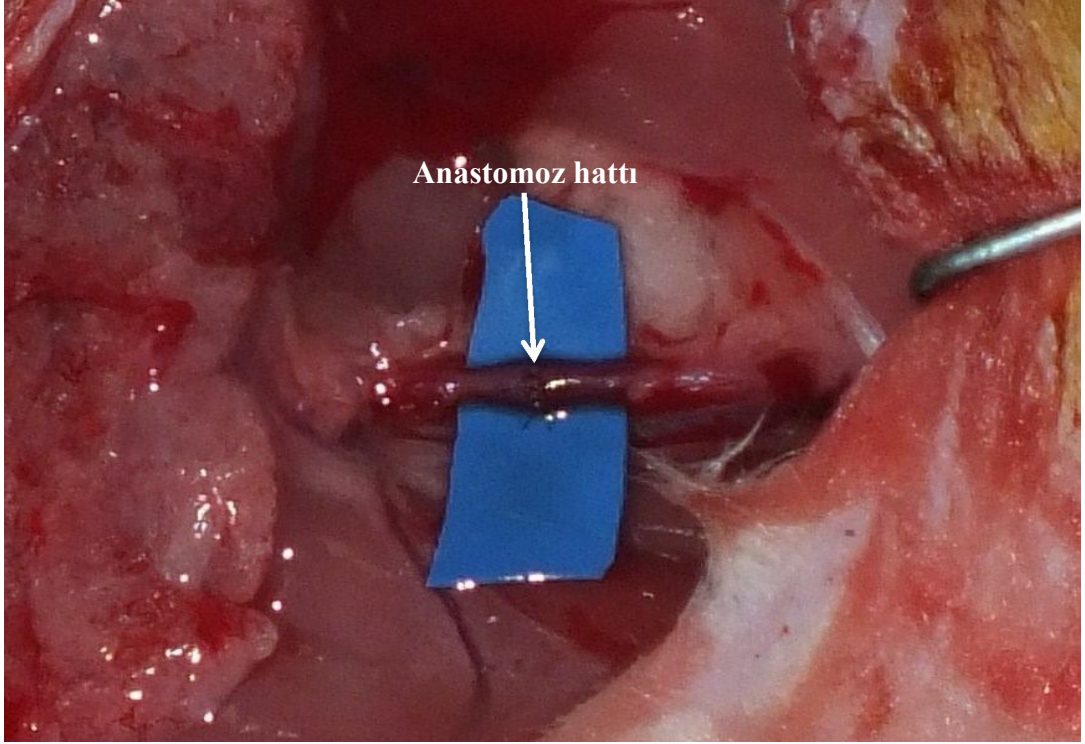
Şekil 12. Femoral damar-sinir paketinin diseksiyonu.



**Şekil 13.** İkili damar yaklaşımcı klemp ile femor arter kan akımının kesilmesi.



**Şekil 14.** Femoral arterin kesilerek anastomoza hazır hale getirilmesi.



**Şekil 15.** Anastomoz yapıldıktan ve klemler açıldıktan sonra anastomoz hattının görünümü.

### **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<sup>®</sup>, AstraZeneca AB, Södertälje, İsveç) serum fizyolojik içinde çözülmüş olarak 20 mg/kg yükleme dozu 8 French nazogastrik sonda ile oral gavaj yapılarak verildi, operasyondan 2 saat önce 2x10 mg/kg idame dozu başlandı. Operasyon sonrası 2x10 mg/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<sup>®</sup> flakon, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun<sup>®</sup> 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 makroskobik olarak değerlendirildi. Sonrasında distal sağma ve up-lift testleri yapılarak akım varlığı kontrol edildi.

Bütün deneklerde, anastomoz 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, Uzm. Dr. Gökhan ARTAŞ tarafından yapıldı.

%10' luk formaldehit ile fikse 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. Mikroskobik olarak ödem, enflamasyon artışı ve endotelizasyon parametreleri incelendi.

İncelenen kesitlerde damar duvarında görülen boyanmayan boşluklar ödem olarak değerlendirildi (Şekil 16). Ödemin daha çok damarın media tabakasında yoğunlaştığı gözlemlendi.

Kesitlerde mor boyanan, yuvarlak görünüme sahip hücreler lenfosit olarak kabul edildi (Şekil 16). Lenfositlerin bazı kesitlerle yoğunlaşması enflamasyon artışı olarak yorumlandı.

Trombüs oluşumunda en önemli role sahip olan tabaka intima tabakası intimadır. Bu tabaka içerisinde bulunan ve lümenle direkt ilişkili olan endotel hücre dizisinin devamlılık göstermesi endotelizasyon olarak kabul edildi (Şekil17).

### **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 ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. İstatistiksel çalışmada % 95 güvenilirlik düzeyi dikkate alındı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  değeri kullanıldı.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Klinik Bulgular

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

Birinci grupta üç denekte anastomoz hattından distale akım geçtiği, dört denekte ise akım geçmediği gözlemlendi. Buna karşın 2. grupta yedi deneğin tamamında distale akım geçtiği tespit edildi.

İstatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamasına karşın ( $p>0,05$ ), yüzde oranlarına bakıldığında ciddi bir fark göze çarpmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Milking testi ile anastomoz distalinde akım varlığının karşılaştırılması

		Grup 1 (Kontrol)		Grup 2 (Çalışma)	
		N	%	n	%
Akım	Var	3	42,8	7	100
	Yok	4	57,2	0	0

#### 3.2. Histolojik Bulgular

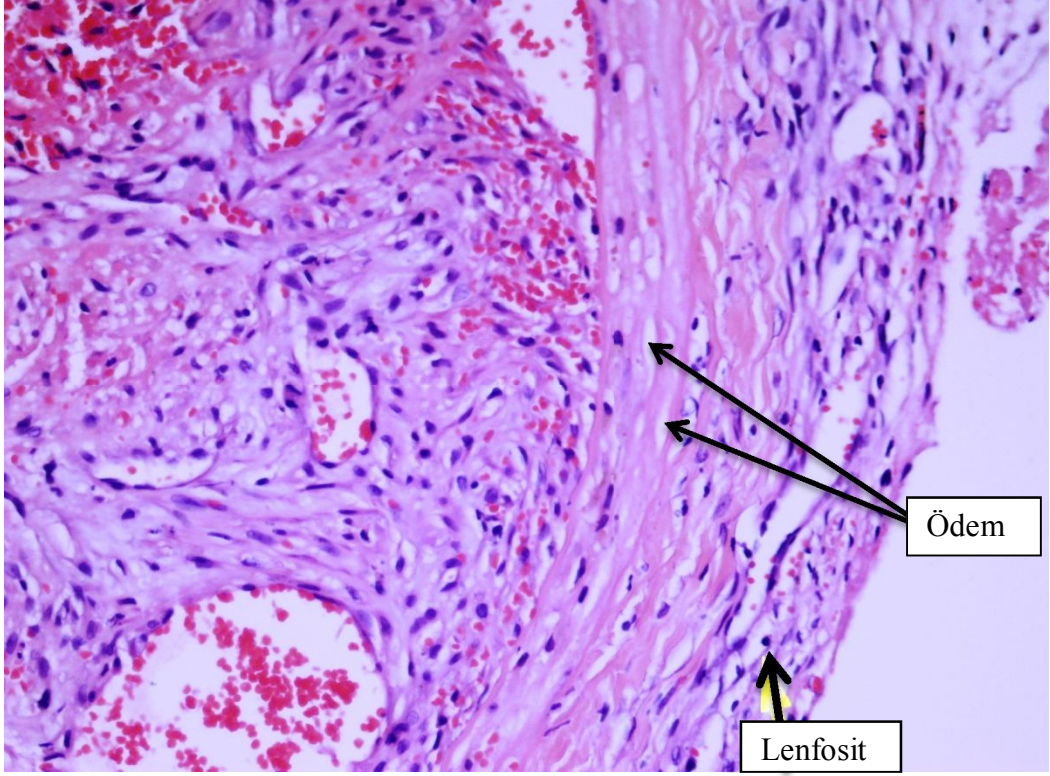
Işık mikroskobu altında yapılan incelemelerde ödem, endotelizasyon ve enflamasyon artışı değerlendirildi.

**Tablo 3.** Deney ve kontrol grubunda ödem değişkeninin karşılaştırılması

		Grup 1 (Kontrol)		Grup 2 (Çalışma)		P
		N	%	N	%	
Ödem	Var	5	71,4	3	42,8	0,286
	Yok	2	28,6	4	57,2	

**Tablo 4.** Deney ve kontrol grubunda enflamasyon artışı değişkeninin karşılaştırılması

		Grup 1 (Kontrol)		Grup 2 (Çalışma)		P
		N	%	N	%	
Enflamasyon	Var	4	57,1	1	14,3	0,571
Artışı	Yok	3	42,9	6	85,7	



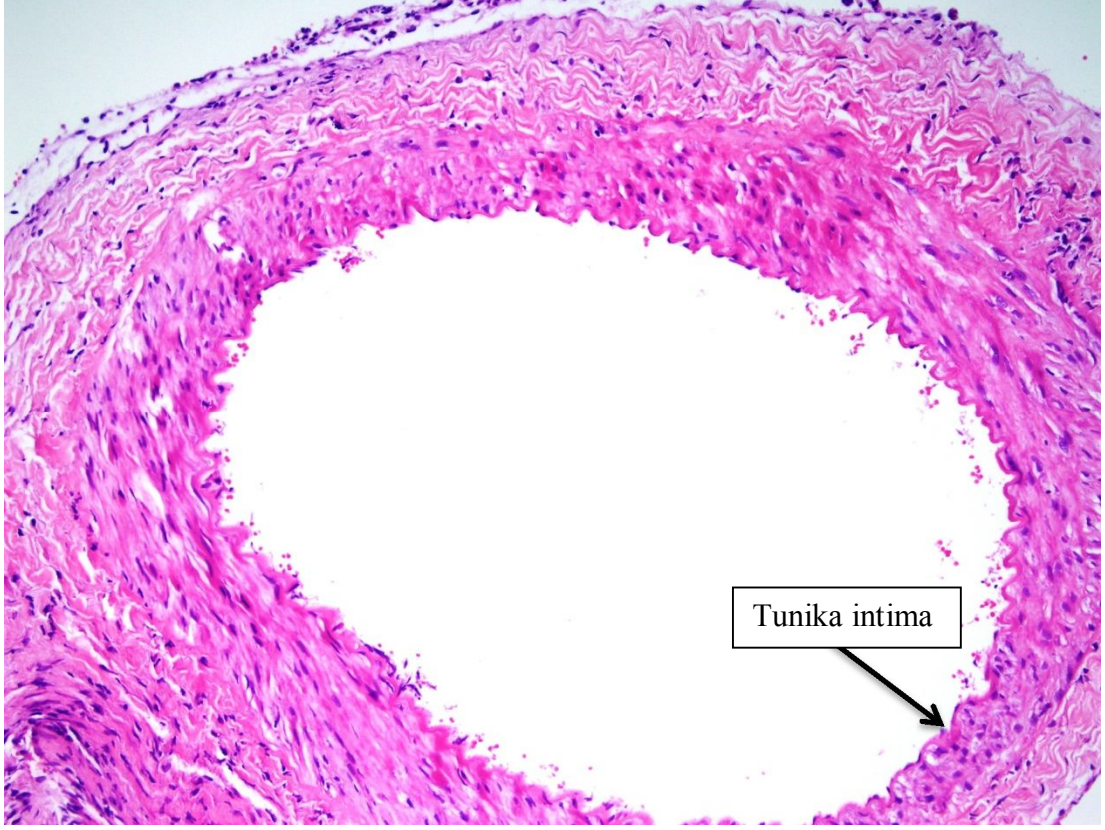
**Şekil 16.** Grup 1 anastomoz hattı kesitlerinden bir örnek (HEx400).

Yukarıdaki resimde enflamasyon artışı ve media tabakasındaki artmış ödem görülmektedir. Enflamasyon göstergesi olan lenfositlerden bir örnek gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Deney ve kontrol grubunda endotelizasyon değişkeninin karşılaştırılması

		Grup 1 (Kontrol)		Grup 2 (Çalışma)		P
		N	%	N	%	
<b>Endotelizasyon</b>	<b>Var</b>	3	42,8	6	85,7	<b>0,571</b>
	<b>Yok</b>	4	57,2	1	14,3	

Kontrol ve çalışma grubunda ödem değişkeninin karşılaştırılması sonucunda kontrol grubunda beş denekte ödem mevcutken çalışma grubunda üç denekte ödem mevcuttu. Tablo 3'e göre kontrol grubu ve çalışma grubu arasında ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

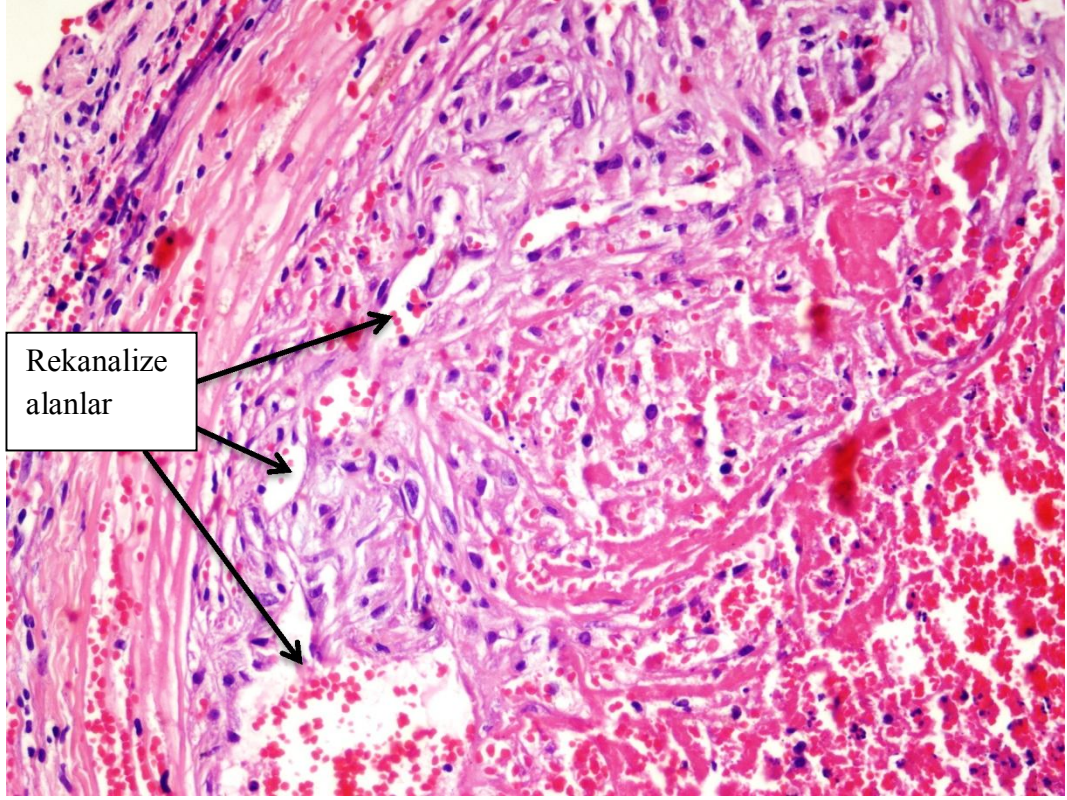


**Şekil 17.** Ticagrelor grubu (grup 2) anastomoz hattı kesitlerinden bir örnek (HEx200).

Kontrol ve çalışma grubunda enflamasyon artışı değişkeninin karşılaştırılması sonucunda kontrol grubunda dört denekte enflamasyon artışı mevcutken çalışma grubunda sadece bir denekte enflamasyon artışı mevcuttu. Tablo 4'e göre kontrol grubu ve çalışma grubu arasında enflamasyon artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

Kontrol ve çalışma grubunda endotelizasyon değişkeninin karşılaştırılması sonucunda kontrol grubunda 3 denekte endotelizasyon mevcutken çalışma grubunda altı denekte endotelizasyon mevcuttu. Tablo 5'e göre kontrol grubu ve çalışma grubu arasında endotelizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

Bunların dışında grup 1'de 2 denekte, grup 2'de 1 denekte anastomoz bölgesinde rekanalizasyon gerçekleştiği gözlemlendi (Şekil 18). Yine grup 1'de bir denekte mikroskopik olarak tromboz görüldü.



**Şekil 18.** Grup 1 deneklerde rekanalize olan bir anastomoz hattının mikroskopik görünümü (HEx400).

İncelenen ödem, enflamasyon artışı ve endotelizasyon parametlerinde, gruplar arasında her ne kadar istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir fark bulunamamış olmasına karşın yüzde değerleri karşılaştırıldığında ciddi farklar göze çarpmaktadır.

#### 4. TARTIŞMA

Son zamanlarda plastik cerrahide mikrocerrahi uygulamaları artış göstermektedir. Literatürlerde mikrocerrahi başarısızlık oranları serbest fleplerde %5-10, replantasyonlarda %15-30 arasında değişmektedir (73-75). Mikrovasküler cerrahi ile ilgili yapılan birçok çalışmada amaç, mikrocerrahideki bu başarısızlık oranlarını azaltmaktır. Özenli cerrahi, akımın devamında çok önemli bir faktördür. Diğer faktörler arasında vazospazm, kan vizkositesi, arter içi basıncı, perivasküler çevre değişiklikleri sayılabilir (76). Bu faktörler çeşitli farmakolojik ajanlarla düzenlenmeye çalışılmaktadır. Maksimum kazanç elde etmek için farmakolojik ajanların uygulama zamanı ve kullanım şekli önemlidir (74).

Mikrovasküler anastomozlarda görülen histopatolojik değişikliklerin çoğunun nedeni cerrahi travma ve manüplasyonlara bağlıdır. Bunun yanı sıra vasküler morfolojide koagülasyon mekanizması, kan basıncı gibi hemodinamik faktörler de önemli rol oynamaktadır (60).

Literatürde basit aralıklı, basit sürekli, bilezik ve manşet tekniğiyle yapılan anastomozların patensisi histopatolojik açıdan araştırılmış, en yüksek patensi oranının basit aralıklı dikiş tekniğinde olduğu görülmüş. Fakat bu teknikte enflamasyon, endotel kaybı, endotelial proliferasyon, dejenerasyon ve tunika media nekrozu gibi histopatolojik değişiklikler yüksek oranlarda bulunmuş (77). Bu veriler göstermektedir ki patolojik değişiklikler, özellikle tromboz, mikrovasküler anastomoz açısından önemli risklerdir (78).

Mikrovasküler cerrahi sırasında oluşan trombozu en aza indirmek için dikiş teknikleri geliştirilmeye çalışılmış fakat mükemmel bir anastomozda dahi damara yapılan işlemler ve iğnenin travmasına bağlı tromboz gelişimi gözlemlenmiştir (62). Schubert ve ark. (79) basit aralıklı teknikte iğnenin yarattığı travma ve lümen içindeki dikişin vasküler duvar hasarına, tromboza ve intimal hiperplaziye neden olduğunu bildirmişlerdir.

Mikrocerrahi teknikle yapılan anastomozlarda her zaman anastomozda tıkanma riski vardır. Değişik amaçlı anastomozlardan sonra %10-20 arasında arteriyel veya venöz tıkanıklığa bağlı nekroz riski mevcuttur (80, 81). Bir çalışmada 261 vakalık seride %18 oranında, başka bir çalışmada 3735 vakalık seride %21.2 oranında anastomoz tıkanıklığına bağlı nekrozlar bildirilmiştir (82, 83).

Blomgren ve ark. (84) ise 21 vakalılık serilerinde %21 oranında damar tıkanıklığına bağlı nekroz bildirmişlerdir. Gerek travma esnasındaki yaralanma, gerekse anastomoz sırasında meydana gelen endotel hasarı damar tıkanmasının başlıca sebebidir (84, 85). Arteriyel ve venöz sistemdeki tromboz oluşumu, trombosit agresyonuna ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. Trombositlerin ve fibrinin bu konudaki etkileri farklıdır.

Trombositler arteriyel trombozdan sorumlu iken venöz trombozlar başlıca fibrinden oluşur (86, 87). Hasarlı bölgeye trombosit agregasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan tromboz damarda tıkanıklığa sebep olmaktadır (84). Bunu önlemek amacıyla kullanılan başta heparin olmak üzere antitrombotik ajanlar, ameliyat bölgesi kanamaları veya sistemik kanamalara, allerjik reaksiyonlara, subkutanöz nekroza ve trombitopeniye neden olarak hasta ve hekim açısından önemli problemler oluşturmaktadır.

Geleneksel uç uca anastomoz tekniği halen günümüzde popülerliğini korusa da pek çok dezavantaja sahiptir. Damarın anastomozu esnasında arka duvardan geçme, damar duvarını tam katlı olarak tutma, yetersiz eversiyon gibi hatalar erken trombüs gelişimi ve anastomoz tıkanıklığına yol açar. Klinik mikrocerrahi deneyimi az olan bir cerrahın, laboratuvar ortamında anastomoz konusunda iyi bir eğitim almış olsa bile bahsedilen hatalardan birini veya birkaçını yapma olasılığı vardır. Deneyimli bir mikrocerrahın ise olumsuz anastomoz koşullarında (derin loj, baş boyun bölgesinde olduğu gibi pozisyon zorlukları) ve zamana karşı yarışılan durumlarda aynı cerrahi manipulasyon hassasiyetini gösteremeyeceği açıktır. En iyi ellerde yapılsa bile geleneksel uç uca anastomoz sonrası lümen çapının %15 daraldığı gösterilmiştir (88).

Çalışmamızda en çok tercih edilen dikiş tekniği olan basit, aralıklı dikiş tekniği kullanıldı. Bu geleneksel tekniğe alternatif olarak geliştirilen ilk dikiş teknikleri devamlı dikiş teknikleridir. Bu yöntemlerle düğümlenme, ipe kesme, iğneyi yeniden yakalama aşamaları es geçilerek zaman kazanılması hedeflenir fakat bu teknikte lümen daralma gibi ciddi bir problem öne çıkmaktadır. Schlechter ve Guyuron'un (7) çalışmasında tavşan femoral arterinde devamlı dikiş ile yapılan anastomozlarda akımda %45 oranında azalma tespit edilmiştir. Yazarlar özellikle 2 milimetre çapın altındaki damarlarda bu yöntemi önermemektedirler. Moscona ve

Owen (89) çalışmalarında 0.8mm çapında arterlerde devamlı dikiş ile yapılan anastomozlarda patensi oranını %73.3 olarak bildirmiştir. Adani ve ark. (90) 1,2 mm çapın altındaki venlerde devamlı dikiş ile anastomozun uygun olmayacağı görüşünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ticagrelor grubunda %100 oranında akım varlığı gözlemlendi. Diğer yandan dikiş yöntemlerine alternatif aramak amacıyla fibrin yapıştırıcılar kullanılarak yapılan anastomozlarda, cerrahi sürenin kısılması bir avantaj olarak görülmesine karşın yapıştırıcının lümenine sızarak trombus gelişimini tetiklediği bildirilmiş (45). Trombus gelişimi ve lümen daralması gibi olumsuzlukların neticesinde anastomozdan geçen kan akımı azalacak veya tamamen duracaktır. Bunun neticesinde anastomoz bölgesinde ödem ve enflamasyonda artış gözlenmesi mümkündür. Geneleksi yöntem olan basit, aralıklı dikiş tekniğini kullandığımız ve çalışma sonunda deneklerin ancak %42,8’inde akım olan kontrol grubu anastomozlarında ödem %71,4 oranında görülürken anastomoz hattında %100 akım tespit ettiğimiz ticagrelor grubunda bu oran %42,8’e düşmüştür. Aynı şekilde enflamasyon değişkeninin karşılaştırılması sonucunda kontrol grubunun %57,1’inde enflamasyon artışı görülürken bu oran ticagrelor grubunda %14,3’e gerilemiştir. Çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla ödem ve enflamasyon bulgularının daha az oranda görülmesi, kullanılan ticagrelorun anastomoz hattında oluşabilecek trombozu engellemesi sonucu ortaya çıktığı şeklinde yorumlanabilir.

Acland ve Trachtenberg (91) mekanik travmaya bağlı intimal hasar ve yara iritanlarının endotelizasyona zarar verdiğini belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar damar birleştirici aletlerle yapılan mikrovasküler anastomozlarda endotelizasyonun normalden daha hızlı geliştiğini öne sürmüşlerdir (33, 34). Diğer yandan insülin benzeri büyüme faktörü-1’in (IGF-1) kök hücrelerin mobilizasyonunu uyararak re-endotelizasyonu hızlandırdığı söylenmektedir (92). IGF-1 kullanılarak yapılan bir çalışmada, anastomoz bölgesindeki endotelizasyon oranı %50 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda oral ticagrelor alan grupta % 85,7 oranında, yani 6 denekte endotelizasyon olduğu görülmüşken kontrol grubunda % 42,8 oranında, yani 3 denekte endotelizasyon görülmüştür.

1961’de Doner ve Judkins ilk olarak heparini perkutanöz transluminal anjioplasti sırasında trombolitik ajan olarak kullanmıştır (13). Sawada, Hatayama ve Sone flebe topikal ve devamlı olarak heparin uygulayarak flebin yaşayabilirliğini

arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar heparinin trombosit agregasyonunu bozduğunu ve akımın devam etmesini sağladığını savunmuşlardır (93). Kroll ve ark. (94) retrospektif olarak gözlediği 517 serbest flepte heparin uygulamışlar ve flep kaybı insidansını azalttığını göstermişlerdir. Heparin intravasküler tromboz riskini azaltmakta oldukça etkilidir.

Yıllar içinde dextran da mikrocerrahlar tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Rothkopf ve arkadaşlarının dextranın etkilerinden bahsettiği çalışmada dextranın, trombosit adezyonunu ve prokoagülan aktiviteyi azalttığını, kanama zamanını arttırdığını, trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini ve kan viskozitesini azalttığını göstermiştir (16). Dextran mikrovasküler akımı artırır. Düşük molekül ağırlıklı heparin eklendiğinde mikroperfüzyon daha fazla artar. Khouri ve ark. (95) bir doku faktörü yolu inhibe edici ajanın (TFPI-Tissue Factor Pathway Inhibitor) flep yaşayabilirliğini artırmadaki etkisini araştırmışlardır. Doğal olarak var olan bu protein, koagülasyon sürecini yavaşlatmak için doku faktörü, faktör VIIa ve Xa ile birleşir.

Buflomedil eritrositlerin deforme olabilme yeteneğini artırır, trombosit agregasyonunu azaltır ve Tx AII trombositlerden salınır bu da güçlü bir şekilde trombosit agregasyonunu artırır ve vazokonstrüksiyon yapar. PG I<sub>2</sub> endotelden salınarak güçlü bir şekilde vazodilatör ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etki gösterir. Her iki ürün de araşidonik asit metabolizması sonucu oluşur.

Asetil salisilik asit siklooksijenazı asetiller, böylece Tx AII ve PG I<sub>2</sub> sentezi azalır (96). Salemark ve ark. (18) yaptıkları araştırmalarda aspirinin antitrombotik ajan olarak etkisini incelemişler; elde ettikleri sonuçlara göre aspirinin uygulama zamanına bağlı olarak faydalı ve zararlı sonuçlarının olduğunu göstermişlerdir. ADP ve Tx AII trombüs oluşumunun başlangıç ve ilerleme safhasında anahtar rol oynarlar. Tx AII sentez inhibitörleri mural trombüs insidansını azaltmaktadırlar (19). Sasaki ve Pang (97) ratlarda nonsteroid anti-inflamatuar tromboksan sentez inhibitörleri kullanarak bunların flep yaşayabilirliğini arttırdığını göstermişlerdir.

Clopidogrel selektif ve güçlü bir şekilde ADP nin neden olduğu trombosit agregasyonunu inhibe eden bir antitrombotik ajandır (71). Akan ve ark. (98) her bir grubu 10 rattan oluşan, çalışma ve kontrol grubu olarak belirlenen toplam 20 rat ile yaptıkları çalışmada clopidogrel'in anastomoz üzerinde olumlu etkileri olduğunu

bildirmişlerdir. Yapısal olarak tiklopidinle ilişkili bir tyenopiridin bileşiği olan clopidogrel geri dönüşümsüz trombosit inhibisyonuna neden olur. Ticagrelor ise aynı etkiyi daha hızlı ve geri dönüşümlü olarak yapmaktadır (21).

Antikoagulan terapide önemli bir faktör de ilaca bağlı gelişen istenmeyen kanamalardır. Akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada istenmeyen kanama oranı klopidogrel kullanılan hastalarda, ticagrelor kullanılan hastalara göre daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (99). Biz de ticagrelorun mikrovasküler cerrahi sonrası kullanımda daha güvenli ve daha etkili olabileceği tezi üzerinden giderek bu çalışmayı gerçekleştirdik. Ticagrelor ratlarda, oral uygulama sonrası, trombositlerden salınan ADP'yi bloke ederek trombosit agregasyonunu inhibe etmesi sonucu anastomoz bölgesindeki akımın devamlılığını sağladığını gözlemledik.

Ticagrelor kullanımının diğer ilaçlara göre daha maliyetli olması bir dezavantaj gibi görünse de ilacın reversible olmasından dolayı postoperatif dönemde istenmeyen kanamaların daha kolay kontrol altına alınabilmesi büyük bir avantaj olarak daha çok ön plana çıkmaktadır. Ticagrelor kullanımının oral alım kolaylığı, etkisinin hızlı ortaya çıkması, mikrovasküler cerrahi sonrası oluşabilecek trombüsleri başarılı bir şekilde engellemesi nedeniyle rutin kullanıma aday bir ilaç olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın sonunda yaptığımız klinik değerlendirme sonucunda, anastomoz distalinde akım varlığı oranı kontrol grubunda % 42,8'de kalması, çalışma grubunda ise bu oranın %100 olmasından yola çıkarak bu çalışmanın daha büyük sayıda denek üzerinde deneysel ve klinik çalışmalar yapılabilmesi sonucuna varılmıştır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Jacobson JH, Suarez EL. Microsurgery in anastomosis of small vessels. *Surg Forum* 1960; 11: 243–249.
2. Middleton WG, Matthews W, Chiasson DA. Histoacryl glue in microvascular surgery. *J Otolaryngol* 1991; 20: 363-366.
3. Lauritzen C. A new and easier way to anastomose microvessels. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978; 12: 291-294.
4. Androsov PI. New method of surgical treatment of blood vessel lesions. *AMA Arch Surg* 1956; 73: 902-910.
5. Samonte B, Fried M. Laser assisted microvascular anastomosis using CO2 and KTP 533fcBBK. *Lasers in Surg Med* 1991; 11: 511-516.
6. Wandström J, Wik O. Fibrin glue (Tisseel) added with sodium hyaluronate in microvascular anastomosing. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1993; 27: 257–261.
7. Schlechter B, Guyuron B. A comparison of different suture techniques for microvascular anastomosis. *Ann Plast Surg* 1994; 33: 28–31.
8. Asko-Seljavaara S. Free style free flaps. In programs and abstracts of the seventh congress of the international society of reconstructive microsurgery. New York: 1983: 120-121.
9. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987; 40: 113-141.
10. Wei FC, Celik N. Perforator flap entity. *Clin Plast Surg* 2003; 30: 325-329.
11. Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y. Medial plantar flaps with supermicrosurgery. *Clin Plast Surg* 2003; 30: 447-455.

12. Pieptu D, Luchian S. Loupes-only microsurgery. *Microsurgery* 2003; 23: 181-189.
13. Lee KS, Suh JD, Han SB, Yoo JC. The effect of aspirin and prostaglandin E1 on the patency of microvascular anastomosis in the rats. *Hand Surg* 2001; 6: 177-185.
14. Mann KG, Tracy PG, Krishnaswamy S, Jenny RJ, Odegaard BH, Neisheim ME. Platelets and coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. Varstraete J, Lijnen R, Arnout J (eds). Leuven: University Press 1987: 505-524.
15. Talbot MD, Ambler J, Butler KD. Recombinant desulphatohirudin (CGP 39393). Anticoagulant and antithrombotic properties in vivo. *Thrombin Haemostas* 1990; 64: 464-480.
16. Rothkopf DM, Chu B, Bern S, May JW. The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. *Plast Reconstruct Surg* 1993; 92: 511.
17. Galla TJ, Saetzler RKE, Hammersen F, Messmer K. Increase in skin-flap survival by the vasoactive drug buflomedil. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 130.
18. Salemark L, Wislander JB, Dougan P, Arnlfots B. Time of low-dose acetylsalicylic acid administration influences in vivo platelet function and thrombus formation following arteriotomy and intimestomy; an experimental study in small arteries of rabbits. *Microsurgery* 1990; 11: 209.
19. Buckley RC, Davidson SF, Das SK. Effects of ketorolac tromethamine (Toradol<sup>®</sup>) on a functional model of microvascular thrombosis. *Br J Plast Surg* 1993; 46: 296.
20. Wilmington D. Astra-Zeneca; Brilinta (ticagrelor) Tablets, prescribing information. July 2011. Available at: [www1.astrazenecaus.com/pi/brilinta.pdf](http://www1.astrazenecaus.com/pi/brilinta.pdf). Accessed February 28, 2012.

21. Fuller R, Chavez B. Ticagrelor (Brilinta), an antiplatelet drug for acute coronary syndrome. *PT* 2012; 37(10): 562-568.
22. Bayramiçli M (ed). *Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri*. 1. Baskı, İstanbul: A4 Ofset Matbaacılık, 2005: 3-415.
23. Lohman R, Siemionow M, Rockwell WB, Lister GD. Acute adverse effects of blunt adventitial stripping. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 60-65.
24. Lohman R, Siemionow M, Lister G. Advantages of sharp adventitial dissection for microvascular anastomoses, *Ann Plast Surg* 1998; 40: 577-585.
25. Chen L, Chiu DTW. Spiral interrupted suturing technique for microvascular anastomosis: A comparative study. *Microsurgery* 1986; 7: 72-78.
26. Lin TS, Chiang YC. Combined microvascular anastomosis: Experimental and clinical experience. *Ann Plast Surg* 2000; 45: 280-285.
27. 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.
28. Cordeiro PG, Santamaria E. Experience with the continuous suture microvascular anastomosis in 200 consecutive free flaps. *Ann Plast Surg* 1998; 40: 1-6.
29. 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.
30. 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.

31. Nakayama K, Yamamoto K, Makino H. A new vascular anastomosing instrument and its clinical application. *Clin Orthop* 1963; 29: 123-128.
32. Ostrup LT, Berggren A. The UNILINK instrument system for fast and safe microvascular anastomosis. *Ann Plast Surg* 1986; 17: 521-525.
33. 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.
34. Ragnarsson R, Berggren A, Ostrup LT, Gilbert RW. Arterial end-to-side anastomosis with the UNILINK system. *Ann Plast Surg* 1989; 22: 405-415.
35. Jain KK, Gorisch W. Repair of small blood vessels with the neodymium-YAG laser: a preliminary report. *Surgery* 1979; 85: 684-688.
36. 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.
37. Kiyoshige Y, Tsuchida H, Hamasaki M, Takayanagi M, Watanabe Y: CO<sub>2</sub> laser assisted microvascular anastomosis: biomechanical studies and clinical applications. *J Reconstr Microsurg* 1991; 7: 225-230.
38. Nakamura T, Fukui A, Maeda M, Kugai M, Inada Y. Microvascular anastomosis using an Nd-YAG laser. *J Reconstr Microsurg* 2000; 16: 577-584.
39. Pribil S, Powers SK. Carotid artery end-to-end anastomosis in the rat using the argon laser. *J Neurosurg* 1985; 63: 771-775.
40. Reali UM, Gelli R, Giannotti V, Gori F, Pratesi R, Pini R: Experimental diode laser assisted microvascular anastomosis. *J Reconstr Microsurg* 1993; 9: 203-210.

41. Bürger RA, Gerharz CD, Draws J, Engelmann UH, Hohenfellner R. Sutureless laser welded anastomosis of the femoral artery and vein in rats using CO<sub>2</sub> and Nd: YAG lasers. *J Reconstr Microsurg* 1993; 9: 213-218.
42. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2002; 18: 27-33.
43. 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.
44. Hosbein DJ, Blumenstock DA. Anastomosis of small arteries using tissue adhesive. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118: 112-114.
45. Lemaire D, Mongeau J, Dorion D. Microvascular anastomosis using histoacryl glue and an intravascular soluble stent. *J Otolaryngol* 2000; 29: 199-205.
46. Belboul A, Dernevik L, Aljassim O, Skrbic B, Radberg G, Roberts D. The effect of autologous fibrin sealant (Vivostat) on morbidity after pulmonary lobectomy: a prospective randomised, blinded study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1187-1191.
47. Hammond TM, Grahn MF, Lunniss PJ. Fibrin glue in the management of anal fistulae. *Colorectal Dis* 2004; 6: 308-319.
48. Buckley RC, Breazeale EE, Edmond JA, Brzezienski MA. A simple preparation of autologous fibrin glue for skin-graft fixation. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 202-206.
49. Fezza JP, Cartwright M, Mack W, Flaharty P. The use of aerosolized fibrin glue in facelift surgery. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 658-664.
50. Mandel MA. Minimal suture blepharoplasty: closure of incisions with autologous fibrin glue. *Aesthetic Plast Surg* 1992; 16: 269-272.

51. 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.
52. Gestring GF, Lerner R, Requenna R. The sutureless microanastomosis. *Vasc Surg* 1983; 364-367.
53. Wadstrom J, Wik O. Fibrin glue (Tisseel) added with sodium hyaluronate in microvascular anastomosing. *Scand J Plast Reconstr Surg* Dec 1993; 27: 257-261.
54. Karl P, Tilgner A, Heiner H. A new adhesive technique for microvascular anastomoses: a preliminary report. *Br J Plast Surg* Jan 1981; 34: 61-63.
55. Sugiura K, Nakatsuchi Y, Yagi R, Sugimoto Y. A new method for venous interposition grafts using fibrin glue. *Microsurgery* 1985; 6: 125-128.
56. Dresdale A, Rose EA, Jeevanandam V, Reemtsma K, Bowman FO, Malm JR. Preparation of fibrin glue from single-donor fresh-frozen plasma. *Surgery* 1985; 97: 750-755.
57. Keklik B. IGF-I Adlı Otokoid Ajanın Sistemik Kullanımında Sıçan Arter Anastomozu Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, 2011.
58. Lawrence WT, Kashyap A. Healing of nerves, blood vessels, muscle, tendon, cartilage and bone. Achauer BM, Eriksson E (Ed). *Plastic Surgery* Mosby St Louis, 2000: 79-96.
59. Lidman D, Daniel RK. Evaluation of clinical microvascular anastomoses-reasons for failure. *Ann Plast Surg* 1981; 6: 215-223.
60. Karl P, Tilgner A, Heiner H. Histopathologic findings in a human arterial anastomosis after free flap transfer. *Microsurgery* 1980; 1: 394.

61. Orak I, Güneren E, Yildiz L. A new technique for microvascular anastomosis: Eversion with 3 horizontal mattress sutures. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 3-80.
62. Adams WP, Ansari MS, Hay MT, Tan J, Robinson JB, Friedman RM, Rohrich RJ. Patency of different arterial and venous end-to-side microanastomosis techniques in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 61-156.
63. Kischer CW, Weinstein PR, Spall R, Brendel K. Morphological studies of cellular responses to experimental arterial grafts. *Microsurgery* 1990; 11: 34-39.
64. Padubidri AN, Browne E, Kononov A. Fibrin glue-assisted end-to-side anastomosis of rat femoral vessels: comparison with conventional suture method. *Ann Plast Surg* 1996; 37: 41-47.
65. Mital D, Foster PF, Jensik SC, del Rio JV, Sankary HN, McChesney LP, Williams JW. Renal transplantation without sutures using the vascular clipping system for renal artery and vein anastomosis: A new technique. *Transplantation* 1996; 62: 1171-1173.
66. Özbay G. Kan akımı bozuklukları ve şok. *Temel Patoloji*, 2. Basım. İstanbul: Nobel, 1995; 61-81.
67. Clarke RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991; 325: 1137-1141.
68. Peter FW, Franken RJPM, Wang WZ. Effect of low dose aspirin on thrombus formation at arterial and venous microanastomoses and on the tissue microcirculation. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 1112–1121.
69. Hanasono MM, Butler CE. Prevention and treatment of thrombosis in microvascular surgery. *J Reconstr Microsurg* 2008; 24: 14-305.

70. Sa SD, Machin SJ. Clopidogrel: a novel antiplatelet agent. *Hospital Medicine* 1999; 60: 362-363.
71. Heralut 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.
72. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y<sub>12</sub> antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038-1047.
73. Basile AP, Fiala TGS, Yaremchuk MJ. The antithrombotic effects of ticlopidine and aspirine in a microvascular thrombogenic model. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 1258-1264.
74. Hamilton RB, O'Brien B, Morrison A, Macleod AM. Survival factors in replantation and revascularization of the amputated thumb: 10 years experience. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1984; 18: 163.
75. Shaw WW. Microvascular free flaps: the first decade. *Clin Plast Surg* 1983; 10: 3.
76. Seaber AV. Laboratory design in preparing for elective microvascular surgery. *Hand Clin* 1985; 1: 233.
77. Radad K, El-Shazly M. Clinical and pathological assessment of different suture techniques for microvascular anastomosis in rat femoral artery. *J Vet Sci* 2007; 8: 73-269.
78. Ching S, Thoma A, Monkman S, Kelton JG. Inhibition of microsurgical thrombosis by the platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist SR121566A. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 177-185.

79. Schubert HM, Hohlrieder M, Falkensammer P, Jeske HC, Moser PL, Kolbitsch C, Biebl M. Bipolar anastomosis technique (BAT) enables "fast-to-do", high-quality venous end-to-end anastomosis in a new vascular model. *J Craniofac Surg* 2006; 17: 768-772.
80. Kleinert HE, Kastan HL, Romere LJ. Small blood vessel anastomosis for salvage of severely injured upper extremity. *J Bone Joint Surg* 1963; 45: 788.
81. Spanganagel U, Kujath P. Low molecular weight heparin for the prevention of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster Cast. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1983; 19: 131.
82. Cobbett JR. Small vessel anastomosis. A Comparison of suture techniques. *Br J Plast Surg* 1967; 22: 16.
83. Kwan CT, Yang WK, Yuong HL. Replantation and revascularization of hands: Clinical analysis and functional results of 261 cases. *J Hand Surg* 1989; 14: 17.
84. Blomgren I, Blomqvist G, Ejeskar A. Hand function after replantation or revascularization of upper extremity injuries. *Scand Plast Reconstr Surg* 1988; 22: 93.
85. Vilson NV, Salisbury JR, Kakkar VV. Effect of low molecular weight heparin on intimal hyperplasia. *Br J Surg* 1991; 78: 1381.
86. Zhongwei C, Hanliang Y. Current procedures in China on replantation of severed limbs and digits. *Clin Orth Related Res* 1987; 215: 15.
87. Verstraete M, Boogaerts MA. Haematological disorders. Speight TM (Ed.) *Avery's Drug Treatment*. 3rd ed, Auckland: Adis Pres Ltd, 1987: 958.
88. Siemionow M. Histopathology of microarterial anastomoses: end-to-end versus end-in-end (sleeve) technique. *J Hand Surg* 1990; 15: 619-625.

89. Moscona AR, Owen ER. Continuous anastomotic technique in microsurgery. *Isr J Med Sci* 1978; 14: 979-983.
90. Adani A, Castagnetti C, Lagana A, Perretti M, Caroli A. Proposition for a new continuous suturing technique for microvascular anastomosis: a comparative study. *Br J Plast Surg* 1988; 41: 506-508.
91. Acland RD, Trachtenberg L. The histopathology of small arteries following experimental microvascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg* 1977; 60: 868-875.
92. Cittadini A, Monti MG, Castiello MC, D'Arco E, Galasso G, Sorriento D, et al. Insulin-like growth factor-1 protects from vascular stenosis and accelerates re-endothelialization in a rat model of carotid artery injury. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1920-1928.
93. Sawada Y, Hatayama I, Sone K. The effect of continuous topical application of heparin on flap survival. *Br J Plast Surg* 1992; 45: 515.
94. Kroll SS, Miller MJ, Reece GP. Anticoagulants and hematomas in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 643.
95. Khouri RK, Koudsi B, Kaiding F. Prevention of thrombosis by topical application of tissue factor pathway inhibitor in a rabbit model of vascular trauma. *Ann Plast Surg* 1993; 30: 398.
96. Senderoff DM, Israell D, Zhang WX. Iloprost improves survival of ischemic experimental skin flaps. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 490.
97. Sasaki GH, Pang CY. Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability of acute skin flaps: effects on viability and mode of action. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 33.
98. Akan M, Karanfil H, Çakır B, Kadılar V, Aköz T. Ratlarda Clopidogrel'in Mikrovasküler Anastomozlarda Kan Akımı Üzerine Etkisi. *Türk Plast Rekonstr ve Estetik Cerrahi Dergisi* 2008; 16: 42-46.

99. Birkeland K, Parra D, Rosenstein R. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: focus on ticagrelor. *J Blood Med* 2010; 1: 197–219.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Kilis'te doğdum. İlkokulu 1990-1995 yılları arasında Kilis Aslanbey İlkokulu'nda okudum. Ortaokulu 1995-1998 yıllarında Kilis Mehmet Uluğcan Ortaokulu'nda okudum. Lise öğrenimimi 1998-2002 yılları arasında Kilis Hacı Mehmet Koçarlan Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'ne başladım. 2008 yılında Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Mezun olduktan sonra 2008 yılı Eylül ayında Kilis'te mecburi hizmet görevine başladım. 4 ay sağlık ocağında, 7 ay da devlet hastanesi acil biriminde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2009 ilkbahar dönemi tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümünü kazandım ve 27 Ağustos 2009'da göreve başladım. Halen bu görevde çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuğum var.