

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GLUTEUS MAXİMUS ADALE FLEPLERİNDE
ANASTOMOZ ÖNCESİNDE GELİŞEBİLECEK
TROMBOZDA KULLANILACAK ANTİTROMBOTİK
İLAÇLARIN ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI
(RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA)**

DR. EMRE GÜNER

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. KADİR ERTEM

MALATYA 2008

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GLUTEUS MAXİMUS ADALE FLEPLERİNDE
ANASTOMOZ ÖNCESİNDE GELİŞEBİLECEK
TROMBOZDA KULLANILACAK ANTİTROMBOTİK
İLAÇLARIN ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI
(RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA)**

UZMANLIK TEZİ

**DR. EMRE GÜNER
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. KADİR ERTEM
MALATYA 2008**

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2007/21 proje numarası ile desteklenmiştir.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
RESİMLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
I- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II- GENEL BİLGİLER.....	3
II.1- FLEPLER.....	3
II.1.a-Flep Tanımı ve sınıflandırılması..	3
II.1.b Tarihçe.....	7
II.1.c-Flep Fizyopatolojisi.....	8
II.1.d-Gluteus Maksimus Kas Flebi.....	11
II.2-HEMOSTAZ.....	12
II.3-KOAGÜLASYON(Pıhtılaşma.....	13
II.3.a-Pıhtılaşmanın Başlatılması Ve Sürdürülmesi.....	14
II.3.b-Von Willebrand Faktör'ün Yapısı Ve İşlevleri.....	15
II.3.c-Fibrinojen.....	16
II.3.d-Trombomodülin.....	17
II.4- TROMBOZ(Trombüs Oluşumu).....	18
II.5- ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR.....	19
II.5.a-Heparin.....	19
II.5.a-1-Heparin'in Etki Mekanizması.....	20
II.5.b- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Ve Türleri.....	21
II.5.c- Aspirin.....	21
II.5.c.1- Aspirin'in Etki Mekanizması.....	22
III- GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
III.1- Standart Hazırlık.....	25
III.2- Yöntem.....	26
III.2.a- Anestezi Yöntemi.....	26
III.2.b- Cerrahi Yöntem.....	26

III.3- Deney Gruplarının Oluşturulması.....	26
III.4- Yöntemin Değerlendirilmesi.....	27
III.4.a-İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	27
III.4.b- İstatistiksel Değerlendirme.....	29
IV- BULGULAR.....	31
IV.1- Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları.....	31
V- TARTIŞMA.....	39
VI- SONUÇ.....	42
VII- ÖZET.....	43
VIII- SUMMARY.....	44
IX- KAYNAKLAR.....	45

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Cerrahi ve anestezi uygulamaları için kullanılan malzemeler	25
Tablo 2: Dokudaki Fibrinojen varlığının gruplara göre dağılımı	29
Tablo 3: Dokudaki Vwf'ün varlığının gruplara göre dağılımı	30
Tablo 4: Dokudaki Trombomodülin varlığının gruplara göre dağılımı	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Rotasyon Flebi	5
Şekil 2: Transpozisyon Flebi	6
Şekil 3: Pıhtılaşma Kaskadı	14
Şekil 4: vWf'n Moleküler Yapısı	16
Şekil 5: Trombomodülin'in Etki Mekanizması	18
Şekil 6: Prostaglandin Sentezi	24

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1: Dokudaki fibrinojen varlığının hafif derece tutulum görünümü	33
Resim 2: Dokudaki fibrinojen varlığının orta derece tutulum görünümü	34
Resim 3: Dokudaki fibrinojen varlığının şiddetli derece tutulum görünümü	34
Resim 4: Dokudaki vWf varlığının hafif derece tutulum görünümü	35
Resim 5: Dokudaki vWf varlığının orta derece tutulum görünümü	35
Resim 6: Dokudaki vWf varlığının hafif derece tutulum görünümü	36
Resim 7: Dokuda trombomodülin varlığının olmadığı görünüm	36
Resim 8: Dokudaki trombomodülin varlığının hafif derece tutulum olduğu görünüm	37
Resim 9: Dokudaki trombomodülin varlığının orta derece tutulum olduğu görünüm	37
Resim10 Dokudaki trombomodülin varlığının şiddetli derece tutulum olduğu görünüm	38

KISALTMALAR

- . **AIII** :.....Antitrombin III
- . **DMAH**:.....Düşük molekül Ağırlıklı Heparin
- . **TxA2**:..... Tromboksan
- . **COX-1**:..... Siklooksijenaz 1
- . **COX-2**:..... Siklooksijenaz 2
- . **PG**:.....Prostoglandin
- . **FV**:..... Faktör beş
- . **FVIII**:..... Faktör sekiz
- . **t-PA**:..... Doku Plazminojen Aktivatör
- . **vW F**:..... Von Willebrand Faktör
- . **PAI**:..... Plazminojen Aktivatör İnhibitör
- . **PS**:..... Fosfatidil Serin
- . **NO**:..... Nitrik Oksid
- . **Kd**:..... Kilo Dalton
- . **TAFI**:.....Trombinle İnhibe Edilen Fibrinolizis İnhibitörü
- . **IL**:..... İnterlökin
- . **TNF**:..... Tümör Nekroze Faktör
- . **TM**:..... Trombomodulin
- . **CRP**:..... C Reaktif Protein
- . **APC**:..... Aktive Protein C
- . **ICAM**:..... İntersellüler Adhezyon Molekülü
- . **DIC**:.....Dissemine İntravasküler Koagülasyon
- . **A III**:..... Antitrombin üç
- . **DMAH**:..... Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
- . **ASA**:.....Asetil Salisik Asit
- . **TXA**:.....Tromboksan A
- . **NSAID**:..... Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaç

I-GİRİŞ VE AMAÇ

Travma, tümör rezeksiyonları, yanıklar vb. sonucu oluşmuş pek çok geniş doku defektinin kapatılması için cilt greftlerinden serbest fleplerine kadar çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Flep, kendi damarsal yapısıyla yaşarken, verici bir bölgeden alıcı bir bölgeye aktarılabilen bir doku ünitesidir.(1) Kapatılacak defektin ve verici bölgenin özellikleri göz önüne alınarak çeşitli flepler (cilt, kas, fasya veya kompozit) kullanılabilir. Flep cerrahisinin başarısı flep yaşayabilirliği ile paralel gitmekte olduğundan, uygulanan flebin kısmi ya da tam kaybı halen ortopedik ve plastik cerrahinin önemli bir problemi olmaya devam etmektedir.(2,3)

Ortopedik cerrahide flep uygulamaları önemli bir yer tutmaktadır. Flep cerrahisi cerrah açısından meşakkatli ve zaman alan bir müdahale olup hasta açısından da birtakım morbiditeleri barındırır. Flepte nekroz gelişimi, flep transferi sürecinde karşılaşılabilen komplikasyonların başında gelir. Flepte nekroz oluşumunun temelinde flebi besleyen pedikül ve damarsal yapılarda trombüs gelişmesidir. Bundan dolayı, flep yaşam oranlarını artırmak için çeşitli yöntemler ve ilaçlar kullanılmaktadır.

Yaptığımız literatür taramalarına göre, bugüne kadar flepte meydana gelen trombüsü inceleyen deneysel çalışmalarda, genellikle aspirin, standart heparin, düşük yoğunluklu heparin, reomakrodeks gibi ilaç ve solüsyonlar ayrı ayrı kullanılmış ancak bunlar arasında geniş kapsamlı karşılaştırmalı çalışma bulunmamıştır.

Bu çalışmada gluteus maksimimus adale flep pedinkülü ayrılma sonrasında, flepte anastomoz öncesi erken dönemde gelişen trombozun immunhistokimyasal yöntemlerle araştırılması ve bu trombozu en çok azaltan ilaç protokolünü bulmak amaçlanmıştır.

II - GENEL BİLGİLER

II.1- FLEPLER

II.1.a- Flep Tanımı ve Sınıflandırılması:

Flepler, vasküler beslenmesi korunarak, bir bölgeden başka bir bölgeye taşınabilen doku parçalarıdır ve vücudun tüm bölgelerindeki defektlerde kullanılabildikleri için rekonstrüksiyon cerrahisinde oldukça geniş bir bölümü oluşturmaktadırlar.

Flepler, kanlanma kaynağı, flebi oluşturan dokuların kompozisyonu, aktarılma şekilleri ve yerlerine göre sınıflandırılabilirler.(4,5)

1- Kanlanma kaynağına göre

A- Random flep: Random paternli fleplerin geliştirilmesi sırasında deriye kan temin eden kaynağın subdermal pleksus olduğu düşünülür. Arteriyel ve venöz kanala olan subdermal pleksus deriye paralel şekilde bulunur ve yüzeyine bitişiktir. Lokal kutanöz flepler olarak da bilinen random paternli deri flepleri bu subkutan pleksuslar ile beslenirler. Pedikülünden belirli bir arter ve ven geçmez. Vücudun herhangi bir bölgesinden hazırlanabilir. Boyu eninin iki katını geçmez (11, 12, 13).

B- Aksiyel flep: Anatomik olarak özel bir arteriyel-venöz sistemleri vardır. Pedikülünden belirli arter ve ven girer. Subkutan dokuda flep aksı boyunca uzanan bir artere sahip direk kutanöz yolla veya fasyanın yanında ya da içindeki

bir damardan fasiyokutan yolla beslenir. Direkt kutanöz arterler kas ile subkutan doku arasında ilerledikleri için flep proksimalde subkutan dokunun tüm kalınlığını içerir. Boyları direkt kutanöz arterin boyuna ek olarak, dermal-subdermal pleksusla beslenen distal deriye de bağlıdır. Rastgele tasarımlı fleplerden daha uzun boylu olarak planlanabilir. Venöz drenajlar hem yüzeyel hemde derin venlerle olur. Avantajları flebin boyu eninin 5-6 katı kadar hazırlanabilir olmasıdır. Aksiyel paternli flepler; yarımada, ada ve serbest flepler olarak hazırlanabilir (11,12)

2) Flebin doku içeriğine göre

A- Deri flepleri (kutanöz)

B- Kas flepleri (musküler)

C- Fasya flepleri

D-Kompozit doku flepleri (muskulokütan, fasiyokütan, osseomuskulokütan vb.)

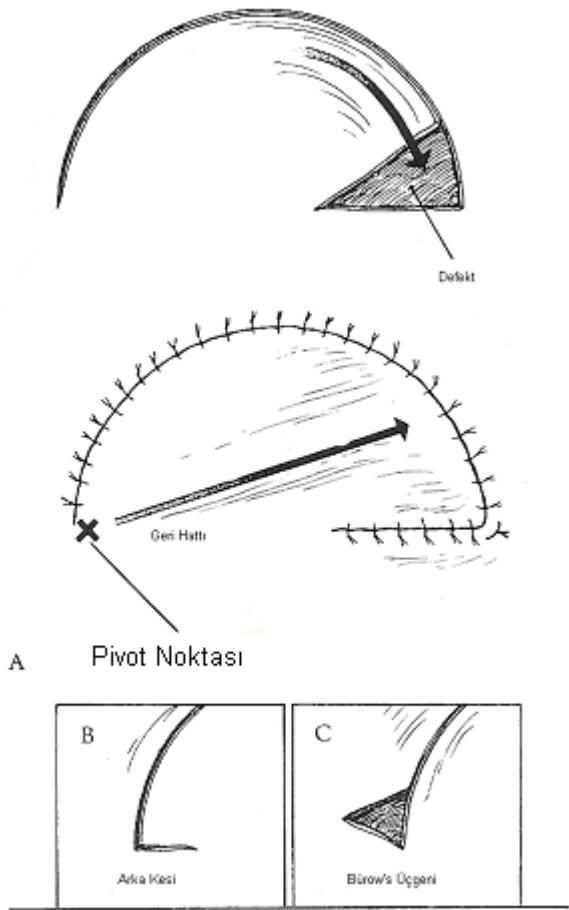
3) Flep aktarımının şekline ve yerine göre

A) Lokal flepler

a) İlerletme flepleri (Advancement):Herhangi bir rotasyon veya lateral hareket olmaksızın, derinin esnetilerek direkt olarak defekte doğru düz bir eksen üzerinde kaydırılmasıdır.

b) Rotasyon flepleri: Sabit bir nokta etrafında yarım daire şeklinde hazırlandığından dolayı pivot fleplerdendir. Defekt alanına rotasyon şeklinde aktarılır. Bu dönüşümün artırılması için flebin ucuna back-cut eklenmeli veya Burrow'un tarif ettiği gibi üçgen şeklinde doku çıkarılması faydalıdır. Verici alan deri grefti veya primer onarım ile kapatılır (Şekil 1).

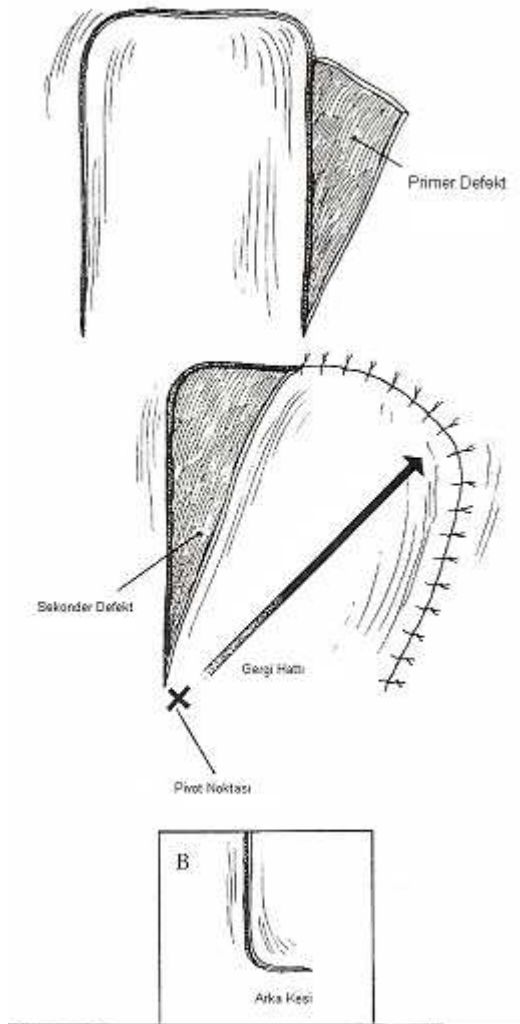
c) Transpozisyon flepleri: Bitişindeki bir defekti kapamak için hazırlanan, bir eksen üzerinde yanlara doğru hareket edebilen dörtgen fleptir. Pivot fleplerin diğeriidir. Verici alan deri grefti, primer onarım veya sekonder flep ile kapatılabilir (Şekil 2).



Şekil 1: Rotasyon Flebi. Place M. J., Herber S. C., and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M. (Eds.), Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 13-25, 1997

B) Uzak flepler

a) **Direkt flepler:** Vasitasız flepler olarak da adlandırılır. Defekt alan deri greftiyle yada lokal fleplerle kapatılamıyorsa endikedir. Hazırlanan flep defekt alanına kısmi olarak aktarıldıktan sonra flebin kendi dolaşımının baş laması için genellikle üç hafta kadar beklenip, pedikül tamamen ayrılarak flep defekt alanına aktarılır. Serbest fleplerin gelişimiyle önemini kaybetmiştir. Çapraz kol, çapraz bacak, çapraz parmak flepleri örnek olarak verilebilir.



Şekil 2: Place M. J., Herber S. C., and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M.(Eds.), Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia, 13-25, 1997

b) İndirek Flepler (Tüp flepler): Vasıtalı flepler olarakda bilinirler. Flep eleve edildikten sonra, eleve edilen kısım tüp hale getirilerek kola nakledilir. Üç hafta sonra pedikülü ayrılarak, kesilen uç defekt alanına aktarılır. Üç hafta sonra flebin kola aktarılan kısmı kesilir ve tamamen defekt alanına aktarılır. İndirekt fleplerin de direkt flepler gibi artık sadece tarihi önemi vardır.

c) Serbest flepler: İstenilen şekilde hazırlanan dokuların, besleyici damarlar ile birlikte verici alandan alınıp, uzaktaki alıcı alan damarlarına mikrocerrahi teknikle taşınması prensibine dayanır.

II.1.b-Tarihçe

“Flep” kelimesi, aslı Flemenkçe olan “flappe” kelimesinden türemiş olup ‘gevşek ve geniş bir şekilde asılmış, sadece bir tarafından tutan’ anlamına gelmektedir. Fleplerle yapılan doku onarımlarının tarihi milattan önce 600’lü yıllarda Sushruta Samita’nın gerçekleştirdiği yanak flebi ile burun onarımına kadar gitmektedir. En erken flepler baş-boyun ve alt ekstremité bölgelerinde muhtemelen random paternli diyebileceğimiz şekilde tasarımılanan fleplerdi. 1597’de Tagliacozzi’nin distal bazlı kol flebiyle burun rekonstrüksiyonu yapmasından sonra, 19. yüzyılda İngiliz cerrah Carpue başarılı alın flepleri uygulayana kadar rekonstrüksiyon cerrahisi duraklama dönemine girdi. Bundan sonra flep evrimi 1. ve 2. Dünya savaşlarının da katkısıyla oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşti. Yirminci yüzyılın başlarında dikkatler random tüp flepler üzerine çevrildi ve bu fleplerin yaşayabilirliğini arttırmak için geciktirme işlemi uygulanmaya başlandı. Carl Manchot’un 1889’da belli damarlar tarafından beslenen anatomik deri bölgeleri kavramını yayınlamasından sonra 1919’da Davis aksiyel, pediküllü kas ve fasya fleplerini ve kompozit flepleri tanımlandı. Bundan sonra 1950 ve 1960’larda Owens, McGregor, Bakamjian, vb. araştırmacılar tarafından saçlı deri, alın, boyun, göğüs öndüvarı ve supraklavikuler bölgede pek çok aksiyel paternli flep tanımlandı.

Orticochea’nın 1970’lerin başında aynı muskulokütan perforatör damarlar tarafından beslenen deri adası ve kas dokusu varlığını rapor etmesinden sonra kas ve muskulokütan flepler popülerize oldu ve 1980’lere doğru serbest doku

aktarımı gündeme geldi. 1981’de Ponten’in belli bir deri adasının beslenmesini sağlayan septokütan perforatörleri fark etmesi fasyokütan flep kavramının gelişmesine yol açtı. (6,7) Taylor ve Palmer 1987’de “anjiosom (angiosome)” kavramını tanımlayarak flep cerrahisine büyük katkıda bulunmuşlardır. Anjiosom, tek bir kaynak arter tarafından beslenmesi sağlanan deri, deri altı ve derin doku kompozit (bileşik) ünitesidir. Vücudu oluşturan pek çok anjiosom arasında çapları değişebilen “choke” anastomotik damarları da bu araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır. (8,9)

Dhar ve Taylor’ın yaptığı deneysel çalışmada geciktirme işlemi sırasında “choke” damar dilatasyonunun kalıcı ve dönüşümsüz bir şekilde gerçekleşip, damar çapında artışla sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu sonuçların elde edilmesinden sonra geciktirme işleminin sadece cerrahi olarak değil çeşitli farmakolojik ajanlarla (rezerpin, 6-OH dopamin, guanetidin, fenoksibenzamin, fentolamin) yapılabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda, bu ilaçlarla flep canlılığının arttığı gösterilse de geciktirme için halen en kabul edilir sonuçlar cerrahi geciktirmeye alınmaktadır.(3)

Teknolojideki gelişmeler sayesinde mikrocerrahi gerektiren serbest doku aktarımlarının daha düşük başarısızlık oranlarıyla yapılır olması nedeniyle eskiden tercih edilen basitten karmaşığa doğru giden rekonstrüksiyon merdiveni kullanımı yerine, 1997’de rekonstrüksiyon üçgeni tanımlanarak, ideal form ve fonksiyona ulaşmak için cerrahın transpozisyon flebi, serbest doku aktarımı veya doku genişletme işlemlerinden istediği herhangi birini seçebileceği belirtildi. (6, 7,10)

Rekonstrüksiyon cerrahının bu tercihi doğru ve yerinde yapabilmesi için elbette öncelikle flep kanlanmasını ve fizyolojisini bilmesi gerekmektedir.

II.1.c- Flep Fizyopatolojisi

Flep kaldırma işlemi, dokuya olan kan akımını kontrol eden hassas dengeyi bozar ve büyük değişikliklere neden olur. Flep kaldırıldığı anda sempatik inervasyonun kaybolması nedeniyle vazokonstriktör nörotransmitterler

salınır. Buna flep kesileri nedeniyle damar bağlantılarının kesilmesi sonucu azalan perfüzyon basıncı da eklenince flebin periferel kesimleri iskemik hale gelir. Bu bölgenin yüzde kaçının yaşayacağı ilk 24 saat içinde mikrosirkülasyon düzeyinde olan olaylara, yani besleyici kapiller kan akımı değişikliklerine bağlıdır. Sasaki ve Pang domuzlarda yaptıkları random flep deneylerinde kapiller kan akımı 0,01 ml/dak/gr'dan az olan flep uç bölgelerinin yaşamadığını göstermişlerdir.(14,15)

Flep kaldırılması işlemi sonrası gelişen hemodinamik, anatomik ve metabolik değişiklikleri gösterebilmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Palmer ve Kerrigan işaretlenmiş mikroküreleri kullanarak, flep bazında kan akımı değişmese de distalde bu akımın normalin %20'sinin bile altına düştüğünü göstermişlerdir. (16,17) Akım ancak 1–2 hafta içinde normalin %75'ine, 3–4 hafta içinde %100'üne döner. Bu nedenle deri flebinin distalini de yaşatmak için yeterli dolaşımın ilk 6–12 saatte sağlanması gerekir. Flep patofizyolojisine, hem distal nekrozlar hem de geciktirme işleminin flep yaşayabilirliğine katkıları incelenerek açıklık kazandırılmaya çalışılmaktadır.

Bu konudaki en geçerli hipotezler arteriovenöz anastomoz-denervasyon süpersensitivitesi hipotezi ve vasküler kollateral hipotezleridir. Reinisch'e göre, akut olarak kaldırılan fleplerde sempatik denervasyona bağlı arteriovenöz anastomozlarda gelişen dilatasyon sonucu distaldeki kapiller yatağa giden yeterli besleyici akım azalmakta ve bu nedenle nekroz görülmektedir(18). Daha sonra, Kerrigan ve Pang'ın yaptığı çalışmalarda bu teze karşı çıkmış ve temelde distalde gelişen nekrozun nedenini küçük arteriollerdeki vazokonstriksiyona bağlı yetersiz distal akım ve distalde perfüzyon basıncının düşmesi olduğunu belirtmişlerdir(19). Cutting ve arkadaşları ise postoperatif ikinci günden sonra fleplerde kan akımının arttığını, Reinisch'in hipotezi doğru olsa arteriovenöz anastomozlardan kaçak olacağı için fleplerde kan akımının artmayacağını, bunun da kendi bulgularıyla ve daha önce Guba'nın yaptığı çalışmadaki bulgularla çeliştiğini saptamışlardır. Bundan yola çıkarak kendi sonuçlarının yeni damar kollaterallerinin oluşması veya mevcut olanların dilatasyonu ile açıklanabileceğini söylemişlerdir(20). Kerrigan, bir flebin nekroza

gitmesinde en önemli etkenin arteriyel yetmezlik olduğunu göstermiş ve distalinde nekroz olan akut ve geciktirilmiş deney modelinde “choke” damarlarda kan akımında anlamlı bir değişiklik olmadığını bulmuştur (16,17). Young’ın domuzlarda yaptığı fonksiyonel ve morfolojik çalışmada ameliyattan 7 gün sonra damar sayısında ve dermis kalınlığında artış saptandığı belirtilmiştir(21). Tüm bu çabalara ve çelişkili sonuçlara karşın flep nekrozları da, patofizyolojisini bulmaya ve engellemeye yönelik çalışmalar da devam etmiştir. Taylor’ın 1990’lı yıllarda çeşitli araştırmacılarla yaptığı çalışmalar neticesinde flep kaldırıldığında meydana gelen histolojik değişiklikler şöyle özetlenmiştir(22):

1. Flebin içerdiği arterlerin tümünde çap artışı olur.
2. “Choke” damarlar seviyesinde bu artış en çok olup, damar çapları 2–4 katına çıkar.
3. İlk 48–72 saatte “choke”damar dilatasyonu ile beraber damar kas yapısını oluşturan hücrelerde sayı ve boyutça artış olur.
4. Bu dilatasyon 7 günden sonra geri dönüşümsüz bir hal alır.

Deneysel modeldeki hayvanın türüne göre değişmekle birlikte postoperatif yaklaşık 3.-5. günler arasında alıcı yatakla flep arasında neovaskülarizasyon gözlenir(21 ,23, 24). Herhangi bir iskemi durumunda yeni damar oluşumu için dışarıdan uyarıcı çeşitli ajanlar verilebileceğinin saptanması bu konuya ilginin giderek artmasına neden olmuştur(25).

Flebin distal bölümündeki göreceli iskemik bölgede gerçekleşen metabolik değişiklikler oksijen, glikoz ve ATP düzeylerinde azalma karbondioksit ve laktik asit düzeylerinde artma şeklindedir. Anaerobik metabolizmanın devreye girmesiyle toksik serbest oksijen radikallerinin üretimi artar ve doku hasarlanmasının devam etmesine neden olan ilave mekanizmalar ortaya çıkar.

II.1.d- Gluteus Maksimus Kas flebi

Sıçanlarda bulunmayan sartorius kasının aslında gluteus maksimus tensor fasiya lata ve sartorius adalelerinin bileşimi şeklindeki tek bir kas kitlesi içinde bulunduğu düşünülmektedir (Gren, 1963). Motor sinir uyarısı dikkate alındığında tensor fasiya lata, gluteus maksimus, medius ve minimusun uyarılarının süperior gluteal sinirden geldiğini ancak gluteus maksimusun ayrıca inferior gluteal sinirden de innerve olduğu görülür. Gluteus maksimus iliumun dorsal kenarıyla birlikte son üç sakral ve ilk kaudal vertebraların çıkıntılarında yassı bir kas olarak başlayıp ön tarafta tensor fasiya latadan ayrılmayacak biçimde karışır. Posteriora kalan orijini biceps femorisin anterior başının altında gizlenir. Femura doğru geldikçe uç kısmı yelpaze sapı gibi daralarak tendon haline gelir ve femurun trokanter majörünün biraz distalinde üçüncü trokantere yapışır. Gluteus maksimus ve tensor fasiya lata kalça fleksiyonu yaptıran ana kaslardır. Gluteus maksimus da diğerleri gibi sakral pleksusdan gelen süperior gluteal sinirden asıl motor uyarısını almaktadır. Kasın beslenmesi ise birkaç kaynaktan gelir. Süperior gluteal arterin ve süperior ve inferior dalları ile birlikte inferior gluteal arter, medial femoral sirkumfleks arter ve lateral femoral sirkumfleks arterin çıkan dalı kasa kan sağlamaktadır. Kasın fleb olarak kaldırılması sırasında tümünün beslenmesi lateral sirkumfleks femoral arter korunarak sağlanabilmekte ve bu damar yandaş veni ile birlikte fleb pedikülünü oluşturmaktadır.

Ortak iliak arter, ventral kaudal kaslar ve psoas seviyesinde eksternal ve internal iliak arterler olarak ikiye ayrılır. Hipogastrik trunkus olarak da adlandırılan internal iliak arterden mesane, rektum ve cinsel organlara giden viseral dalların yanı sıra pelvis kuşağındaki kaslarına dağılan dallarda çıkar. Gluteus maksimus kas flebinin pedikülü olarak kullanılan lateral femoral sirkumfleks arter internal iliaktan çıkan dallardan biridir. İnternal iliak arterin arka yüzünden çıktıktan sonra psoas majörün altından geçerken inen ve çıkan dallara ayrılır ve ilium ventral kenarını aşır uyluk arkasına doğru dönüp pelvik kaviteyi terk eder. Lateral femoral sirkumfleks arterin çıkan dalı uyluğa geçtikten sonra dorsal ve ventral olmak üzere yeniden iki dala ayrılır. Ventral dal gluteus

kaslarının altında iliakus kasının lateral yüzünde ilerleyip iliakus ve rektus femorise ince dalcıklar gönderir ve sonrada gluteus maksimus, tensor fascia lata, ekstrenal oblik, vastus lateralis ve medialis kaslarına dağılarak sonlanır. Flebin drenajını sağlayan lateral sirkumfleks ven ise genel olarak arterle koşut seyir izlemekle birlikte yan dallarında varyasyon olabilir. Ancak sonuçta aynı anatomik yolu izleyip, orta iliak vene dökülerek sonlanır.

II.2-Hemostaz

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Fizyolojik mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açıldığı ve bu fonksiyonu da hemostaz aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Hemostaz ile koagülasyon zaman zaman aynı anlamda kullanılmakta ise de koagülasyonun hemostazın sadece bir fazı olduğu unutulmamalıdır. Hemostaz mekanizmasının üç önemli komponenti vasküler yapılar, koagülasyon sistemi ve trombositler, fibrinolitik sistemdir.

Herhangi bir anda damarın zedelenmesiyle oluşan kanamada hemostazın sağlanabilmesi amacıyla bu sistemler sırasıyla; vasküler sistem, trombositler, koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistemin (tamir proçesi) devreye girmesi ile sağlanacaktır. Hemostazda birçok proçesin zamanlama açısından birbirinin içine girdiği veya paralel seyrettiği unutulmamalıdır.

Travmadan sonraki 1–2 saniye içinde refleks olarak zedelenen damarda oluşan vazokonstrüksiyon o damarda akımın yavaşlamasına neden olur. Dolaşımdaki trombositler endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığı ile farkeder ve zedelenen endotele yapışırlar. Vasküler sistemin antikoagülan ve prokoagülan özelliği olduğu bilinmektedir. Endotel; prostasiklin (trombosit adezyon ve agregasyonuna engel olarak), trombomodulin (Trombin Trombomodulin ile birleşerek Protein C'nin aktivasyonu ve aktive Protein C; FV ve FVIII'in inaktivasyonuna neden olarak) ve Doku Plasminojen Aktivatörü (tissue plasminogen activator t-PA) sentez ederek antikoagülan özelliğe sahip iken,

diğer taraftan Von-Willebrand factor (vWF) sentezi ile trombosit adezyonunu arttırdığı gibi, doku faktörü sentezi ile koagülasyon mekanizmasının aktivasyonuna ve plasminogen activator inhibitor PAI-1 sentezi ile fibrinoliz inhibisyonuna neden olabilecektir.

Hemostazın sağlanmasında trombosit aktivasyonu ile koagülasyonun birbirinden ayrılmaz bir bütün olduğu tartışılmaz. Trombositler çok çeşitli koagülasyon faktörleri ile interaksiyona girerken trombin de güçlü bir trombosit uyararı olarak dikkati çeker.

Trombositlerin subendotelial kollajen veya trombin ile stimülasyonu prokoagülan fosfolipid olan fosfatidil serin'in (PS) mikrovessiküler yapı içinde belirginleşmesini sağlar. Endotelde sentez edilen NO ve PGI₂ trombositlerin endotele yapışmasını (adezyon) önleyen başlıca yapı olmalarına karşın endotel hasarı ile açığa çıkan kollajen, Von-Willebrand (VW) faktörünün ve trombositlerin bu bölgeye kümelenmesine engel olamaz. Adezyonda trombositlerin GPIb adını verdiğimiz reseptörleri primer olarak görev alır. Adezyonu, trombositlerin agregasyonu takip eder. Agregasyon veya trombositlerin birbirine yapışarak küme oluşturması esnasında trombositlerin GPIIb-IIIa reseptörleri ve fibrinojen ara bağlayıcı molekül görevi üstlenir. Trombositlerde fosfolipaz aktivasyonu araziidonik asit üzerinden Tromboxane A₂ sentezine varacak reaksiyonlarla trombosit agregasyonuna neden olacaktır.(26)

II.3-Koagülasyon(Pıhtılaşma)

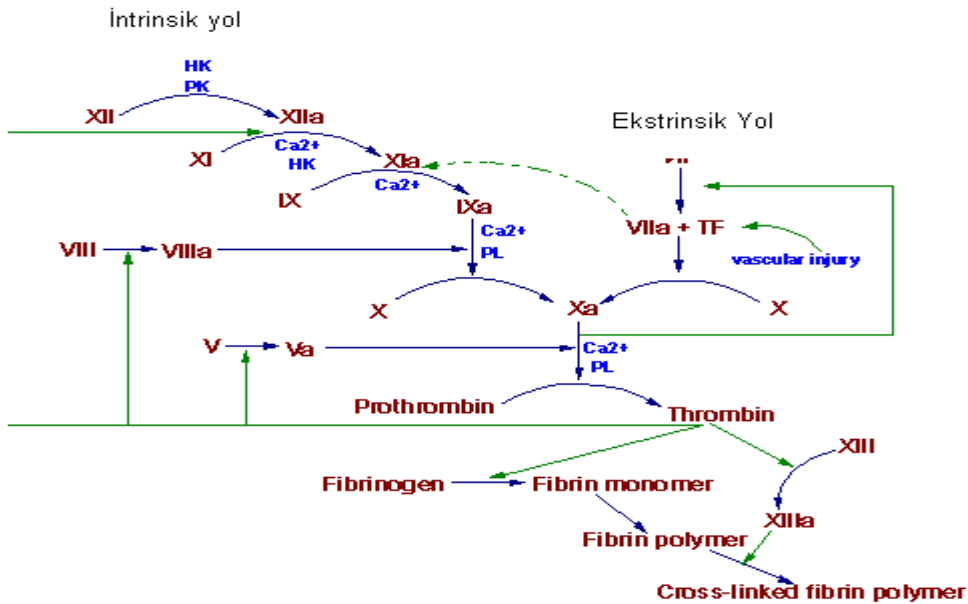
Pıhtılaşma; kanamanın durması sırasında damar dışında ve tromboz sırasında damar içinde meydana gelir. Pıhtılaşma; trombositlerin aktive edilmesine ve onlar ile çoğu plazmada bulunan pıhtılaşma faktörleri adlı özel proteinlerin etkileşmesine ve ayrıca pıhtılaşma faktörlerinin kendi aralarında belirli bir hiyerarşik düzene göre etkileşmelerine bağlı karmaşık bir olay zinciridir. Trombositlerin aktivasyonu yukarıda belirtildiği gibi, pıhtılaşma faktörlerinin tetiklenmesine öncülük eder ve pıhtı oluşması sırasında da devam eder. Hemostaz sırasında; zedelenen damar çeperinde aktive edilen

trombositler, yukarıda belirtildiği gibi primer tıkaçı oluştururlar ve kanamayı durdururlar. Aynı zamanda plazma koagülasyon faktörlerini o bölgede aktive ederek lokal pıhtılaşma olayını başlatırlar (27)

II.3.a-Pıhtılaşmanın Başlatılması Ve Sürdürülmesi

Pıhtılaşma olayının başlatılması in vitro ve in vivo durumda farklılık gösterir; olay zicirinin başlangıçtan sonraki kısmı her iki durumdada aynıdır (Şekil 3). Bu nedenle pıhtılaşma kaskadında üç yolak ayırd edilir:

1. İntrinsik yolak: in vitro (tüp içindeki) kanın pıhtılaşmasının başlangıcını teşkil eder
2. Ekstrinsik yolak: in vivo pıhtılaşmanın başlangıcını teşkil edenr
3. Ortak yolak: Her iki yolun birlikte izlediği yoldur (27)

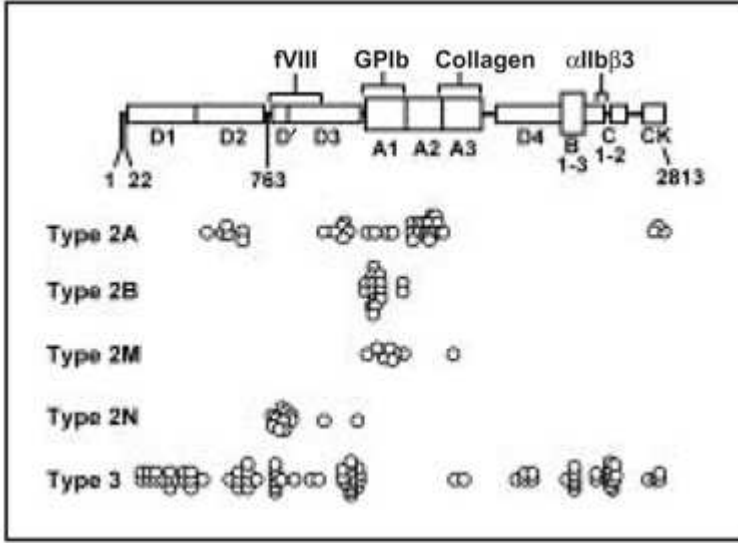


Şekil 3:Pıhtılaşma Kaskadı

II.3.b.Von Willebrand Faktör'ün Yapısı ve İşlevleri

vWf düz bir polipeptid olarak endotel hücresi ve megakaryositte sentezlenir. Molekülün primer yapısı birbirini birkaç kez tekrarlayan D, A, B ve C bölgelerden oluşur (Şekil 4). Her bölgenin farklı bağlanma fonksiyonları vardır: D' bölgesi FVIII'i, kollajeni ve heparini, A1 bölgesi platelet membranındaki GPIb reseptörünü, kollajeni ve heparini, A3 kollajeni, C1 ise plateletin agregasyon reseptörü olan PGIbIIIa'yı bağlar. vWf molekülü sentez edildikten sonra sonra hücre içinde bir seri kısaltılma ve glikozilasyon aşamaları geçirdikten sonra önce dimer, daha sonra dimerlerin birleşmesi ile multimerler oluşturur. Endotelde sentezlenen vWf multimerleri endotel altı dokuya ve kana geçer ayrıca endotel hücrelerinde gereksinim halinde salgılanmak üzere depolanır. Megakaryositte sentezlenen vWf ise plateletlerin alfa granüllerinde depolanır. vWf dolaşımında molekül ağırlıkları 10.000kD'a kadar çıkabilen farklı büyüklükte multimerler şeklinde bulunur.

vWf yaralanan damarın endotel altı dokusundaki kollajene ve plateletlerin GPIb reseptörüne bağlanarak damar duvarına plateletlerin yapışmasını (adezyon) sağlar. Ayrıca, arteriollerde olduğu gibi makaslama gerilimi yüksek olan damarlarda vWf platelet agregasyonu da yaptırır. Damar yaralanmasını izleyen normal hemostatik yanıtta, bir taraftan koagülasyon aktive olup fibrin oluşmaya başlarken, diğer taraftan yara yerinde vWF aracılığı ile platelet adezyon ve agregasyonu olur. vWf'nin bu hemostatik işlevi multimerlerin büyüklüğü ile bağlantılıdır; büyük multimerler hemostatik etkinliği en fazla olanlardır; bunlardaki azalma adezyon ve agregasyonun da az olmasına yol açar ve vWf düzeyi normal olsa bile etkin bir hemostatik yanıt oluşamaz ve yara yerinden kanama durdurulamaz. Bu nedenle vWf da tipik olarak küçük çaplı damarların bulunduğu mukozal yüzeylerden ve deriden uzun süreli kanamalar görülür. vWf'ünün FVIII bağlama işlevi, multimerik yapıya bağımlı değildir. vWf, FVIII'i kendisine bağlayarak onu inaktivastondan korur. Bu şekilde FVIII plazmadaki yarı ömrü 12 saate kadar uzatılmış olur. vWf yoksa FVIII in yarı ömrü 2 saate iner (28).



Şekil 4. vWf'ün moleküler yapısı

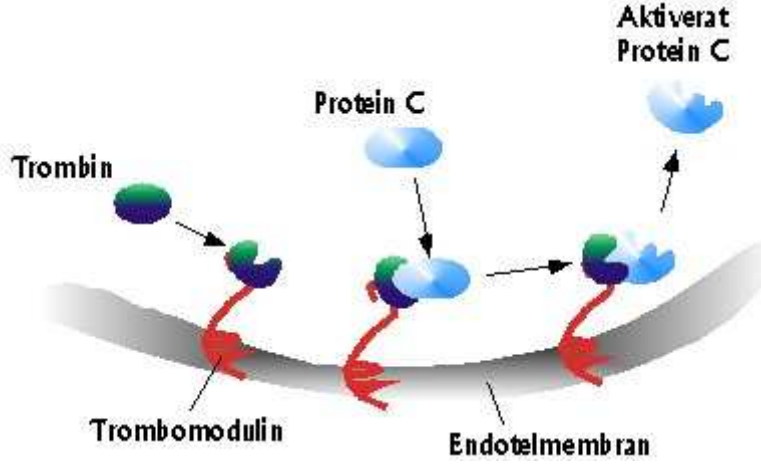
II.3-c.Fibrinojen

Fibrinojen, koagülasyon mekanizmasında rol oynayan akut faz reaktanıdır. Molekül ağırlığı 340000 olup birbirine benzeyen iki subuniteden oluşmuştur. Herbirinde α , β , γ polipeptid zinciri mevcut olup birbirlerine disülfid bağı ile bağlıdır(resim koy). Plazmadaki düzeyi 200–400 mg/dl arasındadır. Hemostazda doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli işlevleri vardır. Üç farklı polipeptid zincirinden oluşur. Stabil olmayan yapısı sebebiyle saklanmış plazmada ölçülemez. Akut faz cevabı esnasında oluşan fibrinojen seviyelerindeki artışın pik yapması 3–5 gün sürmekte ve inflamasyonun çözülmesi ile birlikte yavaşca normal seviyeye düşer (29,30). B- β fibrinojen geninin bazı varyasyonları yüksek plazma konsantrasyonuna neden olur. Plazma fibrinojeni, bir trombusun yapısını oluşturan başta protein olan fibrinin kaynağıdır. Üretim yeri karaciğerdir. Üretimi tıpkı CRP gibi IL-6 tarafından kontrol edilmektedir. Sentezinin inhibisyonunu ise TNF- α ,IL-1 β yapar.(31)

II.3-d.Trombomodülin

Trombomodulin (TM), proteoglikan yapısında glikozile bir transmembran proteinidir. Endotel hücrelerinde lokalize trombin reseptörüdür. Trombin fonksiyonları üzerinde düzenleyici rolü nedeniyle trombomodulin olarak isimlendirilmiştir. 557 amino asitten oluşur. Fonksiyonlarının bir kısmını trombinle kompleks yaparak protein C ve trombinle aktive edilen fibrinolizis inhibitörü (TAFI) üzerinden; bir kısmını da trombinden bağımsız olarak yapar.

TM'in antikoagülan işlevi, trombin ve protein C ile etkileşimi ile ortaya çıkar. Endotel hücrelerinin membranına bağlı olarak bulunan TM, trombine yüksek afinite ile bağlanır (Şekil 5). Oluşan TM/trombin kompleksi, trombinin fibrinojenle etkileşimini inhibe, protein C yi güçlü bir şekilde aktive ederek antikoagülan etki gösterir. Aktive protein C (APC), FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek daha fazla trombin oluşumunu engeller. Aktive protein C (APC), FVa ve FVIIIa'yı parçalamanın yanısıra, lökosit aktivasyonunu inhibe ederek sepsiste organ hasarı ve mikrotrombüs oluşumunu azaltır. İnflamasyonda aktive nötrofillerden salınan proinflatuar sitokinler intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) TM/APC sisteminde bozukluğa yol açar, sepsiste DIC'un nedeni budur (11). Ayrıca, APC antiapoptotik etkilidir. Protein C'yi aktiflemesinin yanısıra, TM, trombinin prokoagülan aktivitesini de inhibe eder, bu şekilde trombinin: fibrinojeni ve faktör V'i aktive edici, trombosit agregasyonunu artırıcı, protein S'yi inaktive edici etkileri ortadan kalkar. Trombin, koagülasyon sisteminde koagülan, prokoagülan ve antikoagülan özellikte en önemli proteinlerden biridir. Trombin serin proteazların kimotripsin ailesinin üyesidir. TM, trombinin fibrinojen ve trombosit bağlayıcı bölgelerini maskeleyerek, trombinin bunlar üzerine olan etkilerini bloke eder. Serbest trombin güçlü bir prokoagülan enzimken, TM'e bağlandığı zaman antikoagülan ve antifibrinolitik özellik kazanmaktadır. Vasküler hasara cevapta, koagülasyon kaskadında üretilen serbest trombin pıhtı oluşmasını katalizler. Bu arada oluşan trombin/trombomodulin kompleksi koagülasyon kaskadını inhibe eder(32).



Şekil 5. Trombomodülün'in etki mekanizması

II.4- Tromboz (trombüs oluşması)

Damar içinde tromboz eğiliminin belirmesinde veya trombozun meydana gelmesinde, damar çeperinin durumu yanında, trombositlerin aktivasyonu, pıhtılaşma faktörleri ve bazı reolojik faktörler rol oynar. Trombüsün oluşumu, hemostaz olayına benzer, ancak damar içinde olur. Trombüsün bileşimini belirleyen faktör, onun oluştuğu yerdeki kan akımının niteliğidir. Bu nedenle arterlerde ve venlerde oluşan trombüsler arasında, oluşma mekanizması, bileşim ve diğer nitelikler bakımından önemli farklar vardır; bu farklar nedeniyle tedavi yaklaşımı da bu iki tür trombusa veya tromboza karşı fark gösterir. Venöz trombus, kan akımının yavaş olduğu veya primer hastalık nedeniyle daha da yavaşladığı büyük ven dallarının çeperinde, esas olarak pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonuna bağlı olarak gelişir. Bu olayda trombositlerin katkısı az önemlidir ve damar çeperi çoğu kez normaldir. Venöz trombusta; fibrinden zengin bir ağ içinde, kan hücreleri kandaki oranların uyan miktarda hapsedilmişlerdir. Bu nedenle venöz trombus bol eritrosit içerir ve kırmızıdır; kırmızı trombus diye adlandırılır. Venöz trombusun çepere yapışan kafa

kısından başka, lumen içinde sallanan kuyruk kısmı vardır; bu kısım kolayca koparak akciğere taşınır ve orada emboli yapar. Kalp boşluklarının çeperinde oluşan trombuslar venöz tiptekine benzer. Arteriyel trombus (diğer adıyla beyaz trombus) oluşmasında, endotel disfonksiyonu gelişmesi ve arter çeperinin ateroskleroza bağlı lezyonlartarafından bozulmuş olması kuraldır ve olayın primer nedeni trombosit doku etkileşmesine bağlı olarak trombositlerin aktivasyonudur. Arteriyel trombus, trombositlerden zengin ve fibrinden fakirdir.

Arteriyel trombüs;

i) ya bulunduğu segmentte kan akımını kısmen veya tamamen tıkayarak,

ii) ya da arter içindeki hızlı kan akımının sürtünme kuvvetiyle kopardığı trombus parçalarının ilerideki bir arter dalını tıkaması sonucukalıcı veya geçici lokal iskemiye neden olur(27).

II.5- Antikoagölan ilaçlar

Antikoagölan faktör etkinliğini artırarak ve pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarak pıhtılaşma olayını inhibe eden ve böylece kanın koagülasyon yeteneğini azaltan ilaçlardır. Özellikle venöz trombusların oluşmasını önlerler. Arteriyel trombuslara karşı etkileri nispeten zayıftır.

Antikoagölan ilaçlar etki mekanizmalarındaki farka göre ikiye ayrılırlar.

1.) Heparin: Antitrombin III etkinliğini artırarak ve bazı pıhtılaşma faktörlerini inaktive ederek dolaysız etki yapar.

2.) Oral antikoagölanlar: Karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak plazma faktörlerinin(protrombin, faktör VII, IX VE X) sentezinin esas olarak son basamağını bozarak dolaylı etki yaparlar(27)

II.5.a-Heparin

Mezbahalarda eti için kesilen sığırların akciğelerinden ve domuzların incebarsak mukozasından ekstraksiyon ve saflaştırma suretiyle elde edilen lineer zincir

yapısında kompleks bir sülfatlanmış polisakkarid ve özel bir terimle glukozaminoglikandır. Hayvanlar âleminde mast hücreleri ve bazofil lokositlerin içindeki salgı granüllerinde bir proteine kovalent bağlanmış olarak bulunur; bunun fonksiyonel önemi belli değildir ve sistemik masositosisli hastalar hariç plazmada fark edilebilir bir miktarda bulunmaz. Mast hücrelerinin salgıladığı heparin, ilaç olarak kullanılan kullanınlara göre daha büyük molekülüdür.(60.000-100.000dalton). Vücutta heparin benzeri başka glukozaminoglikanlar bulunur; bunlar çeşitli hücrelerin dış yüzüne ve mezenşimal dokuların matriksine yerleşmiş olan heparin sülfat ve dermatan sülfattır. Bu maddeler doğal olarak antikoagülan özellik göstermezler, fakat böyle bir potansiyele sahiptirler.

İlaç olarak hazırlanan heparin, ekstraksiyon sırasında glukozamin zincirlerin kırılmaları sonucu oluşan 5.000 ile 30.000 dalton arasında değişen heparin fragmentlerinin heterojen bir karışımıdır. Molekülünde sülfat gruplarının yoğun olarak bulunuşu nedeniyle heparin güçlü bir anyonik maddedir ve vücutta oluşan en asidik madde olarak nitelendirilebilir. Bu özelliğinden dolayı heparin katyonik nitelikteki ilaçlarla veya protein ve diğer doğal maddelerle kolayca birleşip kompleks yapabilir.

Heparin preparatlarının etkinliği, elde edildiği kaynağa ve karışımda bulunan öğelerin molekül ağırlığına göre değişiklik gösterir. Sığır akciğeri kaynaklı heparini nötralize etmek için, köpek barsağı kaynaklı heparin için gerekenden daha çok protamin gerekir; bunun nedeni sığır kaynaklı olanın, heparin yanında kondroitin gibi protamini bağlayan, fakat antikoagülan olmayan”bulaşık” içermesidir(27).

II.5.a.1-Heparin’in etki mekanizması

Heparinin antikoagülan etkisi hem invivo, hemde invitro koşullarda oluşur ve hemen ortaya çıkar. Bu etki esas olarak heparin’in inaktif durumda bulunan ve karaciğer k vitaminine bağımlı olarak sentez edilen bir alfa iki globulin olan antitrombin III(AIII)’ü aktif duruma getirmesine dayanır. AIII’e heparin ko-faktörü adı da verilir. Plazmada 18-30mg/dl konsantrasyonunda bulunur ve yarılanma

ömrü 24–36 saattir. Heparinin antikoagülan etkisine en fazla katkıda bulunan, trombin ve faktör Xa'nın inhibisyonudur. Heparin aktive ettiği AIII aracılığı ile trombinin fibrinojen üzerindeki hem doğrudan doğruya hemde aktif trombin oluşmasını azaltarak inhibe eder; sonuçta fibrinojenin fibrine dönüşmesi engellenmiş olur(27).

II.5.b- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin ve Türleri (DMAH):

Standard heparinin yararlılığını artırmak ve sakıncalarını azaltmak amacıyla 1980'lerde onun depolimerizasyonu suretiyle DMAH'ler yapılmıştır. Depolimerizasyon için kimyasal veya enzimatik yöntemler kullanılır. DMAH'ler Standard heparin içindeki polisakkarid moleküllerinin adı geçen yöntemlerle parçalanması sonucu oluşan kısa fragmentlerin bir karışımıdır. Antifaktör Xa etkinlikleri güçlü ve anti-faktör IIa (antitrombin) etkinlikleri daha düşüktür. Anti-faktör Xa/anti-faktör IIa etkinlik oranı, standard heparin preparatında tanım gereği 1:1 olduğu halde, DMAH2'lerde 4:1 ile 2:1 arasında değişir. DMAH'ler enoksoparin, fraksioparin, sertoparin, dalteparin, tinzaparin ve fondaparinux'tur(27)

II.5.c-Aspirin

Aspirin, yani asetilsalisilik asit (ASA), dünyaya ilk kez 1899 yılında bir Alman firması olan Bayer tarafından tanıtıldı. Ancak aspirinin tarihi çok daha eskilere dayanmaktadır. M. Ö. 400 yılında Hippocrates'in söğüt yaprağını ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak reçetelediği bilinmektedir. Söğüt ağacı ile yapılan ilk deneysel yayın, 1763 yılında Rev. Stone'un romatizmal ateşi olan 50 hastayı söğüt kabuğu ile tedavi etmesidir. 1828'de söğüt kabuğundan "salicin" adı verilen acı madde izole edilmiş ve 1853'de salisilik asit nötralize edilerek "asetil salisilik asit" (ASA) oluşturulmuştur. 1899 yılında Felix Hoffmann tarafından stabil ASA formu ASPİRİN adıyla dünyaya sunulmuş ve o zamandan bu yana dünyanın bir numaralı ilaçlarından biri haline gelmiştir(33)

Analjezik, antipretik ve antitrombotik bir ilaçtır. Ufak dozlarda (günde bir kez 75-320 mg) alındığında trombositlerin konstitütif bir enzimi olan

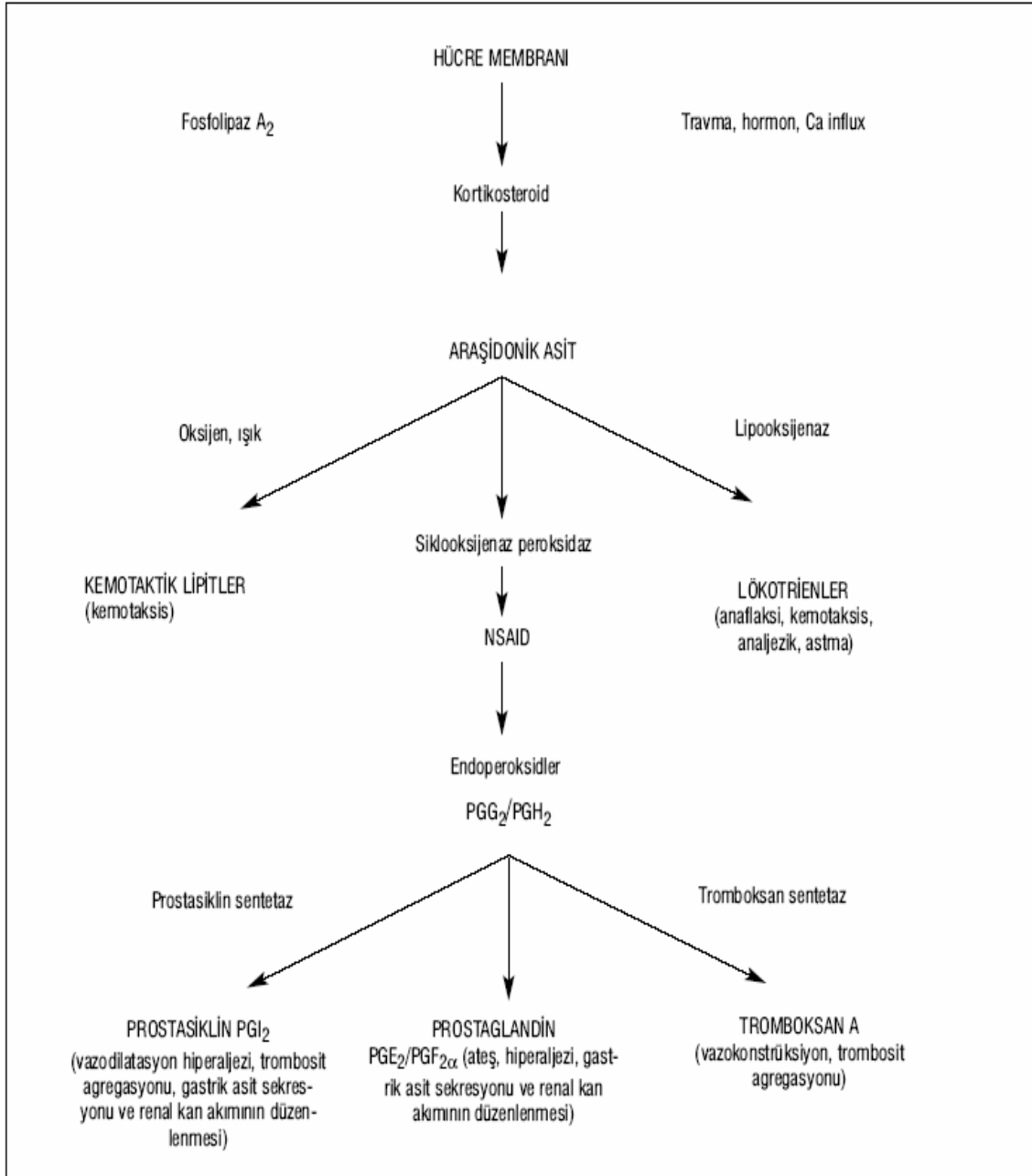
siklooksijenaz'ı selektif ve güçlü bir şekilde inhibe eder. Damar endotelinde anti agregant etkili prostosiklin'in sentezini yapan siklooksijenaz üzerindeki inhibitör etkisi zayıftır. Trombosit siklooksijenazının aspirin tarafından inhibisyonu, enzimin irreversible şekilde asitellenmesine bağlıdır. Bu inhibisyon sonucu trombositlerde tromboksan(TxA2) sentezi azalır veya tamamen durur(27).

Aspirin dozu artırılırsa (günde 3 gr gibi) damar endotelindeki siklooksijenaz enzimide inhibe edilir ve aspirinin antitrombotik etkinliği azalır(27).

II.5.c-1 Aspirin'in Etki Mekanizması

Aspirin NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) grubunda incelenen bir ilaçtır. Bu ilaç grubu araşidonik asit metabolizmasında prostaglandin ve tromboksan oluşmasından sorumlu COX (Cyclo-oxygenase) sistemi inhibitörüdür (Şekil 6). Hücre hasarı veya reseptör aktivasyonu olduğunda fosfolipaz-A2 enzimi aracılığı ile membran fosfolipidlerinden araşidonik asit açığa çıkar. Araşidonik asit prostaglandin G/H sentetaz ile stabil olmayan prostaglandinler olan G2 ve H2'ye metabolize olur. PG H2, doku ve hücrelerde spesifik izomeraz ve sentetazlar ile stabil prostanoidler olan PGE2, PGI2, TXA2, PGD2 ve PGF2 α 'ya dönüşür. COX (Cyclo-oxygenase)'un iki izoformu (COX-1 ve COX-2) vardır. COX-1 yapısal bir enzim gibi durmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda dokuların çoğunda COX-1 aktivitesi varken, COX-2 belirlenemeyecek kadar azdır. COX-2 inflamasyon ile indüklenmektedir. Kısacası COX-2 indüklenebilen bir enzim iken, COX-1 yapısal bir enzimdir. COX-1 ekspresyonu normal fizyolojik koşullarda gastro-intestinal kanalda, trombositlerde, endotel hücrelerinde ve böbreklerde görülür. Gastroproteksiyon, trombosit agregasyonu, homeostatik olaylar ve sodyum-su regülasyonunda rol oynar. COX-2 inflamatuvar stimulus ile indüklenir. COX-2'nin hem inflamasyon hem de karsinogenezde rolü olduğu düşünülmektedir. Vasküler endotelde antiagregan özelliğe sahip olan prostasiklin de COX-2 ile oluşmaktadır. Klasik NSAID grubu ilaçlar eşit oranda COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapmaktadırlar.

COX-1 inhibisyonu sonucunda gastrik erozyon ve ülserler oluşmakta, trombositlerde agregasyonun engellenmesine bağlı kanama zamanı uzamakta, böbreklerde glomerüler filtrasyon ve kan akımı azalmaktadır. COX-2 inhibisyonu ile inflamasyon azalmakta, analjezi sağlanmakta, böbrekte kan akımı ve glomerüler filtrasyon azalmasına ek olarak sodyum tutulumu sonucunda kan basıncı yükselmektedir. Ayrıca vasküler endotelde trombosit agregasyonu inhibitörü ve vazodilatör olan prostasiklin düzeyi düşmekte ve yine COX-2 inhibisyonu ile gastrointestinal poliplerde karsinoma riski azalmaktadır. İnsan vücudunda COX-1 ve COX-2 aktivitesi dengededir ve vasküler hemostaz sağlanır. Klasik NSAID'lar hem COX-1 hem de COX-2 supresyonu sağladıklarından hemostaz üzerine genelde net bir etki oluşturmamaktadırlar. Ancak NSAID'ların gastrik yan etkileri nedeniyle üretime sunulan selektif COX-2 inhibitörleri (coxibler), karşı konulmamış bir COX-1 aktivasyonu ve sonuçta artmış TXA2 neticesinde, tromboz ve vazokonstriksiyon potansiyeli yaratmaktadırlar. Artmış kardiyovasküler mortalite nedeniyle "rofecoxib" piyasadan çekilmiş olup onu diğerleri takip etmiştir (13). Artık kullanımları sınırlandırılarak hastane gözetiminde kullanılabilirler. Aspirini diğer NSAID'lardan ayıran farklı özellikleri ve farklı kullanım alanları vardır. Bu sebeple NSAID terimi yerine, aspirin olmayan (non-aspirin) NSAID'ler terimi günümüzde daha sık kullanılmakta ve aspirin klasik NSAID'lerden ayrı tutulmaktadır. Aspirin COX enzimini geri dönüşümsüz olarak asetiller. COX-1 inhibisyonu, COX-2 inhibisyonundan 166 kat daha fazladır. COX-2 inhibisyonu doz arttıkça belirginleşmektedir. Aspirinin kardiyovasküler korunmadaki kullanım amacı olan TXA2 bağımlı trombosit agregasyon inhibisyonu için, %95 COX-1 aktivite supresyonu gereklidir. Bu düzeydeki COX-1 supresyonu düşük doz aspirin (81mg ASA ile %92'lik agregasyon inhibisyonu) ile sağlanabilmektedir. Aspirin olmayan NSAID'ler ise zaman bağımlı, dönüşümlü COX-1 supresyonu sağlarlar.



Şekil 6. Prostaglandin sentezi (Kaoso ve Terezhalmly 1994).

III - GEREÇ VE YÖNTEM

III.1- Standart Hazırlık

Bu çalışma 14.11.2007 tarih ve 2007/63 etik kurul kararı ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan ratlar bu merkezden temin edildi. Ratların izlemi, ratlara yapılan tüm girişimler yine bu merkezde gerçekleştirildi. Çalışmamızda 45 adet Spraque Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Ortalama ağırlıkları 289 gr'dı Ratların bakımı ve beslenmesi merkez çalışanları tarafından sağlandı. Deneyde kullanılan cerrahi aletler ve ilaçlar tablo 1'de gösterilmiştir.

- Portegü, Penset, Doku Makası, Ekartör	- Ketamin (Ketamin Hidroklorid)
- 15 Numara Bistüri	- 4/0 Prolen
- Cerrahi Eldiven	- İnsülin Enjektörü
- Steril Delikli Yeşil	- Carl Zeiss Ameliyat Mikroskopu
- Rompun (Xylazine Hidroklorid)	- Serum Fizyolojik
- Betadin Solüsyon(Povidon-iyod)	

Tablo 1: Cerrahi ve anestezi uygulamaları için kullanılan malzemeler

III.2- Yöntem

III.2-a. Anestezi Yöntemi

İntramüsküler ketalar (Ketamin Hidroklorid 50 mg/kg) ve Rompun (Xylazine Hidroklorid 5mg/kg) kullanıldı. Her iki ajan da aynı enjektöre çekilerek ön bacak adale içine intramusküler (İM) olarak verildi.

III.2-b. Cerrahi yöntem

Anestezisi yapılan rat yüz üstü yatırıldı bölge temizliği ve traş tamamlandıktan sonra vertebra ve gluteus maksimusun izdüşümler deri üzerinde işaretlendi. Bu bölgenin cildi makasla kesilerek çıkarıldı. Gluteus Maksimusun yukarı kenarından alta künt diseksiyonla giriş yapıldı ve plan plunduktan sonra kasın faysa görünümlü vertebral orijini dikey olarak boylu boyunca kesilip kasın alt yüzü ortaya kondu. Buradan aşağı kenara dönülüp kasın lateraldeki tensor faysa lata ve vastus lateralis bağlantıları kesildi. ve en son pedikülü ayrıldı. İV. ilaç verilecekse kuyruk veninden ilaç verilip ardından pedikül ayrıldı. Sham grubu dışında tüm bu aşamalar sırasında flep heparinli mayi ile yıkandı.(34)

III.3- Deney Gruplarının Oluşturulması:

Bütün cerrahi işlemler deney gruplarına standart olarak uygulandı. Gruplar ayrı günlerde opere edildi. Ratlar 5'erli 9 gruba ayrıldı.

1. **GRUP:** İlaç Verilmeyen Çalışma Grubu (SHAM);
2. **GRUP:** Oral Aspirin Verilen Grup (OA)
3. **GRUP:** Oral Aspirin Verilen Grup+iv Heparin Verilen Grup(İVH)
4. **GRUP:** Subcutan Heparin Verilen Grup(SCH)
5. **GRUP:** Subcutan Heparin Verilen Grup+iv Heparin Verilen Grup
6. **GRUP:** Subcutan Düşük Yoğunluklu Heparin Verilen Grup(SCDYH)

7. GRUP: Subcutan Düşük Yoğunluklu Heparin Verilen Grup+iv Heparin Verilen Grup

8. GRUP: iv Heparin Verilen Grup

9. GRUP: Heparin'li Yıkama Yapılan Grup (HY)

III.4- Yöntemin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hiçbir grupta ölüm meydana gelmedi. Tüm flepler aynı cerrah tarafından (Doç. Dr. Kadir Ertem) ayrıldı. Her ratın sağ gluteus maximus kas flebi alındı. Tüm cerrahi işlemler sırasında 1/10 dilüe edilmiş standart heparinli serum fizyolojik kullanıldı. İlk gün hiç ilaç verilmeyen SHAM grubunun flepleri ayrıldı ve sadece serum fizyolojik ile yıkama yapıldı. Cerrahiden sonra diğer grubun aspirinleri oral olarak ratlara verildi. 2.gün aspirin verilen grup kesilip bir sonraki gruba subcutan heparinleri yapıldı. 3.gün Heparin yapılan grubun flepleri ayrıldı. Ertesi gün kesim yapılacak ratlara subcutan düşük yoğunluklu heparin verildi. 4.gün Düşük yoğunluklu heparin verilen ratları flepleri ayrıldı. 5.gün bir gruba flepler ayrılırken i.v heparin verildi diğer grup ise sadece heparinli mayi ile yıkanarak cerrahi işlemleri tamamlandı. Kesilen flepler formollü kaplara konarak aynı gün patoloji ekibine teslim edildi. Her gün maksimum 10 rat cerrahi işleme tabi tutularak cerrahın yorulması önlenip cerrahi süreler birbirine yakın tutuldu. Subcutan düşük yoğunluklu heparin verilen ratların 2 tanesinde (%40), subcutan heparin verilen grupta ise 1 ratta (%20) ciltaltı hematoma tespit edildi. Ötenazi işlemi servikal dislokasyon yapılarak uygulandı.

III.4.a- İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Dokular %10 formalin ile fiske edildi. Fleplerden pediküle yakın (proksimal), orta ve distal alanlarından 3 kesit içeren parafin bloklar hazırlandı. Hazırlanan bloklardan polilizinle kaplı lamalar üzerine, her bloktan 5 µ kalınlığında olmak üzere 3'er kesit alındı. Trombomodulin (Mouse clonal Ab, ab33513, abcam, Cambridge, UK), von Willebrand faktör (rabbitanti-human Ab,

GeneTex), fibrinogen (goat anti-rat Ab, Nordic, Tilburg, Netherlands) ile boyanacak olan preparatlar, 60 ° etüvde 1 saat bekledikten sonra ksilol ve derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek distile suda yıkandı. Streptoavidin-biotin peroksidase method (Labvision, Anti-polyvalant, HRP, Westinghouse, USA) ile immunhistokimyasal inceleme yapıldı. Streptoavidin-biotin yöntemi şu şekilde uygulandı:

Preparatlar 8 dakika %3 lük hidrojen peroksit ile muamele edilerek boyamaya başlandı.

- Kesitler fosfatla tamponlanmış salin solusyonunda (PBS) yıkandı.
- Tüm preparatlar ultra V block ile 10 dakika muamele edildi. Yıkamadan dokuların üzerinden akıtılıp etrafı kurulandı.
- Primer antikör 30 dakika uygulandı. (vWF 1/200, trombomodulin 1/50, fibrinogen 1/100 oranında sulandırılarak hazırlanmıştır)
- Kesitler PBS ile yıkandı.
- 20 dakika streptoavidin peroksidaz konjugatı uygulandı
- Kesitler PBS ile çalkalandı.
- 20 dakika biotinlenmiş sekonder antikör uygulandı.
- Kesitler PBS ile yıkandı.
- 20 dakika AEC kromojen uygulandı.
- Kesitler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 2-3 dakika Mayer'in hematoksileni ile zıt boyama yapılarak çeşme suyu ile yıkandı.
- Preparatlar gliserin jel damlatıldıktan sonra lamel ile kapatıldı.

Kesitlerin kurumaması için işlemlerin tümü oda ısısında ve nemli bir ortamda gerçekleştirildi. Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Dokuda tromboza eğilimin artma oranını ölçmek için flep dokusunda kaydedilen fibrinojen, vWf ve trombomodulinin mevcudiyet oranı dikkate alındı.

Trombomodulin değerlendirilmesinde boyanma kuvveti ve boyanma yaygınlığı dikkate alındı. Buna göre boyanma kuvveti; yok (0), zayıf (1), orta (2), kuvvetli (3) olarak skorlandı.(Şekil 7-10) von Willebrand faktör ve fibrinojen'nin değerlendirilmelerinde boyanma kuvveti ve boyanma yaygınlığı dikkate alındı.

Buna göre boyanma kuvveti; zayıf (1), orta (2), kuvvetli boyanma (3) olarak skorlandı. (Şekil 1-6)

III.4.b- İstatistiksel Değerlendirme:

Yaptığımız çalışmanın sonuçları yüzde olarak tanımlanmış ve aşağıdaki tablolar oluşturulmuştur.

Tablo 2. Dokudaki Fibrinojen varlığının gruplara göre dağılımı

Grup	Hafif Sayı	%	Orta Sayı	%	Şiddetli Sayı	%	Toplam Sayı	%
Sham	0	0.0	0	0.0	5	100.0	5	100.0
Aspirin	0	0.0	3	60.0	2	40.0	5	100.0
SCH	5	100.0	0	0.0	0	0.0	5	100.0
SCH+IVH	4	80.0	1	20.0	0	0.0	5	100.0
Asp+HIV	4	80.0	1	20.0	0	0.0	5	100.0
DMAH	0	0.0	4	80.0	1	20.0	5	100.0
DMAH+IVH	3	60.0	2	40.0	0	0.0	5	100.0
IVH	5	100.0	0	0.0	0	0.0	5	100.0
HY	0	0.0	5	100.0	0	0.0	5	100.0
<i>Toplam</i>	21	46.6	16	35.5	8	17.9	45	100.0

Grup	Hafif Sayı	%	Orta Sayı	%	Şiddetli Sayı	%	Toplam Sayı	%
Sham	0	0.0	0	0.0	5	100.0	5	100.0
Aspirin	0	0.0	2	40.0	3	60.0	5	100.0
SCH	5	100.0	0	0.0	0	0.0	5	100.0
SCH+IVH	4	80.0	1	20.0	0	0.0	5	100.0
Asp+IVH	0	0.0	2	40.0	3	60.0	5	100.0
DMAH	0	0.0	5	100.0	0	0.0	5	100.0
DMAH+IVH	0	0.0	5	100.0	0	0.0	5	100.0
IVH	0	0.0	5	100.0	0	0.0	5	100.0
HY	0	0.0	1	20.0	4	80.0	5	100.0
<i>Toplam</i>	9	20	21	46.6	15	33.3	45	100.0

Tablo 3. Dokudaki WF faktör varlığının gruplara göre dağılımı

Grup	Yok Sayı		Hafif Sayı		Orta Sayı		Şiddetli Sayı		Toplam Sayı	
	%		%	%	%	%	%	%	%	
Sham	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	100.0	5	100.0
Aspirin	0	0.0	0	0.0	5	100.0	0	0.0	5	100.0
SCH	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	100.0
SCH+IVH	4	80.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	5	100.0
Asp+IVH	0	0.0	5	100.0	0	0.0	0	0.0	5	100.0
DMAH	0	0.0	0	0.0	5	100.0	0	0.0	5	100.0
DMAH+IVH	0	0.0	5	100.0	0	0.0	0	0.0	5	100.0
IVH	0	0.0	5	100.0	0	0.0	0	0.0	5	100.0
HY	0	0.0	0	0.0	5	100.0	0	0.0	5	100.0
<i>Toplam</i>	9	20.0	16	35.5	15	33.3	5	11.1	45	100.0

Tablo 4. Dokudaki Trombomodulin varlığının gruplara göre dağılımı

IV – BULGULAR

IV.1- Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

Çalışmada her biri beş denekten oluşan dokuz grup oluşturuldu. Gruplara 100iu/kg'dan SC heparin, 5mg/kg'dan SC DMAH ve 15 mg/kg oral aspirin cerrahi müdahaleden 24 saat önce verildi. İV heparin uygulanan deneklere, heparin flep ayrılmadan önce kuyruk veninden bolus şeklinde yapıldı. Sham grubu dışında tüm gruplarda cerrahi işlem boyunca flep, 1/10 'luk heparinli mayi ile yıkandı. Sham grubunda flep yalnızca serum fizyolojik ile yıkandı. Deneklerde flep ayırma işleminden sonra formaldehit kutuları içine kondu ve patoloji bölümüne teslim edildi.

Histopatolojik inceleme için fleplerin pediküle yakın (proksimal), orta ve distal bölümlerinden kesitler alındı. Örneklerdeki Trombomodulin, von Willebrand faktör ve fibrinojen'nin dokudaki varlıklarının değerlendirilmesinde boyanma kuvveti ve boyanma yaygınlığı dikkate alındı. Buna göre boyanma kuvveti; fibrinojen ve vWf için hafif (1), orta (2), şiddetli (3); trombomodülin için ise yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak ayrıldı.

Fibrinojenin dokudaki varlığı değerlendirildiğinde; sham grubunda tüm preparatlarda tutulum şiddetli bulundu. SC heparin yapılan grupta ise tüm preparatlarda tutulum hafifti. SC heparin ve iv heparin verilen grupta ise %80 hafif (Resim 1) %20 orta(Resim2)şekil derecede tutulum mevcuttu. Oral aspirin verilen grubun preparatları incelendiğinde %40 orta(Resim2) , %60 şiddetli(Resim3) derecede tutulum görülmekteydi. Aynı gruba iv heparin

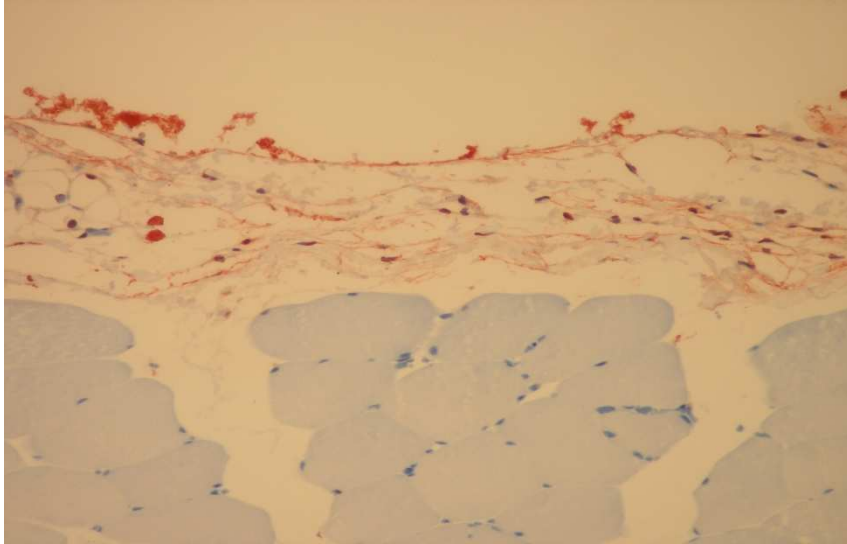
eklendiğinde %80 hafif(Resim1) %20 orta(Resim2) derecede tutulum görüldü. SC DMAH verilen grubun incelenmesinde %80 hafif(Resim1) %20 orta(Resim2) derecede tutulum görüldü. İv heparin eklendiğinde ise %60 hafif(Resim1) %40 orta(Resim2) derecede tutulum mevcuttu. Sadece iv heparin verilen grupta %100 hafif(Resim1), sadece heparinli mayi ile yıkama yapılan grupta ise %100 orta(Resim2) derecede tutulum tespit edildi.

vWf'ün dokudaki varlığı değerlendirildiğinde; sham grubunda tüm preparatlarda tutulum şiddetli idi. SC heparin yapılan grupta ise tüm preparatlarda tutulum hafifti. SC heparin ve iv heparin verilen grupta ise %80 hafif %20(Resim4) orta derecede tutulum mevcuttu. Oral aspirin verilen grubun preparatları incelendiğinde %40 orta(Resim5) , %60 şiddetli(Resim6) derecede tutulum görülmekteydi. Aynı gruba iv heparin eklendiğinde %40 orta(Resim5) %60 şiddetli(Resim6) derecede tutulum görüldü. SC DMAH verilen grubun incelenmesinde %100 orta(Resim5) derecede tutulum görüldü. İv heparin eklendiğinde ise tutulumda değişiklik görülmedi ve hepsinde orta derecede tutulum görüldü. Sadece iv heparin verilen grupta %100 orta(Resim5), sadece heparinli mayi ile yıkama yapılan grupta ise %20 orta(Resim5) % 80 şiddetli (Resim6) derecede tutulum tespit edildi.

Trombomodülin'in dokudaki varlığı değerlendirildiğinde; sham grubunda tüm preparatlarda tutulum şiddetli idi. SC heparin yapılan grupta hiçbir bir preparatta tutulum görülmedi. SC heparin ve iv heparin verilen grupta ise %80 tutulum görülmezken(Resim7) %20 hafif(Resim8) derecede tutulum görüldü. Oral aspirin verilen grubun preparatları incelendiğinde %100 orta(Resim9) derecede tutulum görülmekteydi. Aynı gruba iv heparin eklendiğinde %100 hafif(Resim8) derecede tutulum görüldü. SC DMAH verilen grubun incelenmesinde %100 orta(Resim9) derecede tutulum görüldü. İv heparin eklendiğinde ise %100 hafif(Resim8) tutulum görüldü. Sadece iv heparin verilen grupta %100 hafif(Resim8) , sadece heparinli mayi ile yıkama yapılan grupta ise %100 orta(Resim9) derecede tutulum tespit edildi.

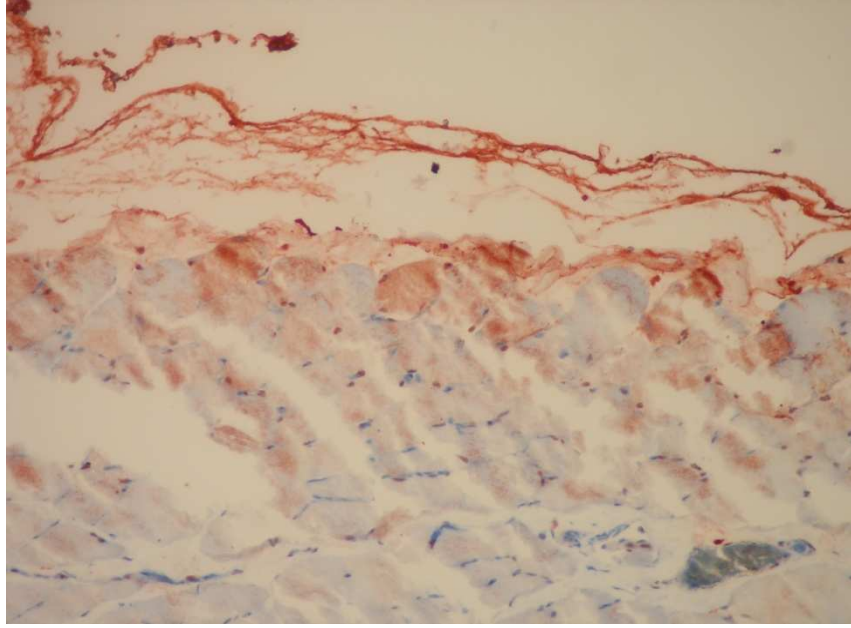
Her grubun dokudaki varlığının görünümü aşağıdaki fotoğraflarda gösterilmiştir

Çalışma sırasında SC DMAH verdiğimiz grupta 2, SC heparin verdiğimiz grupta ise 1 denekte SC kanama meydana gelmiş ve ciltaltında hematoma tespit edilmiştir.

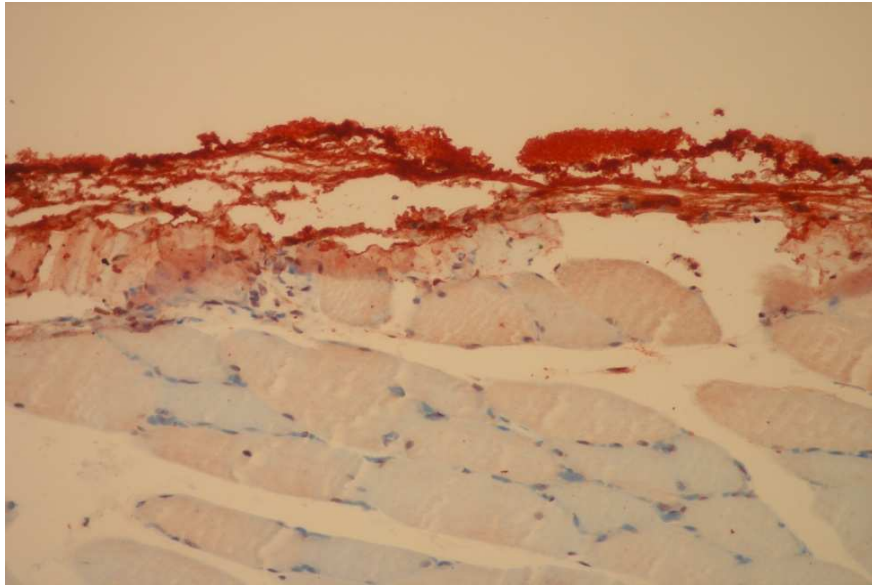


Resim 1: Dokudaki fibrinojen varlığının hafif derece tutulum

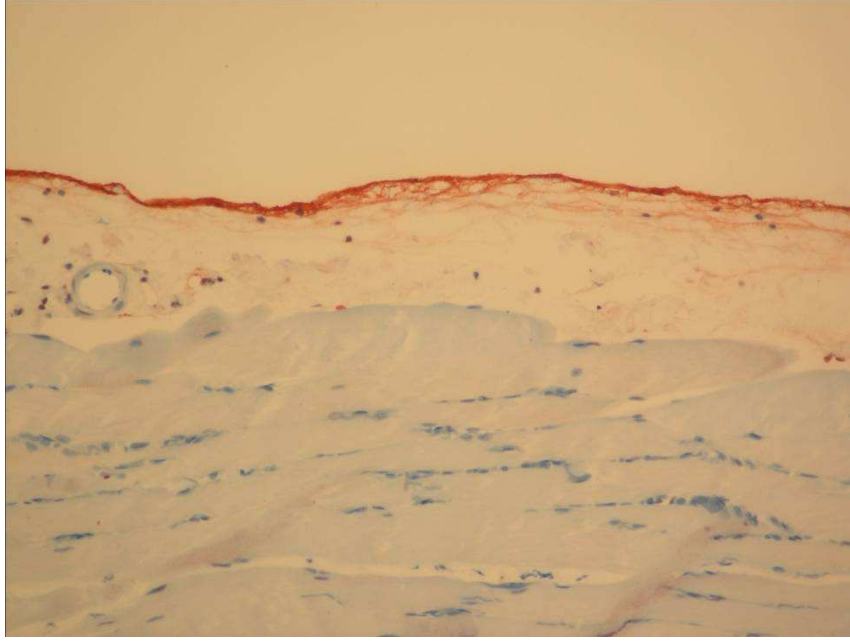
Görünümü(x400 büyütme)



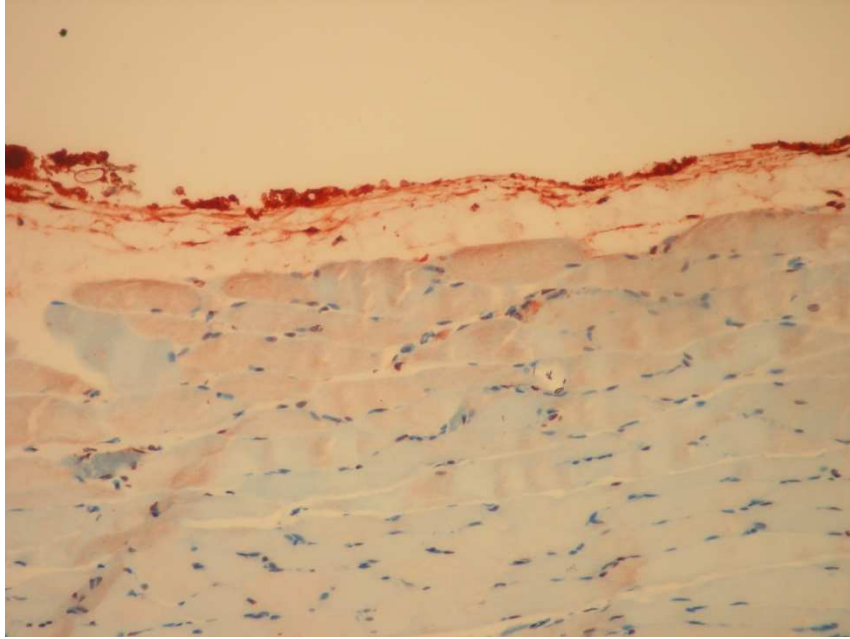
Resim 2: Dokudaki fibrinojen varlığının orta derece tutulum görünümü(x400 büyütme)



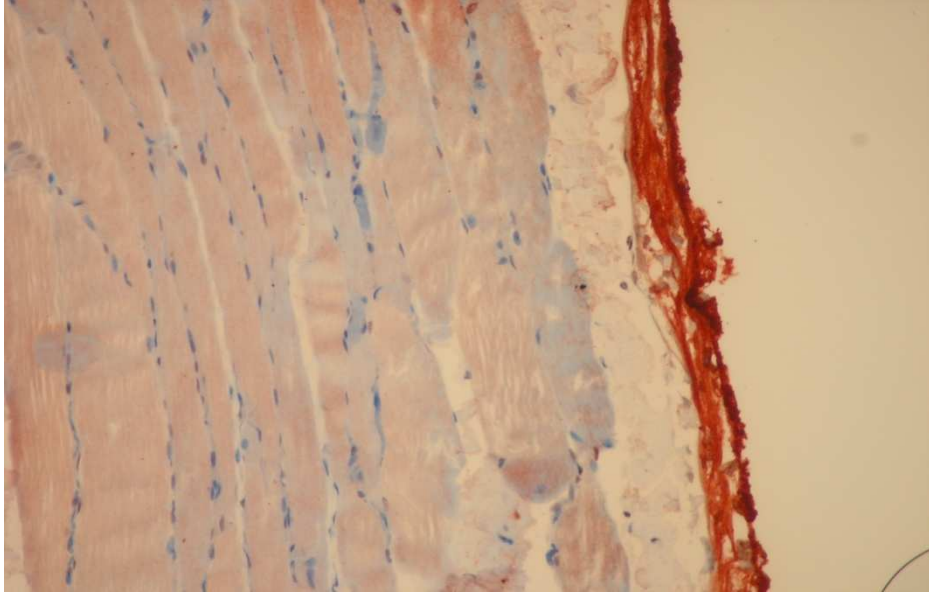
Resim 3: Dokudaki fibrinojen varlığının şiddetli derece tutulum görünümü(x400 büyütme)



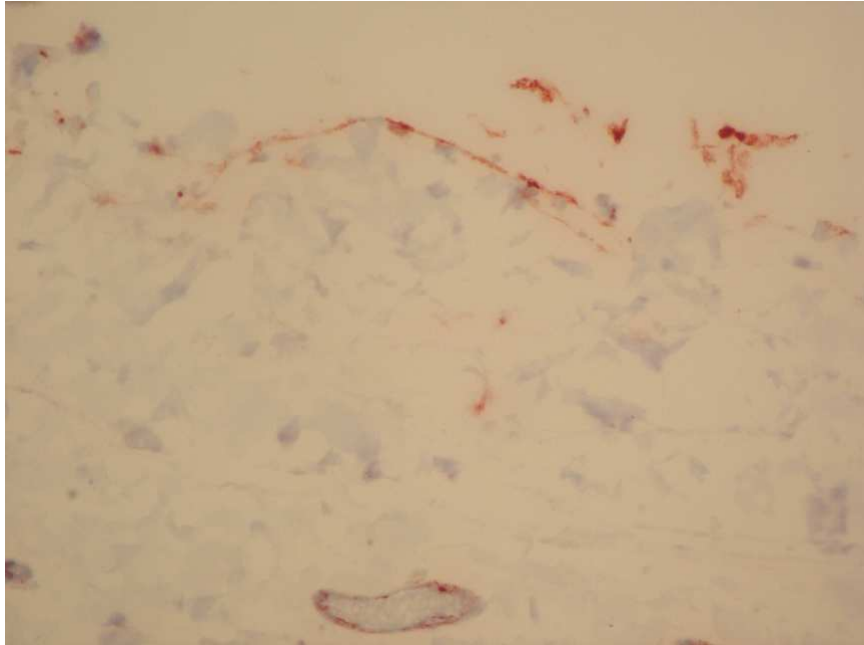
Resim 4: Dokudaki vWf varlığının hafif derece tutulum görünümü.
(x400 büyütme)



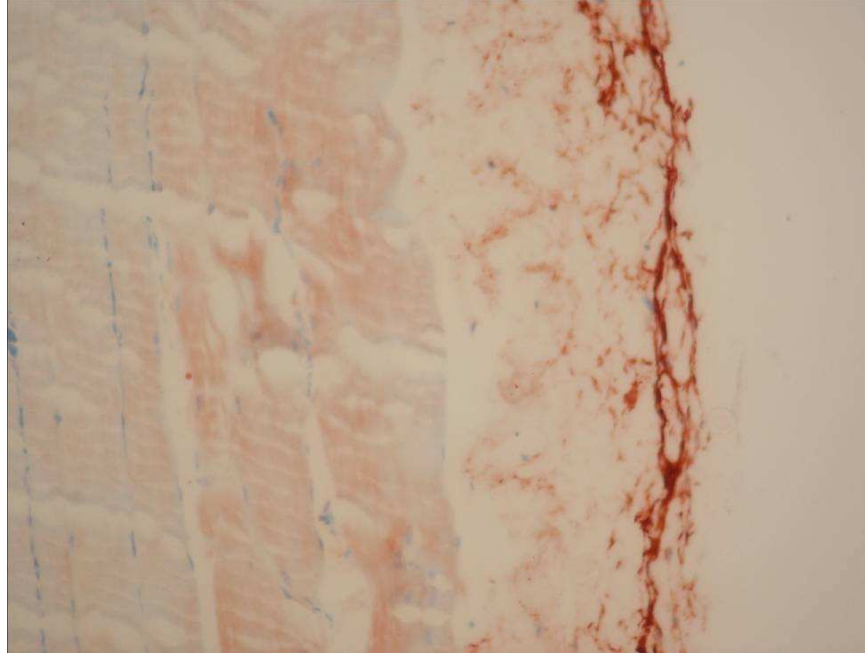
Resim 5: Dokudaki vWf varlığının orta derece tutulum görünümü.
(x400 büyütme)



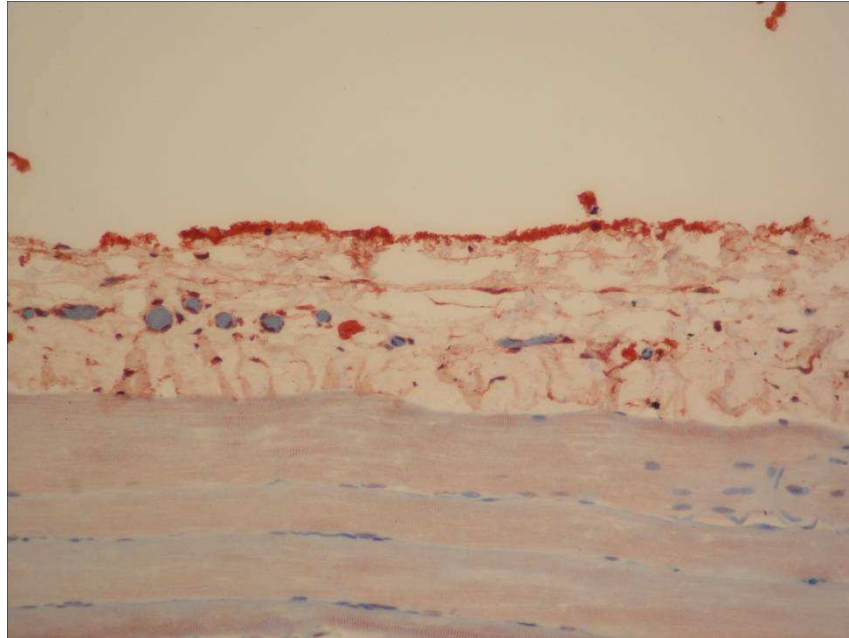
Resim 6: Dokudaki vWf varlığının şiddetli derece tutulum görünümü.
(x400 büyütme)



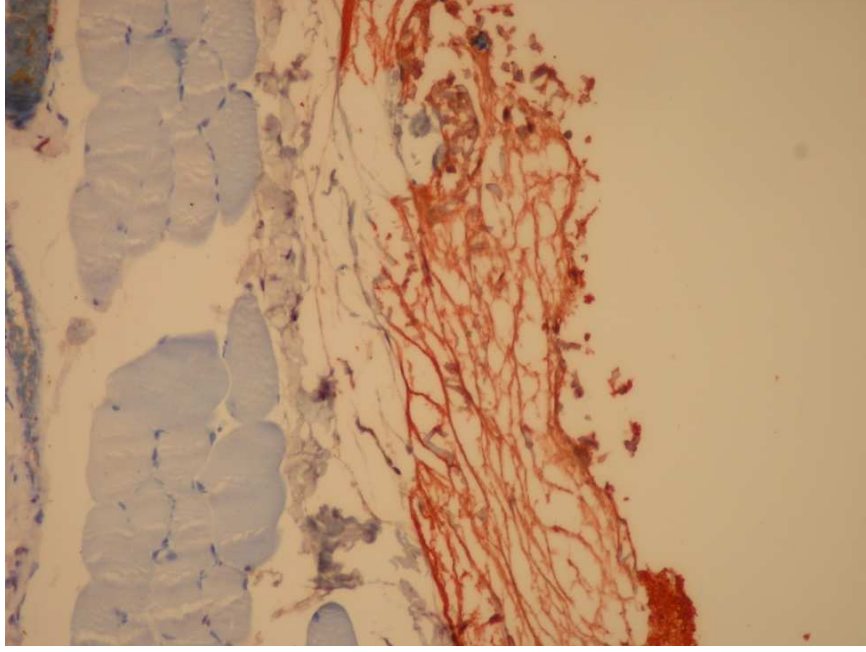
Resim 7: Dokuda trombomodülin varlığının olmadığı görünüm
(x400 büyütme)



Resim 8: Dokudaki trombomodülin varlığının hafif derece tutulum olduğu görünüm(x400 büyütme)



Resim 9: Dokudaki trombomodülin varlığının orta derece tutulum görünümü. (x400 büyütme)



Resim 10: Dokudaki trombomodülin varlığının şiddetli olduğu görünüm
(x400 büyütme)

V. TARTIŞMA

21. yüzyılda teknoloji olanca hızıyla gelişerek, insan hayatını kolaylaştırma hedefi ile ilerlemektedir. Teknolojinin ilerlemesi insan sağlığını hem iyi hem de kötü yönde etkilemektedir. Teknolojinin ilerlemesi insanların yaşamlarını kolaylaştırması yanında, daha fazla travmaya da açık hale getirmektedir. Bu şartlarda özellikle vücutta doku kayıpları ile sonlanan travmalarda, geçmiş yıllarda olduğu gibi organ hemen gözden çıkarılmamakta ve uygulanan başarılı serbest fleplerle kurtarılmaya çalışılmaktadır.

Bu noktada flep cerrahisi önem kazanmaktadır. Doku, organ ve ekstremitelerin kurtarılması ve canlılığının devamı için, flep cerrahisinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Ancak uygulanan fleplerin trombozla kayıpları olabilecek en kötü komplikasyon olarak güncelliğini korumakta olduğundan bu trombozla mücadele önem arz etmektedir. Ancak oluşabilecek trombozu en aza indireyecek antikoagülan ilaç rejimleri arasında görüş birliği bulunmamaktadır. Xipoleas ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada; alt ekstremitte serbest flep cerrahisinde plastik cerrahlar arasında antikoagülasyon kullanımı konusunda görüş birliği olmadığını vurgulamışlar ve ayrıca kanıtlanmış bir ilaç rejiminin de olmadığını belirtmişlerdir. Cerrahların kullandıkları rejimleri kişisel tecrübelerine dayanarak kullandıklarının altını çizmişlerdir. (41) Biz de buradan yola çıkarak flep cerrahisinde en uygun antikoagülan ilaç rejimini bulmak ve bunu immünohistokimyasal yöntemlerle göstermeyi amaçladık. Dokuda tromboza eğilimin artma oranını ölçmek için flep dokusunda kaydedilen fibrinojen, vWf ve trombomodulinin mevcudiyet oranı dikkate alındı.

Shnayder ve arkadaşlarının mikrovasküler free fleplerde preanastomotik pedikül yaralanmalarında preoperatif aspirinin etkilerini araştırmak için ratlarda yaptıkları randomize çalışmada aspirin kullanılan grubun plasebo grubuna karşı anlamlı bir üstünlüğünü gösterememişlerdir.(36) Bu çalışmanın sonuçlarını destekler özellikteki çalışmamızda; preoperatif oral aspirin kullanımının sonuçları irdelendiğinde, dokuda fibrinojen varlığını gösteren boyama kriterlerinde %60 orta şiddette %40 ağır şiddette boyanma özelliği göstermiştir. vWf varlığını gösteren boyamada, %40 orta şiddette %60 ağır şiddette boyanma özelliği göstermiştir. Trombomodülin varlığının gösterilmesi için yapılan boyamada ise %100 orta şiddette boyanma gösterilmiştir.

Chien ve arkadaşlarının baş boyun rekonstrüksiyonunda kullanılan mikrovasküler serbest fleplerde aspirin ve düşük doz heparin kullanımının(35) etkilerini araştırdıkları retrospektif çalışmada kullandıkları ilaç rejiminin diğer antikoagölan rejimlere bir üstünlüğünün olmadığını göstermişlerdir. Preoperatif oral aspirin ve operasyon sırasında iv heparin uyguladığımız grubun dokudaki fibrinojen, vWf ve trombomodülinin varlığını gösteren boyamaları incelendiğinde; fibrinojende %80 hafif %20 orta; vWf'de %40 orta %60 şiddetli, trombomodülinde ise %100 hafif boyanma özellikleri gösterdiği görölmüştür. Bununla bu ilaç kombinasyonunun trombozu azaltmada etkinliğinin düşük olduğu görölmüştür.

Norgren ve arkadaşlarının periferik arter tamirinde DMAH'in heparin yerine kullanılabilir mi diye takipli 817 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ilaç etkileri konusunda aralarında fark bulamamışlardır.(42)

Preoperatif SC heparin uygulanan her üç grupta da boyanma hafif görölrken bu gruplara operasyon sırasında iv heparin eklendiğinde boyanma şiddetlerinin arttığı görölmüştür. Flepte tromboza eğilimi azaltmada SC heparin başarılı iken buna intraoperatif İV heparin eklenmesiyle tedavideki bu başarı azalmaktadır.

DMAH'lerle ilgili olarak, Tessa ve arkadaşlarının mikroarteriyel trombüs oluşumuna DMAH'in etkilerini araştırmak için yaptıkları deneysel çalışmada;

DMAH'in mikrodolaşımda trombüs oluşma oranında değişiklik yapmadığını tespit etmişlerdir.(39) Halbuki, T.Miyawaki ve arkadaşları konjesyon gelişmiş tavşan serbest deri fleplerinde DMAH'in etkilerini görmek için yaptıkları çalışmada; DMAH'in flep pedikülünde mikrosirkülasyonu artırarak büyük bir iyileşme sağladığı sonucuna varmışlardır.(37) Benzer şekilde, Malm ve arkadaşlarını yaptıkları heparin ile bir DMAH olan deltaparinin derin artrial yaralanmaların tamirinde trombüs oluşumuna etkilerini karşılaştırmışlar ve fark bulamamışlar. Aynı çalışmada kanama oranları karşılaştırıldığında ise heparinin daha fazla kanamaya neden olduğu gösterilmiştir.(38) Prad ve arkadaşlarının serbest fleplerin canlılığının sürdürülmesi ve anastomoz üzerine trombofaktik ajanlardan DMAH ve pentoxifilin karşılaştırıldığı deneysel çalışmalarında DMAH'nin tek başına anlamlı etkisi olduğu ancak kombine kullanımının etkili olmadığını göstermişlerdir(40). Bizim çalışmamızda da patoloji boyalarının tutulumu incelendiğinde SC DMAH uygulanan grupta çoğunluğu şiddetli ve orta tutulum göstererek tromboza eğilimi azaltmada etkisinin fazla olmadığı gösterilmiştir. Preoperatif SC DMAH verdiğimiz grubun immünohistokimyasal incelemesinde; fibrinojenin dokudaki varlığını göstermek için yapılan boyamada %80 orta %20 şiddetli, vWf ve trombomodülin için yapılan boyamada %100 orta sayıda boyanma özelliği görülmüştür

Çalışmamız, gluteus maksimus adele flebinde fibrinojen tutulumuna göre derlendirildiğinde; SC heparin ve iv heparin uygulanan grupların hiçbirinde tutulma görülmediği SC heparin+iv heparin, oral aspirin+iv heparin uygulanan grupların %80'inde hafif tutulum olduğu görülmüştür. Bu durum bunların ayrı ayrı kullanımlarında elde edilen etkin başarılı tedavi, bunların kombine kullanılmaları durumunda etkinliklerinin azaldığını göstermektedir. vWf ve Trombomodülin'in değerlendirilmesinde en iyi sonuç; hiçbirinin boya tutulumu göstermediği (%100) SC heparin uygulanan grupta olduğu ortaya çıkmıştır.

VI . SONUÇ

Çalışmamıza başlarken yaptığımız araştırmada flep konusunda birçok çalışmanın yapılmış olduğunu ve bunlarında çoğunun flep yaşayabilirliğini artırmak üzerine yapıldığını gördük.

Anastomoz sonrası flepteki kan akımını artırmaya yönelik, trombozu önleyici veya azaltıcı ya da oluşan konjesyonu azaltıcı ilaçlar tek başlarına veya kombinsasyonları denenmişti

Kullanılan antitrombotik veya antikoagülan ilaçların karşılaştırılmalarında bazı çalışmalarda birbirlerine üstünlükleri görülmezken bazılarında farklılık ortaya konulmuştu.

Yaptığımız literatür taramasından anladığımız kadarıyla, çalışmamız literatürdeki şu ana kadar yapılmış en kapsamlı ve ayrıca flepte trombozun immünohistokimyasal yöntemlerle incelendiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonucunda; operasyon öncesi subkutan heparin kullanımının diğer antikoagülan ve antitrombotik ilaçlar içinde flepte tromboz oluşumunu en aza indiren ilaç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu tedaviye eklenen İV Heparin ilacın bu etkinliğini azaltmaktadır.

VII. ÖZET

Amaç: Gluteus maximus adale fleplerinde gelişebilecek erken dönem tromboza kullanılacak ilaçların etkisinin araştırılması

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 45 adet Spraque Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Ortalama ağırlıkları 289 gr'dı. Ratlar 5'erli 9 gruba ayrıldı. Grubun biri sham grubu olarak belirlendi ve hiçbir ilaç verilmedi. Diğer gruplar SC heparin, SC DMAH, oral aspirin ve bunların iv heparinle kombinasyonları olarak belirlendi. Sadece iv heparin ve heparinli mayi ile yıkamanın olduğu 2 grup daha oluşturuldu. Sham grubu hariç tüm gruplar cerrahi sırasında %10 heparinli mayi ile yıkandı. Tüm flepler aynı cerrah tarafından ayrıldı. Alınan flepler %10 formol içine konarak patoloji servisine ulaştırıldı. Patolojik olarak kesitlerde trombomodülin, fibrinojen ve vWf' ün boya tutulumlarına bakılarak oluşan tromboz değerlendirildi. Sonuçlar yüzdesel tanımlanarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: İmmünohistokimyasal olarak trombomodülin, fibrinojen ve vWf' indokudaki varlıkları incelendiğinde; hiç ilaç uygulanmayan grupta yaygın tromboz oluşumu olduğu, tromboz riskinin en az indiren ilaç olarak SC heparin bulundu. SC DMAH, oral aspirin ve iv heparin ile kombinasyonlarında hafif yada orta derecede tromboz oluşumu grüldü

Sonuç: SC heparin kullanımının fleplerde erken dönem tromboza karşı kullanılacak en iyi ilaç olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Flep, tromboz, heparin, DMAH, aspirin

VIII- SUMMARY

Objectives: To see the effects of thromboprophylactic agents in early period thrombosis of gluteus maximus muscle flaps.

Materials and method: Forty five male Sprague-Dawley rats mean weight 289gr were assigned to 1 of 9 treatment groups. Every group had five rats. The first one is the sham group; no agent was used. SC heparin, SC LMWH, oral aspirin and the combinations of these groups with iv heparin, only iv heparin injected group and the last group; we didn't give any thromboprophylactic agent but washed the surgical area with isotonic % 10 heparin. Also the other eight group without sham were washed during the operation with this solution. All flaps were elevated by the same surgeon. After the elevating procedure the flaps were put in to the %10 formaldehyde solution and taken to the pathology labs. The presence of fibrinogen, vWf and the thrombomodulin was researched into the flap tissues by pathologist. The results were evaluated statistically.

Results: According to the Immunohistochemical analysis; in the sham group diffuse thrombosis was seen. There was found the lowest thrombosis findings in SC Heparin group. A mild or moderate degree thrombosis were seen in the SC LMWH, oral aspirin or iv heparin used group.

Conclusion: In this animal model, preoperative sc heparin treatment have found a significant thromboprophylactic effects when used individually but not in combination.

Keywords: Flap, thrombosis, heparin, LMWH, aspirin

IX- KAYNAKLAR

1. Kayser MR, Hodges PL: Surgical flaps. Select Read Plast Surg 8:1-58, 1995
2. Gurunluoglu R, Ozer K, Skugor B, Lubiowski P, Carnavale K, Siemionow M: Effect of transfection time on the survival of epigastric skin flaps pretreated with adenovirus encoding the VEGF gene. Ann Plast Surg 49(2):161-169, 2002
3. Pang CY, Forrest CR, Morris SF: Pharmacological augmentation of skin flap viability: A hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought. Ann Plast Surg 22: 293-306, 1989
4. Daniel RK, Kerrigan CL: Principles and physiology of skin flap surgery. In: Plastic Surgery, Editor: McCarthy JG, JB Saunders Co, Philadelphia. 1: 275-276, 1990
5. Grabb WC: Classification of skin flaps. In: Skin Flaps, Editors: Grabb WC, Myers MB, Little Brown Comp, Boston 1975, 145-153
6. Cormack GC, Lamberty BGH: Introduction and the microcirculation. In: The Arterial Anatomy of Skin Flaps, Editor: Cormack GC, Churchill Livingstone, London 1994, 1-32
7. Kayser MR, Hodges PL: Surgical flaps. Select Read Plast Surg 8:1-58, 1995
8. Taylor GI, Corlett RJ, Caddy CM, Zelt RG: An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical Applications. Plast Reconstr Surg 89(3): 408-418, 1992
9. Taylor GI, Palmer JH: The vaScular territories (Angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications. Br J Plast Surg 40: 113-141, 1987
10. Mathes SJ, Hansen SL: Flap classification and applications. In: Plastic Surgery, Editors: Mathes SJ, Hentz VR, Saunders Elsevier, 2nd ed. Philadelphia, 2006: 365-379
11. Mathes S. J. M.D. Hansen S. L. M.D. Flaps Classification and Applications. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 365-481, 2006
12. Place M. J., Herber S. C., and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M. (Eds.), Grabb and Smith Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 13-25, 1997
13. Senturk S. Flep fizyolojisi. Savac N. (Eds.). S. Ü. Meram T p Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi 2002-2003 Seminer Çal malar . 1-16, Konya-2003
14. Myers MB: Investigation of skin flap necrosis. In: Skin Flap, Editors: Grabb WC, Myers MB, Little Brown Comp, Boston 1975, 3-10
15. Sasaki GH, Pang CY: Pathophysiology of skin flaps raised on expanded pig skin. Plast Reconstr Surg 74(1): 59-67, 1984
16. Kerrigan CL: Skin flap failure: Pathophysiology. Plast Reconstr Surg 72(6): 766-777, 1983
17. Kerrigan CL, Rollin DK: Pharmacologic treatment of the failing skin flap. Plast Reconstr Surg 70(5): 541-549, 1982

18. Kerrigan CL, Rollin DK: Pharmacologic treatment of the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 70(5): 541-549, 1982
19. Vedder NB: Flap physiology. In: *Plastic Surgery*, Editors: Mathes SJ, Hentz VR, Saunders Elsevier, 2nd ed. Philadelphia, 2006: 483-506
20. Cutting C, Bardach J, Finseth F: Haemodynamics of the delayed skin flap: a total blood-flow study. *Br J Plast Surg* 34: 133-135, 1981
21. Young CMA: The revascularization of pedicle skin flaps in pigs: A functional and morphologic study. *Plast Reconstr Surg* 70(4): 455-464, 1982
22. Morris SF, Taylor GI: Predicting the survival of experimental skin flaps with a knowledge of the vascular architecture. *Plast Reconstr Surg* 92(7): 1352-1361, 1993
23. Myers MB, Cherry G: Differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat and pig. *Plast Reconstr Surg* 47(1): 73-78, 1971
24. Tsur H, Daniller A, Strauch B: Neovascularization of skin flaps: Route and timing. *Plast Reconstr Surg* 66(1): 85-93, 1980
25. O'Toole G, MacKenzie D, Buckley MF, Lindeman R, Poole M: A review of therapeutic angiogenesis and consideration of its potential applications to plastic and reconstructive surgery. *Br J Plast Surg* 54:1-7, 2001
26. Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi No: 36 • Kasım 2003; s. 9-16
27. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji 9.Baskı Cilt 1s: 581-583
28. Gürsel T. Türk Hematoloji Derneği-Temel Hemostaz Tromboz Kursu Von Willebrand Hastalığı
29. Green F, Humphries S, Control of plasma fibrinogen levels. *Baillieres Clin. Haematol* 1989; 2: 945.
30. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000; 21:1574.
31. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö: Erişkinlerimizin yansında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*: 2001;29:274-285.
32. Ermiş T, Turgan N, Ersöz B :Trombomodulin Türk Klinik Biyokimya Derg: 2006; 4(1): 39-48
33. www.bayeraspirin.com/history
34. Bayramiçli M: Deneysel Mikrocerrahi 1.baskı 2005.s: 521-522
35. Wade Chien, Mark A. Varvares, Tessa Hadlock, Mack Cheney, Daniel G. DeSchler, MD : Effects of Aspirin and Low-Dose Heparin in Head and Neck Reconstruction using Microvascular Free Flaps: *Laryngoscope* 115: June 2005
36. Shnayder Y, Karakullukcu M.B., Huang A.; Hart S, F. J. : The Efficacy of Perioperative Aspirin in the Survival of Rat Microvascular Free Flap Following Preanastomotic Injury: *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. Vol. 132, Aug 2006
37. Miyawaki T., Jackson I.T, Elmazar H, Bier U.C, Barakat K, M.D., Andrus L, Williams F, :The Effect of Low-Molecular-Weight Heparin in the Survival of a Rabbit Congested Skin Flap : *Plastic And Reconstructive Surgery*, Vol. 109, No. 6 May 2002

- 38.** Malm K, Dahlbäck B, Arnljots B : Low-molecular-weight heparin (dalteparin) effectively prevents thrombosis in a rat model of deep arterial injury. *Plastic And Reconstructive Surgery* , Vol. 111, No. 5 April, 2003
- 39.** Hadlock T.A,MD, Kim J,MD; DeScheler D.G.,MD: The Effect of Subcutaneously Administered Low-Molecular-Weight Heparin on Microarteria Thrombosis in the Rat : *Arch. Facial Plast. Surg.* Vol:5, 36-39, 2003
- 40.** Murthy P, Riesberg M. V. ,Hart S. ,Bustillo A., Duque C. S. : Efficacy of perioperative thromboprophylactic agents in the maintenance of anastomotic patency and survival of rat microvascular free groin flaps: *Otolaryngology Head and Neck Surgery* :Volume 129, Number 3, September 2003
- 41.** Xipoleas G, Levine E, Silver L, Koch R. M. Peter J. Taub P. J : A Survey of Microvascular Protocols for Lower-Extremity Free Tissue Transfer I Perioperative Anticoagulation : *Annals of Plastic Surgery* , Volume 59, Number 3, September 2007
- 42.** Norgren L, Can low molecular weight heparin replace unfractionated heparin during peripheral reconstruction? : *J Vasc Surg*; 39: 977- 84. 2004