



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RAT KAROTİD ARTERLERİNDE YAPILAN
ANASTOMOZLARDA DABİGATRAN ETEKSİLAT VE
BEMİPARİN SODYUM MADDELERİNİN TROMBOLİTİK
ETKİLERİ VE NEOİNTİMA ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pınar AYDIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RAT KAROTİD ARTERLERİNDE YAPILAN
ANASTOMOZLARDA DABİGATRAN ETEKSİLAT VE
BEMİPARİN SODYUM MADDELERİNİN TROMBOLİTİK
ETKİLERİ VE NEOİNTİMA OLUŞUMU ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pınar AYDIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Tevfik YILMAZ

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Eğitim süresi boyunca her anlamda desteğini hissettiğim, her daim baba şefkatiyle beni destekleyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Adnan CEVİZ hocama, hem medikal hem paramedikal konularda desteğiyle eğitim sürecimi kolaylaştıran Sayın Prof. Dr. M. Serdar KEMALOĞLU hocama, eğitimime katkıları için Yrd. Doç. Dr. Yahya TURAN ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ÖZEVREN hocalarıma ve beni şartlar ne olursa olsun iyi işler yapılabileceğine inandıran tez danışmanım Doç. Dr. Tevfik YILMAZ hocama emek ve destekleri için,

Asistanlığımın en başında tanışma şansını bulduğum, yolumu aydınlatan Sayın Prof. Dr. Nurperi GAZİOĞLU hocama, bilginin paylaşıldıkça değerlendirildiğini öğrenmemi sağlayan Sayın Prof. Dr. Savaş CEYLAN hocama, eğitimiyle nöroşirürjiye bakışımı değiştiren, zorlukların başarıya engel olmadığına kanıtı olan Sayın Prof. Dr. Mustafa K. BAŞKAYA hocama,

Asistanlık boyunca sadece iş arkadaşı olmaktan öteye geçen, bu zorlu sürecin güzel, huzurlu ve eğlenceli geçmesinin sağlayan asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Ömer SANRI, Uzm. Dr. Adil YILMAZ, Dr. Abdurrahman ARPA, Dr. Barış GÜNGÖRMEZ, Dr. Mesut KASIMOĞLU, Dr. Kamuran AYDIN'a, bir aile ortamında çalışmanın rahatlığını sağlayan başta klinik başhemşiresi Hülya AKÇER olmak üzere tüm hemşire, sağlık memuru, sekreter ve personel arkadaşlara,

Öğrenciliği paylaşmanın keyfi yanında bütün işlerini bir kenara bırakarak histopatolojik incelemeyi yapan Dr. Arif HAMİDİ ve Dr. Şeyhmus KAYA'ya, her seferinde yeni bir veri analizi istesemde sabırla istatistiki incelemeleri yapan Uzm. Dr. Ünal ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Bütün hayatım boyunca her daim yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve bu zorlu süreci benimle birlikte yaşayan aileme, sevgi, sabır ve anlayışları için teşekkür ederim.

Dr. Pınar AYDIN , Diyarbakır 2016

ÖZET

Rat karotid arterlerinde yapılan anastomozlarda dabigatran eteksilat ve bemiparin sodyum maddelerinin trombolitik etkileri ve neointima üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

Pınar AYDIN, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır.

Giriş ve Amaç: Serebral iskemi, arteriyel kan akımının azalmasına bağlı olarak serebral dokular için gerekli oksijenizasyonun sürdürülememesi durumudur. İskemi sonrasında oluşan reperfüzyon sonucunda, iskemik dokuya ulaşan oksijen, serbest oksijen radikallerini artırarak paradoks sekonder hasarlara neden olur. Bu nedenle enfarkt gelişmeden önce yapılacak revaskülarizasyon, morbiditenin derecesini etkileyebilmektedir.

Revaskülarizasyon amacıyla yapılan girişimlerin başarısı spontan tromboz gelişimi veya stenoz oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır. Vasküler rekonstruktif girişimlerden sonra akut trombüs oluşumu ani tıkanma ile sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda geç dönemdeki daralma veya restenozda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır.

Dabigatran eteksilat direkt etkili bir trombin inhibitörüdür. Bemiparin sodyum ikinci jenerasyon düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)dir. Rat karotis arterinde yapılan anastomozda dabigatran eteksilat ve bemiparin sodyum maddelerinin trombolitik etkileri ve neointima oluşumu üzerindeki etkilerini araştırarak karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda randomize olarak seçilen, 24 adet Sprague-Dawley tipi erkek veya dişi rat kullanıldı. Deney günü 4 saatlik açlık süresinden sonra ratlara 80mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin ile anestezi uygulandı.

Anastomoz için sağ karotid arteri, kontrol için sol karotid arteri kullanıldı. Sterilizasyon sonrasında horizontal boyun insizyonu ile common karotid arter eksplore edildi. Karotid arter mikroklemple klemlenerek mikromakasla transekte edildi. 10/0 polipropilenle anastomoze edilerek dokular anatomik planda kapatıldı.

Ratlar, 1 haftalık adaptasyon döneminden sonra rastgele seçilmiş üç gruba ayrıldı. Grup 1 ratlar kontrol grubu, Grup 2 ratlar dabigatran eteksilat %0,5'lik hidroksietilselüloz içinde çözelti haline getirildikten sonra 10 mg/kg olacak şekilde oral, günde iki doz, 7 gün verilen grup, Grup 3 ratlar bemiparin sodyum 250 IU/kg dozunda, subkutan 7 gün olarak ayrıldı.

Yedi günlük tedavi sonrasında anastomoz yapılan sağ karotid arteri ve yapılmayan sol karotid arteri 1 cm'lik segmentler halinde çıkarılarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Alınan materyaller formol solusyonunda korunarak hematoksilin-eozin ile boyanıp aynı patolog tarafından incelendi. **Lümen çapı, lümen alanı, tunika media kalınlığı, ödem, damar duvar hasarı, intimal hiperplazi, trombüs ve inflamasyon** değerlendirildi.

Bulgular: Anastomoz sonrasında kullanılan bemiparin sodyumun intimal hiperplaziyi azalttığı, lümen çap ve alanında belirgin küçülmeye sebep olmadığı, tunika mediada daha az kalınlaşmaya sebep olduğu görülmüştür. Dabigatran eteksilatın ödem ve inflamasyonu arttırdığı, intimal hiperplaziyi engelleme üzerine etkin olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç: Bemiparinin intimal hiperplaziyi azalttığı, antitrombotik ve anjiogenez inhibisyonunda etkinliğinin daha fazla olduğunu, dabigatranın intimal hiperplazi üzerine etkin olmadığı, antikoagulan etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Rat, Anastomoz, İntimal hiperplazi, Restenoz, Bemiparin sodyum, Dabigatran eteksilat

ABSTRACT

The comparison of bemiparine sodium and dabigatran etexilate substances after anastomosis which made in the rat carotid arteries on development of neointima and thrombolytic efficacy.

Pınar AYDIN, Dicle University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Diyarbakır.

Background and Objectives: Cerebral ischemia is unable to maintain the necessary conditions for the cerebral tissue oxygenation depending on the reduction of arterial blood flow. The results of reperfusion after ischemia occurring in oxygen reaching ischemic tissue, increasing reactive oxygen species can cause secondary damage. Therefore, revascularization before infarct development will be decreased the degree of morbidity.

The success of the techniques of revascularization less than expected because of spontaneous thrombosis or restenosis. After vascular reconstructive procedures acute thrombus formation results with abrupt closure. At the same time in the late period smooth muscle cell migration, proliferation and extracellular matrix accumulation will be caused restenosis with intimal hyperplasia.

Dabigatran is a direct thrombin inhibitor. Bemiparin sodium is a second generation low molecular weight heparin. Because of these we researched and compared bemiparin sodium and dabigatran etexilate substances after anastomosis which made in treat carotid arteries on development of neointima and thrombolytic efficacy.

Material and Method: In our work randomly chosen, Sprague-Dawley type, male or female 24 rats used. On the day of experiment, 80mg/kg ketamine + 10 mg/kg xylazine was given for anesthesia, after 4 hour fasting.

The rats right side carotid artery was used for anastomosis an the left side carotid artery was used for controlling. After sterilization the common carotid artery

was explored by making a horizontal neck incision. Then the carotid artery was dissected and transected. Anastomosis was applied with 10/0 polypropylene suture.

The rats were separated into 3 groups. Group 1 rats were control group. Group 2 rats were dabigatran group which 10 mg/kg dose of dabigatran etexilate were given oral gavage through 7 days. Group 3 rats were bemiparin group which 250 IU/kg dose of bemiparin sodium were given subcutaneously through 7 days.

After seven days treatment, the right carotid artery which were anastomosis and the left carotid artery which were not anastomosis were removed and sent to pathology laboratory. The biopsies obtained were preserved in formalin solution, stained with hematoxylin-eosin and examined by the same pathologist. **Lumen diameter, lumen area, tunica media thickness, edema, vessel wall injury, intimal hyperplasia, thrombus and inflammation** were evaluated.

Results: Bemiparin sodium used after anastomosis caused less thickening of tunica media and reduced intimal hyperplasia, but didn't decrease lumen diameter and area. Dabigatran etexilate increased edema and inflammation, but didn't prevent intimal hyperplasia.

Conclusion: Bemiparin reduced intimal hyperplasia, prevented thrombosis angiogenesis but dabigatran didn't prevent intimal hyperplasia and its anticoagulation effect was more than antithrombotic effect.

Key words: Rat, Anastomosis, Intimal hyperplasia, Restenosis, Bemiparin sodium, Dabigatran etexilate.

ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ

Şekil 1. Uç-uca anastomoz

Şekil 2. Uç-yan anastomoz

Şekil 3. Cuffing tekniği

Şekil 4. Arterin genel histolojik yapısı

Şekil 5. Müsküler arterin tabakaları

Şekil 6. Küçük arterlerde iç elastik lamina.

Şekil 7. Müsküler ve elastik arter karşılaştırılması

Şekil 8. Elastik arter enine kesiti

Şekil 9. Bir müsküler arterin histolojik yapısı

Şekil 10. Mikro damar ağındaki küçük damarlar

Şekil 11. Damar zedelenmesine verilen sabit yanıt

Şekil 12: Endotel hücre hasarına damarın yanıtı

Şekil 13. Damar hasarı sonrası vazokonstrüksiyon

Şekil 14. Primer hemostaz

Şekil 15. Sekonder hemostatik tıkaç

Şekil 16. Hemostatik sürecin sınırlanması

Şekil 17. Pıhtılaşma mekanizması

Şekil 18. Trombozda Virchow triadı

Şekil 19. Bemiparinin kimyasal yapısı

Şekil 20. Koagulasyon basamakları

Şekil 21. a) Dabigatran eteksilat (BIBR 1048) b) Dabigatran (BIBR953)

Şekil 22. Dabigatran sonrası kanamalı hastaya yaklaşım

Şekil 23. Rat vasküler anatomisi

Şekil 24. Karotid arter ve juguler ven preparasyonu



Tablo 1. DMAH ve UFH'in karşılaştırmalı özellikleri

Tablo 2. Çalışma özeti (d: deney, k: kontrol)

Tablo 3: Lümen çapı, lümen alanı, tunika media ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 4: Ödem, damar duvar hasarı, trombüs, intimal hiperplazi ve inflamasyonun karşılaştırılması

RESİM VE GRAFİK LİSTESİ

Resim 1. Ratların deney süresince barındırıldıkları standart kafesler

Resim 2. Cerrahi alanın hazırlanması

Resim 3. Horizontal sağ taraf boyun insizyonu

Resim 4a-4b. Karotid arter eksplorasyonu-Mikroskop görünümü

Resim 5. Karotid arter klemplenmesi

Resim 6. Karotid arter transeksiyonu

Resim 7. Kasların ekartasyonu

Resim 8a-8b. Klemp yerleştirilmesi

Resim 9. Karotid arter transeksiyonu ve lümeninin yıkanması

Resim 10. Ön yüzde 0 ve 180 derecelere tespit süturleri

Resim 11. Toplam sekiz sütur ile anastomoz

Resim 12. İşlem sonrası damar açıklığı kontrolü

Resim 13. Cerrahi alanın kapatılması

Resim 14. Lümen çapı (en geniş-en dar), lümen alanı ve media alanının ölçülmesi

Resim 15. Dabigatran grubu cilt insizyonu yapıldıktan sonra bozuk doku iyileşmesi

Resim 16. Dabigatran grubunda cilt altı hematoma

Resim 17. Kontrol grubu; çapların ölçümü

Resim 18. Kontrol grubu; ödem, intimal hiperplazi, damar duvar hasarı

Resim 19. Dabigatran grubu; tunika mediada kalınlaşmalar, inflamasyon

Resim 20. Bemiparin grubu; ödem ve intimal hiperplazi

Resim 21. Bemiparin grubu; damar duvarında hasar

Resim 22. Kontrol grubu; damar duvarı hasarı, inflamasyon, intimal hiperplazi

Resim 23. Bemiparin grubu; endotel hiperplazisi

Resim 24. Dabigatran grubu, endotel hiperplazisi, ödem, inflamasyon

Resim 25. Kontrol grubu; ödem, inflamasyon, intimal hiperplazi

Resim 26. Bemiparin grubu; tunika adventisyada serbest kanama alanları, inflamasyon

Grafik 1. Lümen çaplarının karşılaştırılması

Grafik 2. Lümen alanlarının karşılaştırılması

Grafik 3. Tunika media kalınlığının karşılaştırılması

Grafik 4. Ödemin karşılaştırılması

Grafik 5. Damar duvar hasarının karşılaştırılması

Grafik 6. İntimal hiperplazinin karşılaştırılması

Grafik 7. İnflamasyonun karşılaştırılması

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP : Adenozin difosfat

AT3: Antitrombin 3

H&E: Hematoksilen Eozin Boyası

PGE2: Prostoglandin E2

µm: mikrometre



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ	vi
RESİM VE GRAFİK LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
İÇİNDEKİLER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Mikrovasküler Anastomozun Tarihçesi	3
2.2 Arter Tipleri ve Histolojisi	7
2.2.1 Elastik tip arterler (Büyük boy arterler)	10
2.2.2. Müsküler tip arterler (Orta boy arterler)	12
2.2.3. Küçük çaplı arterler ve arteriyoller	13
2.3 Vasküler Endotel	14
2.4 Endotel Hücre Hasarına Damarın Yanıtı	16
2.5 Hemostaz ve Tromboz	21
2.5.1 Normal hemostaz	21
2.5.2 Pıhtılaşma mekanizması.....	26
2.6. Bemiparin Sodyum	28
2.7. Dabigatran Eteksilat	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Cerrahi Teknik	38
3.2 Histopatolojik Takip, Boyama ve Değerlendirme	42

3.3. Anastomoz Tekniği	43
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	52
3.5. İstatistiksel Analizler	53
4. BULGULAR	54
4.1. İstatistiksel ve Histopatolojik İnceleme Sonuçları	56
4.1.1. Lümen çaplarının değerlendirilmesi	57
4.1.2 Lümen alanlarının değerlendirilmesi	59
4.1.3. Tunika media kalınlığının değerlendirilmesi	60
4.1.4. Ödemin değerlendirilmesi	63
4.1.5. Damar duvar hasarının değerlendirilmesi	65
4.2.6. Trombüsün değerlendirilmesi	67
4.1.7. İntimal hiperplazinin değerlendirilmesi	67
4.1.8. İnflamasyonun değerlendirilmesi	70
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR	81
7. KAYNAKLAR	82

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler olay (SVO) nedenli ölümler birçok ülkede halen 3. sırada yer almaktadır. İnmeyle bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik ve sosyal kayıplara neden olmaktadır(1). İnme tedavisindeki gelişmelere rağmen şimdiye kadar bulunmuş etkili bir nöroprotektif ajan yoktur(2).

Serebral iskemi, arteriyel kan akımının azalmasına bağlı olarak serebral dokular için gerekli oksijenizasyonun sürdürülememesi durumudur. İskemi sonrasında oluşan reperfüzyon sonucunda, iskemik dokuya ulaşan oksijen, serbest oksijen radikallerini artırarak paradoks sekonder hasarlara neden olur(3, 4). Bu nedenle enfarkt gelişmeden önce yapılacak revaskülarizasyon, morbiditenin derecesini etkileyebilmektedir. Vasküler anastomoz vücudun pek çok bölgesinde revaskülarizasyon amacıyla kullanılmaktadır.

Vasküler anastomoz girişimlerinin nöroşirurji pratiğinde kullanıldığı alanlar;

- Serebrovasküler tıkaçıcı hastalıklarda. En sık görülen tıkaçıcı serebrovasküler hastalık orta serebral arter (MCA) tıkanıklığı olup süperfisiyal temporal arter (STA) - (MCA) anastomozu ile revaskülarizasyon sağlanabilmektedir.
- Moyamoya Hastalığı. Willis poligonunu oluşturan ana intrakranyal serebral arterlerin genellikle iki taraflı ve nadiren tek taraflı ilerleyici darlığı veya tıkanması ve kompensatuvar kollateral damarların gelişmesi ile kendini gösteren kronik serebrovasküler bir hastalıktır.
- Kompleks intrakranial anevrizma cerrahisinde. Primer kapatılamayan kompleks anevrizma cerrahisinde safen ven ve radial arter bypass ile anevrizmanın bypassı mümkün olmaktadır.
- Kompleks kafa tabanı tümörleri cerrahisinde.

Ancak beyinde de vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi, yapılan damar anastomozları ve bypass greftlerinin uzun dönem açıklığı, damar hasarının olduğu bölgede intimal hiperplazinin gelişmesiyle azalmaktadır. Vasküler girişimler sonrası gelişebilen restenoz üzerinde intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonun

büyük etkisi vardır. Günümüzde bu tarz girişimlerin başarısı spontan tromboz gelişimi veya stenoz oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır(5).

Her arteriyel rekonstrüksiyon işlemi bir miktar endotel hasarına neden olmaktadır. Bu hasarın en yaygın nedeni greftin çıkarılma işlemi ve anastomoz sırasında çeşitli derecede travmatize olmasıdır. Vasküler rekonstruktif girişimlerden sonra akut trombüs oluşumunun önemli bir rol oynadığı ani tıkanmanın aksine, geç dönemdeki daralma veya restenozda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır(6). Endotel hasarına intimanın yanıtı, subendotelial fibroproliferasyon ve neointima oluşması şeklindedir(7, 8). Hiperplazik intimal kalınlaşma, arterlerin hemodinamik strese karşı normal adaptif bir özelliği olduğu kadar, arteriyel injurilerin iyileşmesinin de karakteristik bir özelliğidir ve bazı durumlarda gereğinden şiddetli olabilmektedir(8).

Dabigatran direkt etkili bir trombin inhibitörüdür. **Dabigatran eteksilat** oral alımını takiben p-glikoprotein (P-gp) aracılı gastrointestinal emiliminden sonra bir önilaç olması nedeniyle karaciğerde esteraz aracılı hidroliz ile aktif metabolitine dönüşerek direkt etkili trombin inhibisyonu sağlar(9).

Bemiparin sodyum ikinci jenerasyon düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak adlandırılır. Ortalama molekül ağırlığı DMAH'den daha düşüktür. Böylece subkutan dokudan daha hızlı emilir ve anti-Xa maksimum plazma düzeyine daha erken (2-6 saatte) ulaşır. Aynı zamanda diğer DMAH'lere göre daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Bemiparin anti Xa: anti IIa oranı en yüksek DMAH olduğundan beklenen antitrombotik aktivitenin sağlandığı dozda kanama riski en azdır.

Bu çalışmada rat karotis arterinde yapılan anastomozda dabigatran eteksilat ve bemiparin sodyum maddelerinin trombolitik etkileri ve neointima oluşumu üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Mikrovasküler Anastomozun Tarihçesi

Vasküler cerrahi tarihin eski dönemlerinden beri pek çok bilim adamının üzerinde çalıştığı bir alandır. Efesli Ruphus ve Galen'in daha I. yüzyılda damarları bağlayarak kanamaları durdurdukları bilinmektedir. Damar üzerinde yapılan girişimlere ait en eski belgeler 1564 yılına aittir. Ambroise Paré'nin kanamayı durdurmak amacıyla yaptığı ligasyon uygulamalarını içerir. Damar üzerindeki bu ilk girişimlerden sonra, damar onarımı amacıyla yapılan ilk uygulamalar için 18. yüzyılın ikinci yarısına kadar beklenmiştir. Hallowell 1759 yılında kısmi brakial arter yaralanmasını, damar kenarlarından bir iğneyi içten dışa, dıştan içe geçtikten sonra iğnenin etrafına sekiz şeklinde iplik sararak onarmış, iyileşme tamamlandıktan sonra iğneyi yerinden çıkartmıştır. Tek tek süturler koyarak damar onarımı işlemini ilk defa Rus cerrah Nikolay Vladimirovic Eck 1877 yılında gerçekleştirmiştir. Eck köpeklerde portal veni, inferior vena kavaya uç-yan anastomoze etmiştir. Bu aynı zamanda tanımlanan ilk porto-kaval şant modelidir(10).

Tam arter kesinin tek tek dikişlerle onarımı ilk defa 1896 yılında Briau tarafından köpek karotisinde başarıyla gerçekleştirilmiştir. Murphy (1897) ve Dörfler (1899)'in benzer başarılı çalışmaları olmuştur. Matas 1888-1940 yılları arasında major damarlar üzerinde 620 girişim gerçekleştirmiştir. Bunların çoğu ligasyon ile neticelenen anastomoz girişimleridir. Matas ayrıca üç farklı endanevrizmorafi tekniği tanımlamıştır(11).

Erwin Payr damar anastomozlarında ilk stent uygulamalarını gerçekleştirmiştir. 1901 yılında yayınlanan çalışmasında Payr magnezyum tüpleri damar lümenine yerleştirdikten sonra tek tek süturlarla anastomozu gerçekleştirmiştir.

Alexis Carrel'in Claude Guthrié ile birlikte yaptığı çalışmalar vasküler anastomoz ve organ transplantasyonu sahalarında çığır açmıştır. Carrel çalışmalarına Payr'ın tekniğinden yola çıkarak başlamıştır. Carrel kullanılan

magnezyum tüplere karşı ileri derecede yabancı cisim reaksiyonu oluştuğunu ve bu durumun tromboz riskini arttırdığını belirtmiştir. Bu durumun önüne geçmek amacıyla başlangıçta farklı stentler deneyen Carrel daha sonra stent kullanımı yerine 0, 120 ve 240 derecelere konulan uç askı dikişini kullanmış ve kendine ait triangulasyon tekniğini tarif etmiştir. Bu işlem için Carrel kendi üretimi olan ağzı lastik kılıf ile kaplı damar klempleri, pamuk ipliği ve ince iğnelerden dikiş materyalleri kullanmıştır. 1908 yılında Carell ve CC Guthrie hayvan modelinde ilk başarılı alt ekstremité replantasyonunu gerçekleştirmişler, bu çalışmadan yola çıkarak transplantasyon cerrahisi ve immünolojisi ile ilgili ilk fikirleri öne sürmüşlerdir. Carell damar anastomozu ve organ transplantasyonu ile ilgili bu çalışmalarıyla 1912 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmıştır(12).

Mikroskobu cerrahide kullanan ilk hekim Carl-Olof Nylen'dir. Nylen 1921 yılında monooküler mikroskobu önce tavşanda daha sonra kulak operasyonlarında kullanmıştır. Holmgren binoküler mikroskobu geliştirerek 1922 yılından itibaren kulak operasyonlarında kullanmaya başlamıştır. 1942 yılında Shanbaugh ışık huzmesinin objektifin içinden geçerek ameliyat sahasını direkt aydınlattığı sistemi geliştirmiştir. Littman'ın tasarladığı odak mesafesi değiştirilebilen portatif operasyon mikroskobu Zeiss firması tarafından 1953 yılından itibaren seri üretilmeye başlanmış ve özellikle kulak ve göz operasyonlarında yoğun olarak kullanılmıştır(12).

Özellikle 2. Dünya ve Kore Savaşlarında 3 mm'ye kadar olan damarlarda pek çok anastomoz deneyimi elde edilmiştir. Schumaker ve Lowenberg'in 1948 yılındaki çalışmalarında 3 mm çapındaki damarlarda başarı %53 olarak bildirilmiştir. Shumacker 1948 yılında aortik anevrizmada ilk başarılı eksizyon ve uç uca anastomoz girişimini yayınlamıştır. Swann 1950 yılında yine aort anevrizmasında eksizyon ve otolog damar greftini başarıyla kullanmıştır. DeBakey ve ekibi 1954 yılından sonra damar greftlerini kullanmaya başlamışlar ve geniş olgu serilerini yayınlamışlardır(12).

Mikrovasküler cerrahinin gelişiminde dönüm noktası 1961 yılında operasyon mikroskobunun Jacobson ve Suarez tarafından damar anastomozunda

kullanılmasıdır. Çalışmacılar 1,5 mm'ye inen çaplardaki tavşan damarlarında 7/0 ipek dikiş ile %100 anastomoz başarısı elde etmişlerdir. Mikrovasküler anastomoz terimi ilk defa Jacobson tarafından kullanılmıştır. Mikroskobun kullanımının getirdiği bu büyük başarı dikkatleri bu konuya yöneltmiştir. Lee ve Fischer 1961'de mikroskop yardımıyla 7/0 ipek kullanarak ratta porto-kaval anastomozlarda %100 patens sağlamışlardır.

Mikrovasküler anastomozun deneysel çalışmalardaki bu başarısı, kısa sürede klinik kullanıma girmesine neden olmuştur. 1962 yılında Malt ve Melihan, 1963 yılında Chen ve Chien ilk başarılı ön kol replantasyonu olgularını yayınlamışlardır. 1964 yılında Nakayama, 1965 yılında Jurkiewicz ve Saidenberg serbest jejenum flebi ile özofagus onarımı olgularını bildirmişlerdir. Bunlar tarihteki ilk başarılı serbest flep uygulamaları olarak kabul edilir. 1963 yılında Kleinert ve Kasdan subtotal ampute bir başparmakta revaskülarizasyon olgularını yayınlamışlardır. Aynı yıllarda Fisher'in deneysel organ transplantasyonlarında ve Yaşargil'in beyin cerrahisinde ameliyat mikroskobunu kullandığını görmekteyiz. Yaşargil ve arkadaşları ilk yüzeysel temporal arter-orta serebral arter anastomozunu uygulayan, ilk otogrefti kullanan ve ilk mikrocerrahi kursu düzenleyen kişilerdir(12).

İlk mikrocerrahi sempozyumunu 1968'de Yaşargil ve Donaghy (13) düzenlediler. Bu sempozyumu da daha sonra 'Microvascular Surgery: Report of the First Congress, October 6-7, 1966' adı altında yayınladılar. Bu yayında mikrovasküler cerrahiye beş temel başlık altında topladılar; 1. İpek, nylon, metalik malzemeler kullanılan sütur teknikleri, 2. Yapışkan maddeler kullanılması, 3. Mikrostopler kullanılması, 4. Laser kullanılması, 5. Elektrokoaptasyon(13).

1964 yılında Buncke tavşan kulağında 1 mm çaplı damar anastomozu yaparak replantasyonlar gerçekleştirmiştir. Buncke aynı zamanda mikrovasküler anastomozda nylon dikiş kullanan ilk çalışmacı olmuştur. Buncke bu dikişleri garajında ipliğin ucunda çelik eriterek üretmiştir. Daha sonra Buncke'nin yardımlarıyla Ethicon firması, bugün mikrocerrahi anastomozda yaygın olarak kullanılan 130, 100, 75 ve 50 mikron çapındaki iğneye sahip dikiş materyallerinin seri üretimini gerçekleştirmeye başlamıştır.

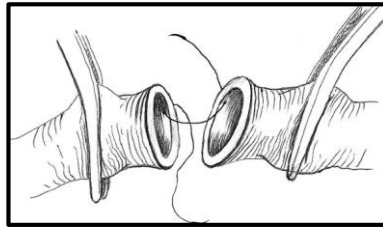
Susumi ve Tamai 1965 yılında ilk başarılı parmak replantasyonu olgularını yayınlamışlardır. Daha sonraki yıllarda pek çok serbest doku aktarımı tanımlanmış ve klinik seriler literatürde yer almıştır (10, 11, 14-18).

1988 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Dr.İsmail Hakkı AYDIN, end-to-side mikrovasküler anastomozda arka duvarın daha iyi ortaya konabilmesi amacıyla yeni bir teknik tarif etmiştir (19).

Mikrovasküler anastomozlar damarların birbirleriyle olan ilişkisine göre sınıflandırılabilirler(20).

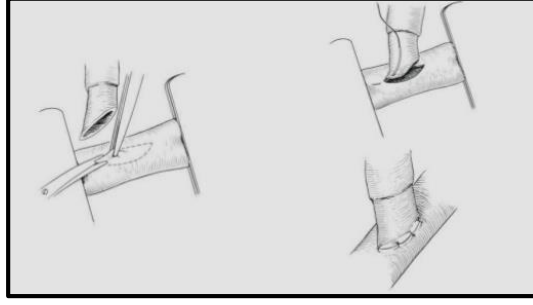
1. Uç-uca anastomoz
2. Uç-yan anastomoz
3. Uç-yan dal anastomozu
4. Uç içinde uç anastomoz
5. "Cuffing" teknikleri

Uç-uca anastomoz, ilk kullanılan ve halen en sık uygulanan yöntemdir. İdeal olarak iki kesik damar ucu yaklaşıncı bir mikrovasküler klemp aracılığı ile bir araya getirilir, ardından önce ön duvar dikilir sonra klemp döndürülerek arka duvarın dikilmesi sağlanır (Şekil 1).



Şekil 1. Uç-uca anastomoz

Uç-yan anastomoz, verici damarın bütünlüğü korunarak alıcı damarın kesik ucunun verici damarda hazırlanan tam kat açıklığa anastomozudur (Şekil 2). Uç yan tekniğin yüksek hasar oranları, ana damarların korunmasına olanak sağlaması, cerrahi planlamada kolaylık sağlaması, alıcı damarlara ulaşmada kolaylık sağlaması gibi avantajları vardır.

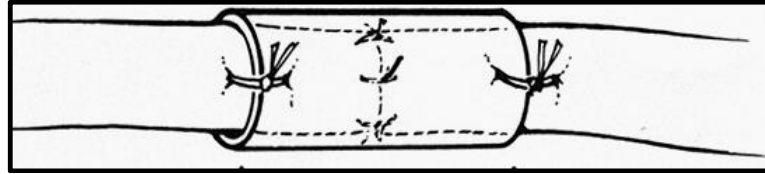


Şekil 2. Uç-yan anastomoz

Uç-yan dal anastomozu, uç-yan anastomoz tekniğinin bir modifikasyonudur. Ana arter ya da vendeki yan dal alıcı damar görevi görür. Anastomoz uç-uca anastomoz tekniğine uygun olarak yapılır. Klinikte uç-yan tekniğe tercih edilmektedir.

Uç içinde uç anastomoz, Lauritzen tarafından tanıtılan ve Sleeve anastomoz olarak da bilinen bu teknikte distaldeki damar proksimal damarın içinde olacak şekilde boru şeklinde yerleştirilir(21). Bu yöntemin daha hızlı, minimal intima disseksiyonu, anevrizmaya neden olmadığı, radyasyon direncinin daha fazla olduğu gibi avantajları olduğu savunulmaktadır.

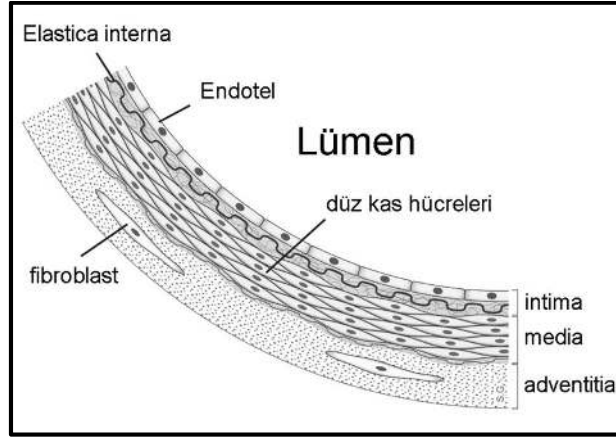
“Cuffing” (manşet) teknikleri, eskiden kaçakları önlemek için kullanılan bir metottu, ama artık kullanılmamaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Cuffing tekniği

2.2 Arter Tipleri ve Histolojisi

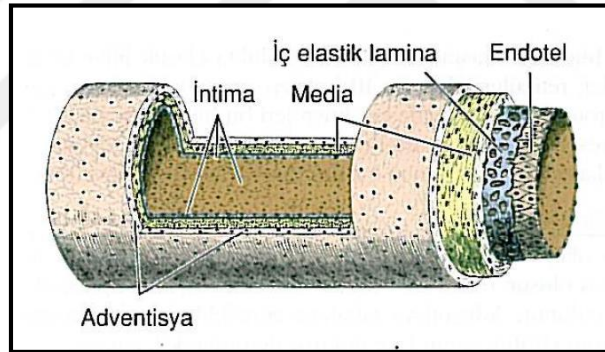
Sistemik damar ağı fonksiyonel olarak arterler, arterioller, kapillerler ve venler olarak ayrılabilir. Arterler, çeşitli organların kanlanmasını sağlayan yüksek basınçlı damarlardır. Arterioller; kapiller yatağı doğrudan besleyen ve kan akımını kontrol eden ufak damarlardır. Kapillerler ince duvarlı damarlar olup kan ve dokular arasında nutrientlerin değişimine izin verirler(6).



Şekil 4. Arterin Genel Histolojik Yapısı

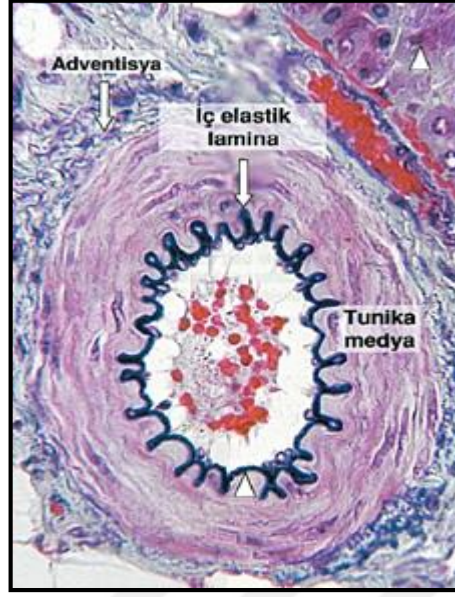
Çapı belli bir ölçünün üzerinde olan tüm kan damarları ortak bazı özelliklere ve genel bir yapıya sahiptir.

Kan damarları genel olarak aşağıda sıralanan katmanlardan oluşmaktadır (Şekil 5)



Şekil 5. Orta boy musküler bir arterin tabakalarını gösteren çizim (22).

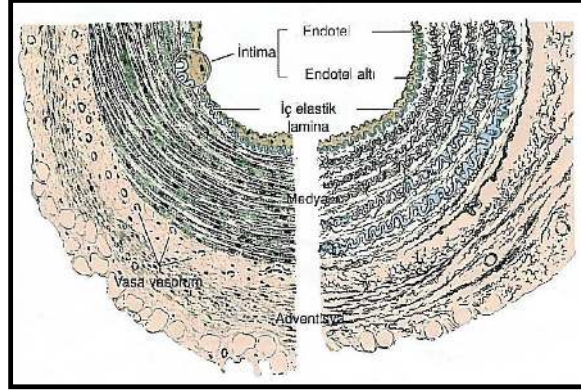
Tunika intimayı, altında tek tük düz kas hücresi barındıran gevşek bağ dokusu üzerinde tek kat endotel hücreleri oluşturur. Arterlerin intiması, en dıştaki intima bileşeni olan iç elastik lamina ile mediadan ayrılır. Elastinden oluşan bu laminada damar duvarının derin kısımlarında yer alan hücreleri besleyecek olan maddelerin difüzyonunu olası kılacak şekilde aralıklar (fenestralar) bulunur. (Şekil 6-7).



Şekil 6. Küçük bir arterde belirgin bir biçimde boyanmış olan iç elastik lamina(22).

Tunika media, başlıca sarmal biçiminde dizilmiş düz kas hücrelerinin oluşturduğu üst üste gelmiş tabakalardan oluşur (Şekil 7). Bu kas hücreleri arasında değişken çoklukta elastik lifler ve lameller, retiküler lifler (Tip 3 kolajen) proteoglikanlar ve glikoproteinler vardır. Düz kas hücreleri bu hücre dışı matriksin hücresel kaynağıdır. Arterlerde media katmanını adventisya tabakasından ayıran ince bir dış elastik lamina mevcuttur.

Tunika adventisya, esas olarak longitudinal dizilim gösteren kollajen ve elastik liflerden oluşur. (Şekil 7). Adventisyada, tip-1 kollajen bulunur. Adventisya tabakası genellikle içinden geçtiği organın etrafını saran bağ dokusu ile giderek kaynaşır(22).



Şekil 7. Müsküler ve elastik arter karşılaştırılması (22)

Şekil 7’de H&E boyası ile boyanmış müsküler bir arterin (solda) ve Weigert boyası ile boyanmış elastik bir arterin (sağda) çizimi görülmektedir. Müsküler arterin tunika mediası baskın olarak düz kas içermesine karşılık, elastik arterin tunika mediası elastik laminalar arasına gömülü düz kas tabakalarından oluşur. Adventisyada ve medianın dış kısmında küçük kan damarları (vasa vasorum) ile elastik ve kollajen lifler bulunur.

2.2.1 Elastik tip arterler (Büyük boy arterler)

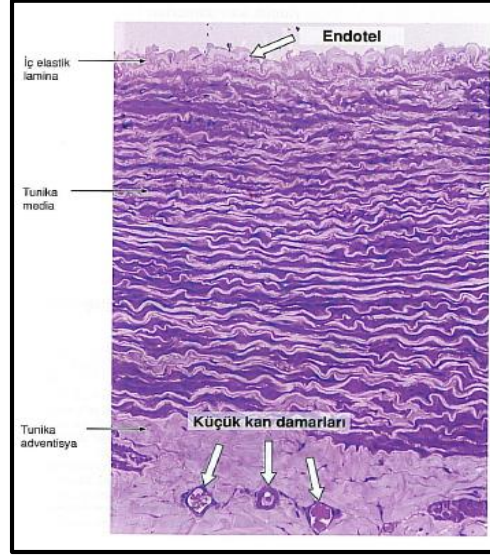
Çapları en büyük olan bu arterlerde elastik doku çoğunlukta olup aorta pulmonalis ve a.carotis communis gibi 7 mm’nin üstünde olan arterleri kapsar. Elastik arterler damarların genel özelliği olan üç tabakalı bir yapı gösterir. Bu tabakalar içten dışa doğru tunika intima, tunika media ve tunika adventisya’dır.

Tunika intima (interna), damar duvarının lümene en yakın tabakasıdır. Tek katlı yassı hücrelerden oluşan endotelyum ile bunun altında açık renkli ince bir subendotelial tabakadan (Stratum subendoteliale) oluşmuştur. Söz konusu tabaka longitudinal yönde ince elastik ağlardan zengindir. Bunların arasında az miktarda kollajen lifler, fibrositler ve düz kas hücreleri yer alırlar. Çapı çok geniş olmayan elastik tip arterlerde subendotelial tabakanın elastik lifleri, tunika media sınırında yoğunlaşarak ince pencereci elastik bir membran oluştururlar. Bu yapıya membrana elastica interna-fenestrata adı verilir(23).

Endotel hücreleri 10-15 µm genişliğinde 25-50 µm uzunluğundadır. Hücreler birbirlerine sıkı bağlantılarla ve gap-junctionlarla bağlanır ve bariyer oluşturur. Bol pinositotik vezikülleri vardır. Endotel hücrelerinde 0,1 µm çapında ve 3 µm uzunluğunda Weibel-Palade Cisimcikleri (von Willebrand Faktörü) olarak bilinen membranla çevrili elektron-dens cisimcikler vardır. Bunlar çoğu endotel hücrelerince sentezlenirler, ancak sadece arterlerde depolanırlar. Kana verilen faktör VIII içeren yapılardır.

Tunika media, en geniş tabakayı oluşturur. Esas yapı, sayıları 50-60 arasında değişen konsantrik elastik lamellerden oluşmuştur. Bu nedenle bu tip arterlere elastik tip arter adı verilir. Bağ dokusunun elastik liflerini gösterebilmek için elastik lif boyası ile boyanmış preparatlardan faydalanılır. Bu tip özel boya ile boyanmış preparatlarda elastik lifler gerginliklerini kaybettiklerinden ondüle tarzda bir görünüş verirler. Bu elastik liflerin sayıları kalbe yaklaştıkça artar. Tunika medianın dış sınırında membrana elastica eksterna görülmez. Elastik liflerin aralarını kollajen lifler ve bağ dokusu elemanları doldurur. Az sayıda düz kas hücrelerine de rastlanır. Elastik tip özel boyamada elastik lifler ve bağ dokusu hücrelerinin çekirdekleri, açık veya koyu siyah renkte boyanırlar. Az sayıdaki kollajen lifler ise pembe-kırmızı renkle, diğer doku elemanları sarı renkte bir görünüm verirler(24).

Tunika eksterna (adventisya), oldukça ince olup gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Kesin bir sınır yapmaksızın çevre bağ dokusu ile karışır. Kollajen lifler arasında az miktarda elastik lifler, düz kas hücreleri bulunur.



Şekil 8. Elastik arterin enine kesiti

2.2.2. Müsküler tip arterler (Orta boy arterler)

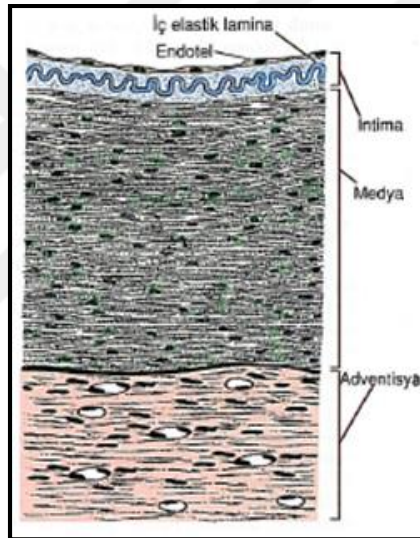
Çapları 2.5-7 mm arasındaki arterlerdir. Müsküler tip arterler tunika media sayesinde kasılıp gevşeyerek organlara giden kan akımını kontrol edebilir(22).

Tunika intima, endotel ve subendotelial tabakalardan oluşmuştur. Subendotelial tabaka arteriollerdekinden biraz daha kalındır. İntimanın en dış bölümü olan iç elastik lamina belirgindir(22). Tunika media ile tunika interna arasında, bir ayırıcı tam özelliği olarak H&E ile boyanmış preparatlara ondüleli parlak pembe renkli belirgin membrana elastika interna seçilir. Yer yer oval açıklıklar içeren söz konusu tabaka membrana fenestra olarak da adlandırılır.

Tunika media, müsküler arterlerin en kalın tabakası olup birçok sirküler seyreden düz kas hücre tabakalarından oluşmuştur. Tunika mediadaki düz kas hücreleri arasında kollajen ve ince elastik lifler bulunur. Düz kas hücreleri iç organ duvarındaki düz kaslardan daha küçüktür. İntimaya bakan yüzdeki birkaç düz kas bandı longitudinal seyirlidir. Küçük müsküler arterlerde 3-4 tabaka düz kas varken büyük müsküler arterlerde 40 tabaka konsantrik yerleşimli düz kas tabakası bulunur. Damar dallandıkça tabaka sayısı azalır. Her düz kas hücresi bazal laminaya benzer bir eksternal lamina ile çevrilidir. Matriks PAS (Periyodik asit shift) + reaksiyon

gösterir. Proteoglikan tabiatındaki matrikste düz kaslar arasında elastik, retiküler lifler ve az miktarda kollajen, fibriller ve kondroitin sülfat yer alır. Düz kaslar, matriks ve liflerin üretilmesinde de fonksiyon görürler. Kas hücreleri arasında vazo vazorumlar yer alır. Birkaç ince elastik tabakadan oluşan belirgin bir membrana elastica internaları vardır ancak iç elastik membrandan daha incedir (24).

Tunika eksterna, gevşek bağ dokusu içerir, oldukça kalındır. Bu yapı içinde vazo vazorum ile vazomotor sinirlere rastlanır. Tunika eksternanın belirli bir sınırı olmayıp komşu yapıların bağ dokusu ile karışırlar. Tunika media ile tunika eksterna arasında, bazı preparatlarda seçilebilen membrana elastika eksterna bulunur. Bu tabaka sadece büyük boy müsküler arterlerde seçilir(24).



Şekil 9. Bir müsküler arterin histolojik yapısı

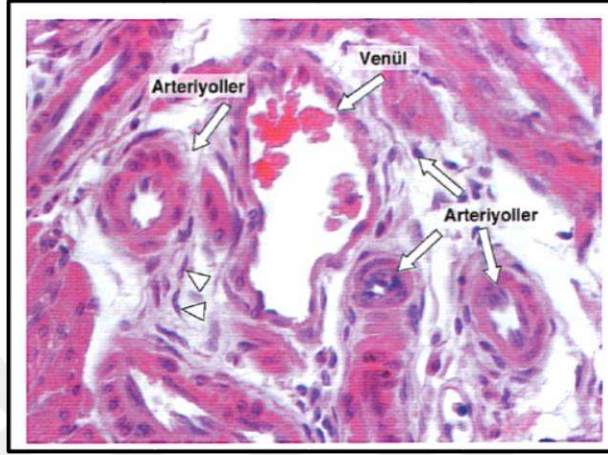
2.2.3. Küçük çaplı arterler ve arteriyoller

Çapları 100 mikrometreden az olan arterlerdir. Çapı genellikle 0,5mm'den dar olan arteriyoller kapiller ağdaki kan akımını kontrol eden önemli damarlardır. Arteriyolden kapillerin ayrıldığı yerde arteriyol duvarındaki düz kaslarda hafif bir kalınlaşma prekapiller sfinkteri oluşturur. Bu sfinkterin kasılması kapillere kan geçişini engeller.

Tunika intima, endotel ve membrana elastika internadan oluşur. Bu membran endotel altında ince parlak bir çizgi olarak gözlenir.

Tunika media, küçük çaplı arterlerde en çok sekiz sıralı, arteriyollerde ise bir-iki sıralı düz kas tabakasıdır. Membrana elastika interna görülmeyebilir.

Tunika adventisya, longitudinal seyirli kollajen ve elastik lifler içeren gevşek bir bağ dokusu tabakasıdır. Membrana elastika eksterna bulunmaz(24, 25).



Şekil 10. Mikro damar ağındaki küçük damarlar (arteriol ve venül)

2.3 Vasküler Endotel

Normal endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir skuamoz epitel tabakasıdır. Kan ve interstisyel dokular arasındaki stratejik yerleşiminden dolayı endotelin intravasküler ve ekstra vasküler olayları düzenleyici bir rolü vardır. Vasküler endotel hücre zarı geçirgenliğini, lipid transportunu, vazomotor tonusu, koagülasyonu, fibrinolizi ve inflamasyonu etkileyerek normal kardiyovasküler hemostazın korunmasında aktif olarak rol alır. Normal endotel kan akımına karşı hem tromborezistans bir yüzey görevi görürken hem de kan ve damar duvarı arasında makromoleküler bir bariyer vazifesi yapar(26).

Endotel hücreleri “selektif geçirgen” bir bariyer oluşturur. Bunun için endotel hücreleri luminal yüzeyde dolaşım için nonadheziv bir yapıda bulunmalıdır. Bu görevi yanında endotel hücrelerinin damar tortusunun düzenlemesi, koagülasyon, hücre büyümesi ve ölümü, lökosit migrasyonu gibi çeşitli olaylarda rolü vardır(27).

Endotelyumun altında iyi gelişmiş endoplazmik retikuluma sahip düz kas hücrelerinden oluşan bir neointimanın varlığı saptanmıştır. Neointimanın hücreler arası boşluklarının proteoglikan ve bazal lamina benzeri maddeler içerdiği gözlemlenmiştir. F-aktin için yapılan boyama intimal düz kas hücrelerinin, mediadaki sirküler düz kas hücrelerine dik ve endotel hücreleri ile aynı yönde uzandığını ortaya koymuştur(27).

Hücre iskelet (cytoskeleton) endotel hücrelerinin biçimlerini korumada önemli rol oynar. Ultrastrüktürel incelemeler endotel hücre iskeletinin üç farklı tipte sitoplazmik liflerden oluştuğunu göstermiştir. Bunlar: gerilim lifleri (Stres fibre), mikrobörucuklar (Mikrotubules), ara filamentler (Intermediate Filamentler)dir.

Bütün bu lifler hücreye biçim veren dinamik bir çatıyı oluşturmakla beraber hücrenin üç boyutlu yapısında hızlı değişimlere de olanak vermektedir. Endotelyumu oluşturan hücrelerin yapısı ve dış etkilere karşı reorganize olma yeteneği, onun endotel bütünlüğünün devam ettirilmesinde kritik ve önemli görevlere sahip olduğunu göstermektedir(28).

Vasküler endotelin antikoagülan yüzey oluşturmada birçok mekanizma rol alır;

1. PGE2 ve adenosin gibi vazodilatör maddelerin salgılanması ve trombosit agregasyonunun engellenmesi
2. Endotel yüzeyinin heparin gibi maddelerle etkileşmesi sonucu AT3 (Antitrombin 3)'ün aktive edilmesi ile fibrin formasyonunun engellenmesi
3. Pıhtı lizisinde rol alması
4. Trombomodulin salgılayarak protein C'yi bağlaması ve böylece Faktör V ve VIII'in inhibe edilmesi(26)

Vasküler endotel, kan basıncının ve akımının kontrolünde önemli rol oynayan maddelerin salınmasında veya modifiye edilmesinde metabolik olarak aktif bir rol oynar. Bu tip maddeler arasında vazodilatörler (nitrik oksit-NO), prostasiklin(PGI2), vazokonstriktörler, antikoagülanlar (trombomodulin, protein-C), fibrinolitikler (doku plazminojen aktivatörü) ve trombosit agregasyonunu inhibe eden faktörler (NO ve PGI2) yer alır. Nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz ile argininden sentez edilir. Bu

maddenin pek çok fonksiyonu bulunmaktadır. Dolaşımda guanilat siklazı bağlar ve cGMP düzeyini arttırarak vazodilatasyona neden olur. Endotel kaynaklı vazokonstriktörler ve endotelin de trombin ve epinefrine cevaben salgılanırlar(29).

Endotel hücresinin fonksiyonları

1. Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyer oluştururlar.
2. Dolaşımda trombojenik bir yüzey vazifesi görürler.
3. Çeşitli vazoaktif maddeler yaparlar.
4. Damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonunu düzenlerler.
5. Koagülasyon ve fibrinolitik olaylarda modülatör rol oynar.
6. İnflamatuar ve immünolojik olaylarda rol oynar.
7. Biyomoleküllerin metabolizmasında görev alırlar (lipid oksidasyonundaki rolü)(27).

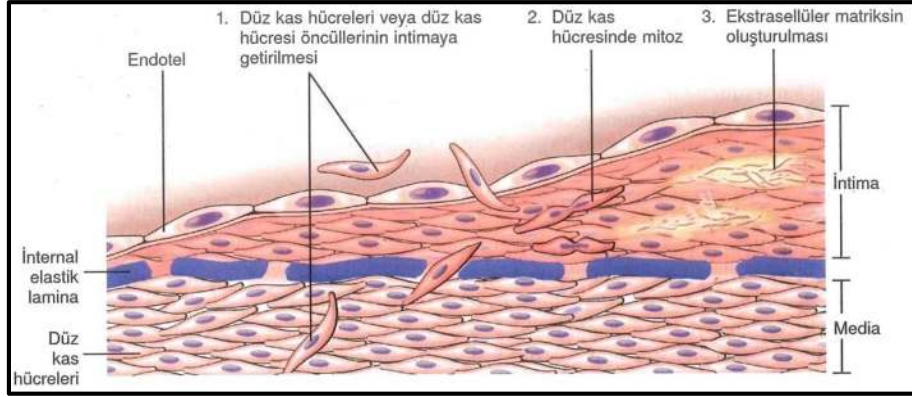
Endotel hücresinde sentezlenen ve salgılanan pek çok biyoaktif madde vardır. Bunlar; vazoaktif proteinler, büyüme faktörleri ve sitokinler, prokoagülanlar, antitrombotik ve antikoagülan faktörlerdir.

2.4 Endotel Hücre Hasarına Damarın Yanıtı

Arter duvarında iki tip hasar meydana gelir. Birincisi mekanik hasardır. Arterin diseksiyonu, sutureasyonu, endarterektomisi, trombektomisi ve luminal anjioplastisi sonrası meydana gelir. İkicisi ise arteriyel olmayan yapıların implantasyonu sonrası görülür(sentetik greftler, stentler, otolog ven greftleri)(30).

Damar zedelenmesi, düz kas hücre büyümesini ve eşlik eden matriks sentezini uyarır. Zedelenmiş damarlardaki iyileşme stabil hücrelerden oluşan herhangi bir dokunun zedelenmesi sonucu oluşan fizyolojik iyileşme süreci ile çok benzerdir. Endotel zedelenmesini takiben düz kas hücreleri fibroblastların yarayı doldurmasına çok benzer şekilde bir neointima oluşturmak üzere intimaya göç ederler, çoğalırlar ve ekstrasellüler matriks (ECM) sentezlerler (Şekil 11). Bu neointimal yanıt, infeksiyon, inflamasyon, immün zedelenme, fiziksel travma veya

toksik ajanlara maruziyet dahil her türde damar zedelenmesi veya disfonksiyonunda oluşur(31).



Şekil 11. Damar Zedelenmesine Verilen Sabit Yanıt (31)

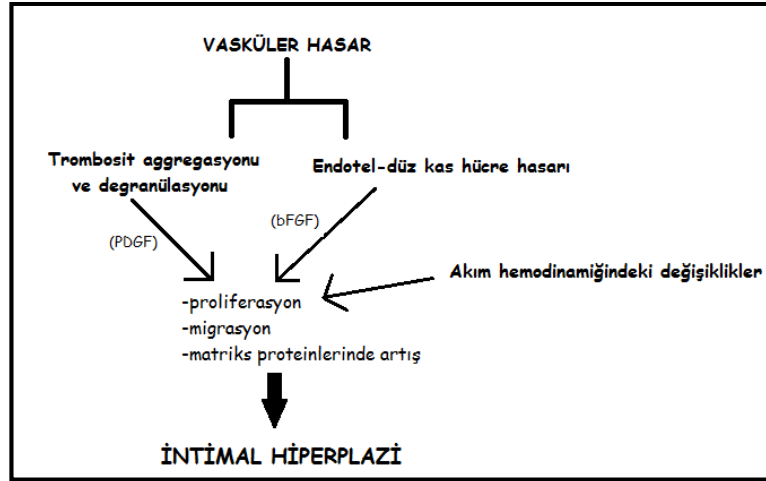
Damar endotel hasarından sonra hasar bölgesinde trombosit adezyonu ve agregasyonu meydana gelir. Trombosit, makrofaj ve aktive endotel hücreleri tarafından salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisi ile medial düz kas hücreleri proliferasyon olurlar. Prolifere olan düz kas hücreleri intimaya göç ederler. İntimal bölgede düz kas hücre proliferasyonu, ekstrasellüler matriks sentezi ve depolanması sonucunda intimal hiperplazi meydana gelir. Kısacası intimal hiperplazinin birinci basamağı düz kas hücre proliferasyonu, ikinci basamağı ise proliferasyon olan düz kas hücrelerinin intimaya göçüdür(32, 33).

Media tabakasında düz kas hücre proliferasyonu ve intimaya migrasyonunun iki farklı büyüme faktörü tarafından tetiklendiği gösterilmiştir. Bunlar basic fibroblast growth factor (bFGF) ve platelet derived growth factor (PDGF)'dür. bFGF hasarlanmış düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden salgılanır, düz kas hücre proliferasyonunu regüle eder. PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ise trombosit ve vasküler hücrelerden salgılanır, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu sağlar(34).

İntimaya ulaşabilen hücrelerin sayısı, hasar sonrası mediada sağ kalabilen hücre sayısı ile ilişkilidir. Normalde hücreler, arteriyel ekstrasellüler matriks ile sıkı ilişki halindedirler. Bu ilişki integrinler gibi sellüler membran reseptörleri ile

sağlanır. Bu kontakt hücre reseptörlerinden nükleusa sinyali iletir ve hücre sağkalımını sağlar. Kontakt durunca sinyal durur ve hücre ölümü olur. Bu olay sonunda büyüme faktörleri intimal kalınlaşmayı uyarır. Endotelde oluşan hasar bölgesi 3 cm'den büyük ise kenarlardan başlayan endotel repopulasyonu hiçbir zaman hasarlı arteriyel segmentin orta bölgesine ulaşamamaktadır. Bu alanda düz kas hücre proliferasyonu devam etmektedir. Bu sonuçlar, endotelin tekrar sağlanması ve korunmasının intimal hiperplazi kontrolünde önemli olduğunu göstermektedir(26).

Düz kas hücresinin büyümesini damar duvarında ya da dolaşımında bulunan bir grup otokrin ve parakrin faktörler ve basınç gibi fiziksel kuvvetler stimule eder. Normal damarlarda NO, adenoazin, PI'ler gibi büyüme inhibitörleri ile PDGF, FGF, EGF, insülin benzeri büyüme faktörü, TGF-beta, anjiyotensin-2, NE ve endotelin gibi büyüme faktörleri bir denge halindedir. Bu dengenin bozulması düz kas hücre proliferasyonuna neden olur. Düz kas hücrelerinin anormal büyümesinin, büyüme faktörleri üretiminde artma veya inhibitörlerin azalması sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir(6).



Şekil 12: Endotel Hücre Hasarına Damarın Yanıtı

Neointimal düz kas hücreleri medial düz kas hücreleri kadar kontrakte olamazlar, ancak bölünme kapasiteleri vardır. Aynı zamanda, kontraktıl filamentler azalmışken, granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği gibi protein

sentezinde görevli organeller de artmıştır(31).

Düz kas hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve ekstrasellüler matriksin artması intimal hiperplazi oluşumunda önemli rol alır (35).

Karotid arter cerrahisinden sonra lezyonlarda düz kas hücresi ve fibroblast akümüülasyonu erken dönemde görülür. Arteriyel media hasarından hemen sonra damar duvarına trombositler yapışır. Degranülasyon olur. Hasardan 24 saat sonra düz kas hücreleri media tabakasında prolifer olmaya başlarlar. Dört gün sonra düz kas hücreleri intimaya göç eder ve prolifer olmaya devam ederler. Daha sonra intimal hücreler etrafında ekstrasellüler matriksin depolanması ile intimal kalınlaşma artar. Üçüncü ay sonunda sabit bir durum elde edilir. Bu durumda intimanın %20'si hücreler, %80'i ekstrasellüler matriksten oluşur(36, 37).

Damar duvarının yapısı ve anastomoz hattının iyileşmesi

Endotel bütünlüğünün bozulmasıyla kan akımındaki trombositler derin tabakalardaki kollajen ile temas ederek agregasyona uğrarlar(38). Uygun bir anastomoz neticesinde bazal membran ve internal elastik laminanın devamlılığının sağlanması ile trombositlerin derin yapılarla olan teması azaltılır. Bu şekilde trombositler anastomoz hattı üzerinde sadece ince bir örtü oluştururlar. 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 oluşan 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 azalırlar. 5. günde anastomoz hattı trombosit, fibrin ve lökositlerden oluşan psödointima ile kaplıdır. 3. günden sonra endotelizasyon belirgin hale gelir. Endotelizasyon psödointima tabakasının altında ilerler ve 14. günde tamamlanır. Bu dönemde fibrin ve trombüs artıklarının tamamına yakını uzaklaştırılmıştır. Başlangıçta endotel tabakası düzensiz yapıda

olup 8. haftada remodelasyonunu tamamlayarak düz hale gelir.

İyi yapılmış mikrocerrahi anastomozda trombüs gelişmesi olasılığı çok azdır(39). Endotel iyileşmesi tamamlana kadar kullanılan antikoagülan ilaçlar sayesinde trombüs oluşumu baskılanabilmektedir.

Arteriyel akıma ven duvarı adaptasyonu

Arteriyel akıma implante edilen damarlar yeni hemodinamik duruma adapte olmak için yapısal değişiklik gösterirler. Venöz sisteme implante edilen vende ise değişiklik gözlenmemektedir. Arterdeki hemodinamik duruma bağlı olarak ven duvarında kalınlık artmakta, intimal hiperplazi oluşmakta, düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks depolanması sonucunda medial hipertrofi görülmektedir(40).

Arteriyel sisteme implante edilen tüm venler implantasyon sonrası dört-altı hafta içinde intimal kalınlaşma göstererek lümeni yaklaşık %25 daraltırlar. Bu nadiren belirgin stenoza neden olur. Fakat intimal hiperplazi ileride greftte aterom oluşmasına neden olur.(36)

Ven greftlerinde intimal düz kas hücre proliferasyonu, greftteki duvar kalınlığı ve yarıçap oranı arterlerdeki orana ulaştığı zaman durmaktadır. İlginç olarak ven greftlerde endotel sağlam olmasına rağmen hiperplazi, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu gözlenmektedir. Arteriyelize olmuş bir ven tekrar venöz sisteme implante edilirse duvarı büzüşmekte ve tekrar bir ven görünümü almaktadır. Bu remodeling sırasında TGF-alfa salınımı artmaktadır.

Venöz sisteme implante edilen vende greftleme sonrasında geçici iskemi meydana gelir. Bu iskemi-reperfüzyon siklusu hem prostasiklin, NO ve adenozin gibi antiproliferatif mediatörlerin salınımını azaltır hem de düz kas hücrelerinin proliferasyonunu doğrudan redükleyen süperoksit radikallerin formatlarını arttırır. Vazovazorumdan beslenmenin kaybı iskemi ve fibroziste rol alır(36).

2.5 Hemostaz ve Tromboz

Hemostaz kapalı dolaşım sistem bütünlüğünü korumak için ortaya çıkan savunma biçimidir. Damar sisteminde meydana gelen bir yaralanma sonrasında oluşan pıhtı kanamayı önler veya şiddetini azaltır(41).

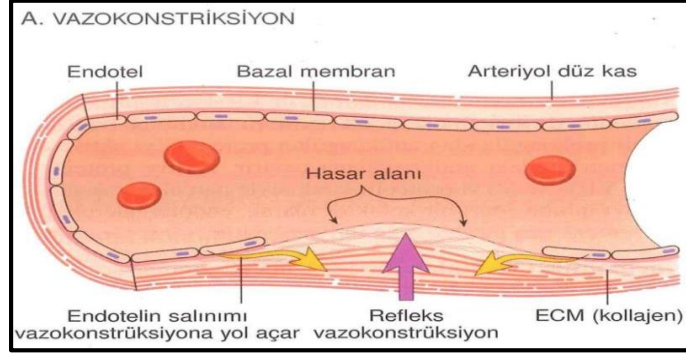
Hemostazın patolojik formu trombozdur. Bu durum hasarlanmamış damarlarda kan pıhtısı (trombüs) oluşumunu veya nispeten küçük bir hasardan sonra damarın trombotik tıkanmasını içerir(31).

Hemostaz ve trombozun her ikisi de üç komponentle ilişkilidir; vasküler duvar, trombositler ve koagülasyon kaskadı(31).

Pıhtılaşma damar hasarının olduğu bölgede trombosit pıhtısıyla başlar. Başlangıçta trombositler hasar gören damarın soyulmuş yüzeyinde açığa çıkan kollajene tutunurlar. Bu adezyon olayı sonrasında kollajen ve doku faktörü tarafından oluşturulan trombin etkisiyle trombosit aktivasyonu sağlanarak trombosit tıkacı oluşumu sağlanır. Daha sonra fibrin polimer depolanması ile pıhtı güçlenir. İnhibitörler pıhtı oluşumunu sınırlayarak fibrinoliz ile rekanalizasyon sağlar(41).

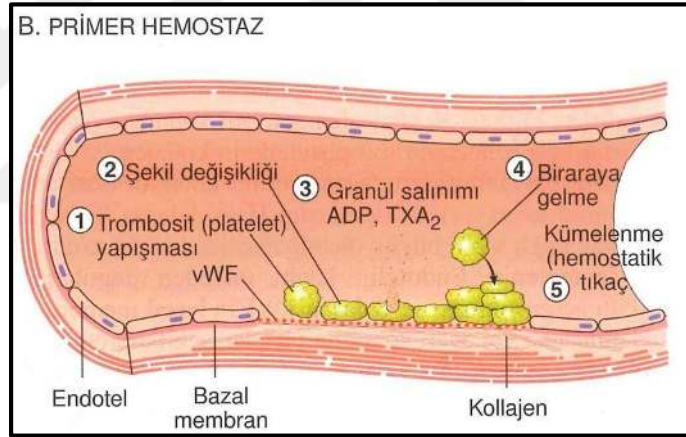
2.5.1 Normal hemostaz

Başlangıç hasardan sonra çoğunlukla refleks nörolojik mekanizma ve endotelin (güçlü bir endotel kaynaklı vazokonstriktör) gibi faktörlerin lokal sekresyonu ile kısa bir arteriyolar vazokonstriksiyon periyodu oluşur. Etki geçicidir. Trombosit ve koagülasyon sistemleri aktive edilmeden kanama durdurulabilir(31).



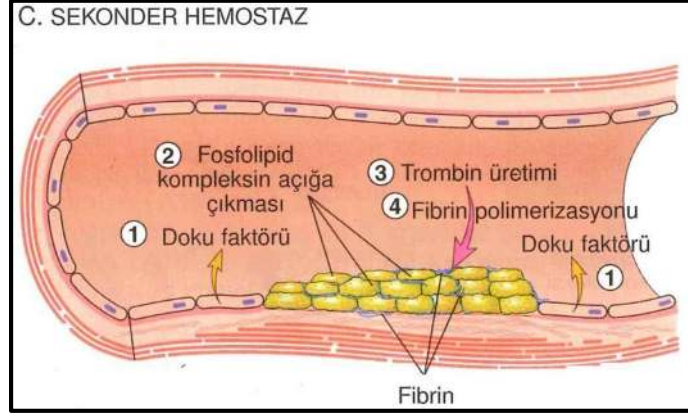
Şekil 13. Damar Hasarı Sonrası Nörohümöral Faktörler ile Vazokonstriksiyon(31)

Endotelyal hasar son derece trombojenik subendotelyal ekstraselüler matriksi açığa çıkarır, trombositlerin yapışması ve aktive olmasına yol açar. Trombositlerin aktivasyonu ile hemostatik tıkaç oluşur. Bu primer hemostaz işlemidir(31).



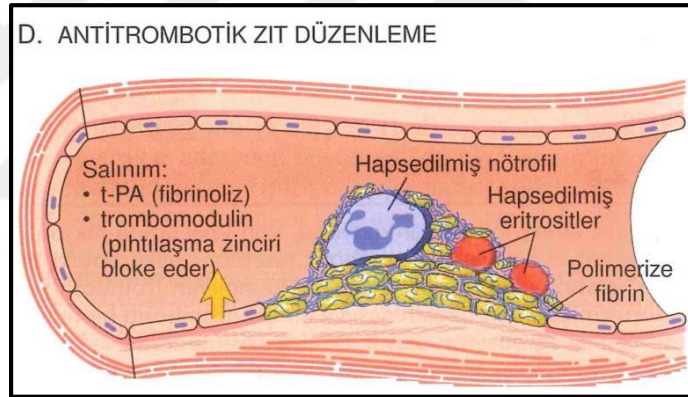
Şekil 14. Primer Hemostaz (31)

Hasar yerinde doku faktörü de açığa çıkar. Faktör III veya tromboplastin olarak da bilinen doku faktörü, endotelden sentezlenen bir membranla çevrili bir prokoagülan glikoproteindir. Doku faktörünün faktör VII ile birleşmesi koagülasyon zincirini aktive eden, sonunda trombin oluşumu ile sonuçlanan invivo yolda major role sahiptir. Trombin dolaşan fibrinojeni insolubl fibrine dönüştürür, bir fibrin ağı birikimi oluşturur. Trombin aynı zamanda daha fazla trombosit toplanması ve granül salınımını da uyarır. Bu sekonder hemostaz dönemi başlangıç platelet plağından daha uzun süre alır(31).



Şekil 15. Sekonder Hemostatik Tıkaç (31)

Polimerize fibrin ve trombosit kümeleri herhangi bir ek kanamayı önlemek için kalıcı bir tıkaç oluşturur. Bu evrede inhibitör düzenleyici mekanizmalar hemostatik tıkaçın hasar yerine sınırlı kalması için harekete geçer(31).



Şekil 16. Hemostatik Sürecin Sınırlanması (31)

Endotel

Endotel hücreleri normal hemostazın birkaç (sıklıkla zıt) yönünü düzenler. Endotelial anti ve protrombotik aktiviteler arasındaki denge; trombüs oluşumu, ilerleme ve çözülme olup olmayacağını belirler. Temelde, endotel hücreleri antiplatelet, antikoagulan ve fibrinolitik özellikler sergilerken; zedelenme veya aktivasyondan sonra çok sayıda prokoagulan aktivite sergileme kapasitesi de vardır. Ayrıca, endotel hücreleri; infeksiyöz ajanlar, hemodinamik faktörler, plazma medyatörleri ve en önemlisi sitokinler ile aktive edilebilirler(31).

Antitrombotik Özellikler

Antitrombotik etkileri; intakt bir endotelyum, trombositler ile son derece trombojenik olan subendotelyal ECM arasındaki etkileşimi engeller. Aktive olmamış trombositler endotele yapışmaz. Eğer plateletler aktive olursa (örneğin fokal endotel hasarından sonra) çevredeki hasar görmemiş endotele yapışma endotelyal prostasiklin (PGI₂) ve nitrik oksit ile baskılanırlar. Bu medyatörler güçlü vazodilatatördür ve platelet agregasyonu inhibitörleridir. Endotel hücrelerinden sentezleri koagülasyon sırasında üretilen çeşitli faktörler, örneğin trombin ve sitokinler tarafından uyarılır. Endotel hücreleri aynı zamanda adenosin difosfataz salarak ADP'yi yıkar ve platelet kümelenmesini baskılar(31).

Antikoagülan etkiler, heparin benzeri moleküller ve trombomodülin ile düzenlenir. Heparin benzeri moleküller dolaylı olarak etki gösterir. Bunlar trombin, faktör Xa ve farklı diğer koagülasyon faktörlerini inaktive eden antitrombin III'ün kofaktörleridir. Trombomodülin de dolaylı olarak etki gösterir. Trombine bağlanarak bir prokoagülandan antikoagülan protein C'yi aktive etme yeteneğindeki antikoagülana çevirir. Aktive protein C faktör VIIIa ve Va'yı proteolitik etkisiyle parçalayarak pıhtılaşmayı inhibe eder. Bir kofaktör olarak, endotel hücrelerinden sentezlenen protein S'ye ihtiyacı vardır(31).

Fibrinolitik özellikler, endotel hücrelerinden sentezlenen doku plazminojen aktivatörü (t-PA) endotelyal yüzeylerden fibrin birikintilerini temizlemek için fibrinolitik aktiviteyi uyarır(31).

Protrombotik Özellikler

Endotel hücreleri genellikle kan pıhtılaşmasını sınırlayıcı özellikler sergilerken; trombosit, koagülasyon proteinleri ve fibrinolitik sistemi etkileyerek protrombotik etki de gösterebilir. Endotel hasarı subendotelyal kollajene platelet yapışması ile sonuçlanır. Bu plateletlerin kollajen ve diğer yüzeylere bağlanması için esansiyel bir kofaktör olan von Willibrand faktör (vWF) ile oluşur. Hem dolaşan hem de kollajene bağlı vWF büyük ölçüde normal endotel tarafından sentezlenir. Endotelin kaybı önceden depolanan vWF'in açığa çıkması ve dolaşan vWF'in bazal

membrana bağlanmasına yol açar. Sonra da plateletler glikoprotein 1b (Gp1b) reseptörleri ile bağlanırlar(31).

Endotel hücreleri aynı zamanda sitokinler ve bakteri endotoksinleri tarafından da doku faktörü üretimi için uyarılır ki, bu daha sonra göreceğimiz gibi, doku faktörü pıhtılaşma sisteminin ekstremsk yolunu harekete geçirir. Endotel hücreleri aktive faktör IXa ve Xa'nın bağlanması ile bu koagülasyon faktörlerinin katalitik etkilerini artırır. Son olarak endotel hücreleri fibrinolizi baskılayan plazminojen aktivatör inhibitörlerini (PAIs) de salgılar(31).

Trombositler ve endotelin karşılıklı etkileşiminin, pıhtı oluşumunda önemli rolü vardır. Endotel tarafından sentezlenen Prostoglandin I2 (PGI2) bir vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Oysa trombosit kökenli TXA2 trombosit agregasyonunu aktive eder ve güçlü bir vazokonstriktördür. PGI2 ve TXA2' nin bu etkileri trombosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde ince bir denge oluşturur. Normal şartlarda damar içinde trombositlerin agregasyonu önlenirken, oluşan bir endotel hasarı hemostatik tıkaç oluşumuna yol açar. Nitrik oksit de PGI2 benzeri bir davranış göstererek, vazodilatasyon yapar ve trombosit agregasyonunu inhibe eder(31).

Pıhtılaşma zinciri, hemostazın üçüncü mekanizması kan pıhtısı oluşumudur. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar. Hasarlanma hafifse pıhtılaşma 1- 2 dakika içinde ortaya çıkar. Hasarlanan damar duvarı ve trombositlerden kaynaklanan aktivatör maddeler ve hasarlanan damar duvarına yapışan kan proteinleri pıhtılaşma sürecini başlatır(42).

Damarın yırtılmasından 3-6 dakika sonra, eğer damardaki delik çok geniş değilse, açıklığın tümü ya da damarın yırtılan ucu pıhtı ile dolar. Yirmi dakika ya da 1 saat sonra, pıhtı büzüşür ve damarı daha da fazla kapatır(42).

2.5.2 Pıhtılaşma mekanizması

Temel Teori

Kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen 50'den fazla önemli madde bulunmuştur. Bunların bazıları pıhtılaşmayı sağlar, bunlara prokoagülan denir. Diğerleri pıhtılaşmayı inhibe ederler, bunlara ise antikoagülan denmektedir. Kanın pıhtılaşp pıhtılaşmaması, bu iki grup madde arasındaki dengeye bağlıdır. Normalde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz. Ama bir damar zedelendiğinde hasarlanan alandaki prokoagülanlar 'uyarılarak' antikoagülanlara baskın hale gelirler ve pıhtı oluşur(42).

Genel Mekanizma

Pıhtılaşma 3 ana basamakta meydana gelir:

- 1) Damarın yırtılması ya da kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda bir düzineden fazla pıhtılaşma faktörünün rol oynadığı bir dizi kimyasal reaksiyonlar kompleksi meydana gelir. Net sonuç, aktive olan tüm maddelerin protrombin aktivatörü denen bir kompleks oluşturmalarıdır.
- 2) Protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü katalizler.
- 3) Trombin bir enzim görevi yaparak fibrinojeni fibrin iplikçiklerine çevirir. Daha sonra fibrin iplikçikleri trombositler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur(42).

Pıhtı Oluşumunun Kısır Döngüsü

Kan pıhtısı gelişmeye başlar başlamaz dakikalar içinde çevresindeki kana da yayılır. Yani, pıhtının kendisi bir kısır döngü oluşturarak (pozitif geribildirim) daha fazla pıhtılaşmaya neden olur. Bunun en önemli nedenlerinden biri trombinin proteolitik aktivitesinin fibrinojenin yanısıra diğer birçok pıhtılaşma faktörleri üzerinde etkili olmasıdır. Örneğin, trombin protrombin üzerine doğrudan proteolitik etki göstererek daha fazla trombin oluşmasına yol açar. Bu da protrombin aktivatörü oluşumunda sorumlu pıhtılaşma faktörleri üzerine etkindir. Kritik miktarda trombin

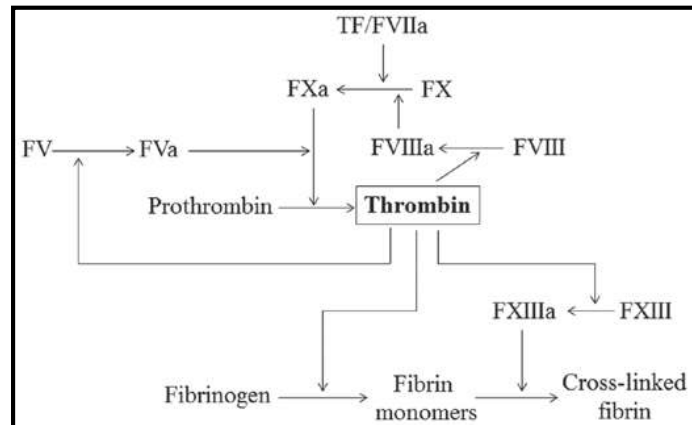
oluştığında, daha fazla kanın pıhtılaşmasına ve daha fazla trombin meydana gelmesine yol açan bir kısır döngü gelişir. Böylece kan pıhtısı kanama durduruluncaya kadar büyümeye devam eder(42).

Pıhtılaşmanın Başlaması

Pıhtılaşmayı başlatan mekanizmalar; damar duvarı ve komşu dokuların travmaya uğraması; kana travma olması ya da kanın, hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kollajen ve kan damarı dışındaki diğer doku elemanlarıyla teması sonucu aktive olurlar. Her durumda, protrombin aktivatörü oluşumuna yol açarlar ve bu da protrombinin trombine dönüşümüne ve tüm diğer pıhtılaşma aşamalarının gelişmesine neden olur(42).

Protrombin aktivatörü gerçekte birbirleriyle sürekli etkileşim halinde olan iki yolla oluşturulur: Damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan ekstrinsek yol ve kanın kendi içinde başlayan intrinsek yol(42).

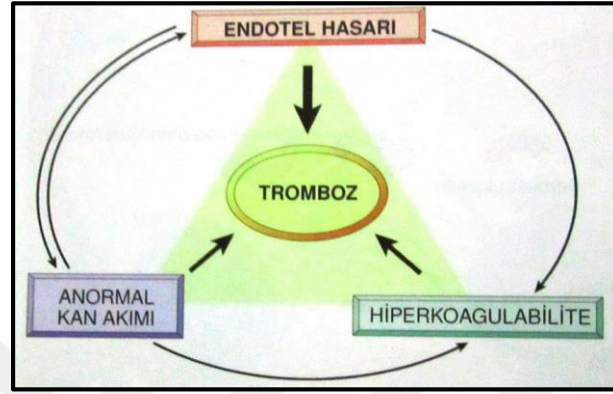
Hem ekstrinsek ve hem de intrinsek yolda pıhtılaşma faktörleri adı verilen bir seri farklı plazma proteinleri önemli rol oynar. Bunlar çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlarına dönüştüklerinde enzimatik etkileri ile pıhtılaşma işleminin seri reaksiyonlarına neden olurlar(42).



Şekil 17. Pıhtılaşma Mekanizması (43)

Tromboz

Trombüs oluşumu üzerine Virchow triadı olarak adlandırılan üç primer etki vardır: endotel hasarı, kan akımının stazı veya türbülansı, kan hiperkoagulabilitesi(42).



Şekil 19. Trombozda Virchow Triadı (42)

Endotel Hasarı

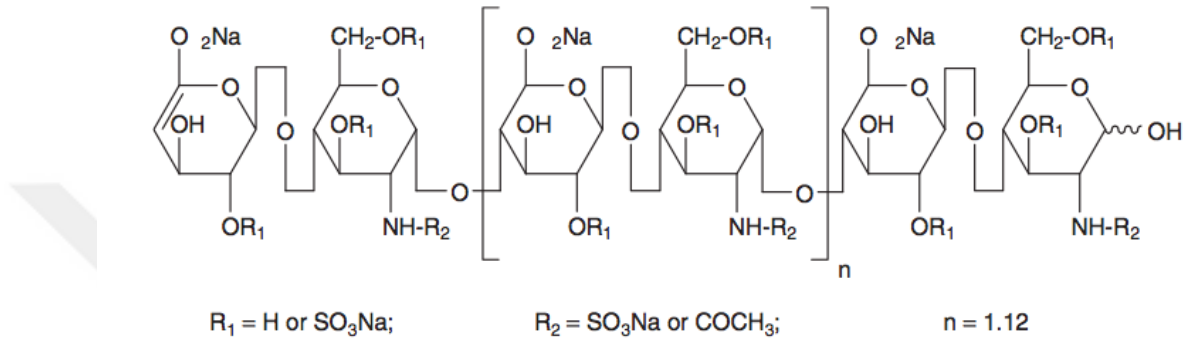
Endotelial kaybın kendisi tromboza yol açabileceğinden, endotel hasarı en baskın etkidir. Trombüsün, normalde yüksek kan akımı hızının adezyonu önleyerek veya koagülasyon faktörlerini seyrelterek pıhtılaşmayı önleyebildiği kalpte veya arteriyel sistemde gelişmesi özellikle önemlidir. Endotelin fiziksel kaybı subendotelial ekstraselüler matriksin açığa çıkması, trombositlerin yapışması, doku faktörünün salınımı ve PGI₂ ve plazminojen aktivatörlerinin lokal kaybına yol açar. Bununla birlikte tromboz gelişimine katkıda bulunmak için endotelin baskılanması veya fiziksel parçalanmasının gerekmediği bilinmelidir, endotelin antitrombotik ve protrombotik aktiviteleri arasındaki dinamik dengede herhangi bir düzensizlik lokal pıhtılaştırıcı olayları etkiler. Şöyleki, disfonksiyonel endotel prokoagülan faktörleri büyük ölçüde artırabilir veya daha az antikoagülan efektörler sentez edebilir(31).

2.6. Bemiparin Sodyum

Bemiparin düşük molekül ağırlığı, dar sakkarit zincir uzunluğu ile ikinci jenerasyon düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak adlandırılmaktadır.

Bemiparin pulmoner emboli (PE) olsun ya da olmasın akut derin ven trombozu (DVT) tedavisinde 115 IU/kg/g dozunda kullanılmaktadır(44, 45).

Heparin sodyum depolimerizasyonu yoluyla elde edilmekte olup ortalama molekül ağırlığı 3.600 daltondur. Bemiparin yapısı üronik asit ve d-glikozamin rezidülerinden oluşan tekrarlayan dissakkarit ünitelerinden meydana gelmektedir. (Şekil 19)



Şekil 19. Bemiparinin kimyasal yapısı

DMAH'lerin temel özelliği düşük antifaktör IIa (trombin)/anti Xa aktivitesi ile endotel hücrelerinden doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) salınımı ve aktivitesini arttırmasıdır. Bemiparin diğer DMAH'lere ve unfraksiyone heparine (UFH) oranla daha fazla TFPI salınımı arttırırken aynı zamanda arteriyel stres altında da endotel hücre aktivitesini arttırarak vazoprotektif etki gösteren tek DMAH'dir(46, 47).

UFH anti-Xa/anti-IIa oranı 1:1 iken bemiparinin anti-Xa/anti-IIa oranı yaklaşık 8:1'dir. Bu oran ile kanama riski artmadan antitrombotik aktivitenin artması beklenmektedir(48).

HEPARİN	Ortalama molekül ağırlığı	Anti-Xa:Anti-IIa aktivitesi	Yarılanma Ömrü(h)
<i>Bemiparin</i>	3.6 kDa	8.0 : 1	5.2-5.4
<i>Enoxaparin</i>	4.5 kDa	3.3-5.3 : 1	4.0-4.4
<i>Nadroparin</i>	4.3 kDa	2.5-4.0 : 1	3.7
<i>Dalteparin</i>	6.0 kDa	1.9-3.2 : 1	2.3-2.8
<i>Reviparin</i>	4.4 kDa	4.4 : 1	2.5-4.3
<i>Tinzaparin</i>	6.5 kDa	1.5-2.5 : 1	3.0
<i>Unfraksiyone heparin</i>	15.0 kDa	1 : 1	0.5-1.0

Tablo 1. DMAH ve UFH'in karşılaştırmalı özellikleri

Bemiparin UFH ve diğer DMAH gibi eritrosit agregasyonunu azaltırken UFH'den farklı olarak doku plazminojen aktivatörünü uyarmaz. Ancak UFH gibi plazminojen aktivatör inhibitörü 1'i stimule eder(46).

Bemiparin lökosit, endotel ve plazma proteinlerine UFH'e göre daha az bağlandığından daha fazla antitrombotik aktivite gösterir(49).

Bemiparinin farmakokinetik özellikleri amidolitik yöntem yoluyla plazma anti-Xa aktivitesini ölçülerek saptanmıştır. Emilme ve vücuttan atılma işlemleri birinci derece kinetiğine uyar. Bemiparin sodyum subkutan enjeksiyon sonrasında hızla emilerek maksimum plazma anti-Xa aktivitesi 2-6 saatte elde edilir. Subkutan enjeksiyon sonrası anti-Xa etkisi doz bağımlıdır. Biyoyararlanım oranı %96 civarındadır(50).

Bemiparin uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Unfraksiyone heparinin yarılanma ömrü 0.5-1.0 saat iken bemiparinin yarılanma ömrü 5.3 saattir. Bu yüzden de günde bir kez kullanımı yeterlidir. Eleminasyonu ortalama 7 saatin üzerindedir. TPFI pik aktivitesi anti-Xa etkisinden önce başlayarak 1-2 saatten 6-12 saate kadar uzar. Böylelikle daha iyi bir antitrombotik aktivite ve farmakolojik profile sahip olur(50).

Anjiogenez; endotelial hücre aktivasyonu, ekstrasellüler matriksteki proteolitik yıkım, endotel hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonu, kılcal kapiller damar lümeni oluşumunu içeren karmaşık bir yeni damar oluşum sürecidir. Anjiogenezi sağlayan anjiogenik büyüme faktörleri heparan sülfat proteoglikanları, endotelial hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matrikste bulunabilir. Çözünabilir heparinler heparan sülfat ile yarışmalı inhibisyon yoluyla etkiyi tersine çevirebilir. Heparinler anjiogenezi bu yol ile engelleyebilir(51).

Bemiparin, sadece >5000 IU dozlarında minimal anti IIa aktivitesi gösterdiğinden pıhtılaşma testlerinde anlamlı bir uzama yapmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda enoksiparine oranla trombin zamanında (TT), tinzaparine oranla aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) çok az uzamaya sebep olmaktadır(47).

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki yaygın olarak bilinmektedir. Kanser hücreleri; endotel hücreleri, trombositler ve lökositler arasındaki etkileşimler ile prokoagulan faktörlerin üretimini sağlayarak doğrudan ve/veya sitokin ve anjiogenetik faktörlerin üretimi ile hemostatik sistemleri aktif hale getirebilir. Ayrıca trombin tek başına kanser hücrelerinin çoğalmasını, anjiyogenez ve metastatik yayılımı tetikleyebilir. Bemiparinin kanser hastalarının tromboemboli profilaksisinin yanı sıra anjiyogenez ve vaskülogenez inhibisyonunda etkinliği ve güvenliliği gösterilmiştir(44).

Bazı çalışmalar bemiparinin plazmada antioksidan aktivitesi olduğunu göstermiştir(52). Bemiparinin alt ekstremitte diyabetik ülserleri tedavisinde etkinliği olduğu görülmüştür(53).

Diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler böbreküstü bezinden aldosteron salgılanmasını baskılayarak, özellikle diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, daha önceden varolan metabolik asidoz, plazma potasyumunu arttıran ya da potasyum destekleyici ilaç alan hastalarda olduğu gibi, hiperkalemiye yol açabilir.

Bazen tedavi başlangıcında geçici trombosit aktivasyonu nedeniyle trombosit sayımı 100.000/mm³ ile 150.000/mm³ arasında seyreden hafif geçici trombositopeni

(tip I) gözlenmektedir. Bu durum bir komplikasyon oluşturmadığında tedaviye devam edilebilir. Nadiren trombosit sayımının net bir şekilde 100.000/mm³'ün altında seyrettiği, antikor aracılı trombositopeniye (tip II) rastlanmaktadır(54).

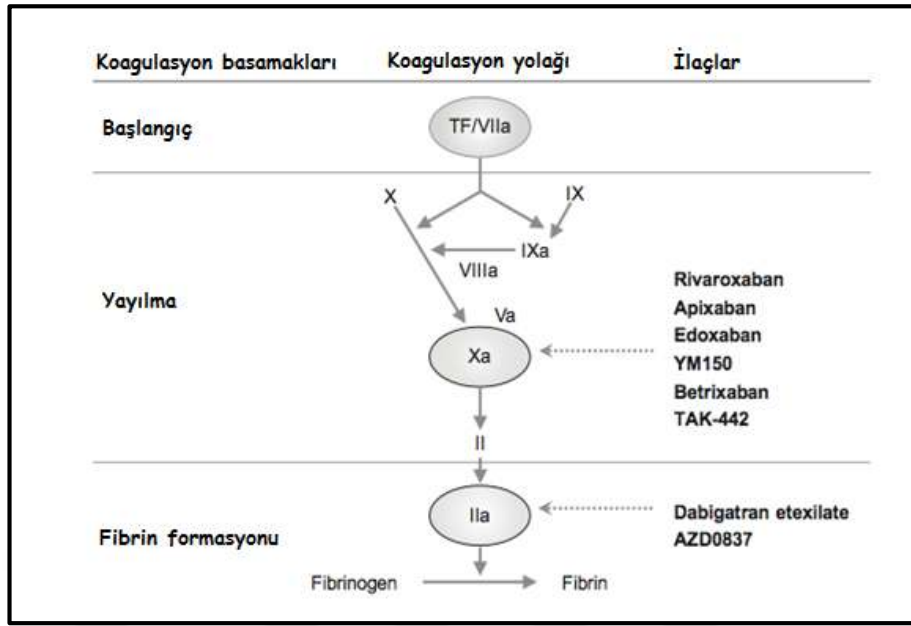
Osteoporozun uzun süreli heparine tedavisiyle bağlantılı olduğu bilindiğinden bu konuda dikkatli olunmalıdır(54).

Bemiparinin protamin sülfatla nötralizasyonu, anti-Xa aktivitesindeki azalma ve aPTT üzerindeki etkisini gözlemlene amacıyla in-vitro ve in-vivo olarak çalışılmıştır. Protamin sülfat, uygulanan her 100 IU anti-Xa'da 1.4 mg protamin sülfat dozunda, intravenöz uygulamadan 2 saat sonra anti-Xa aktivitesi üzerinde kısmi bir artış yaratır (54).

2.7. Dabigatran Eteksilat

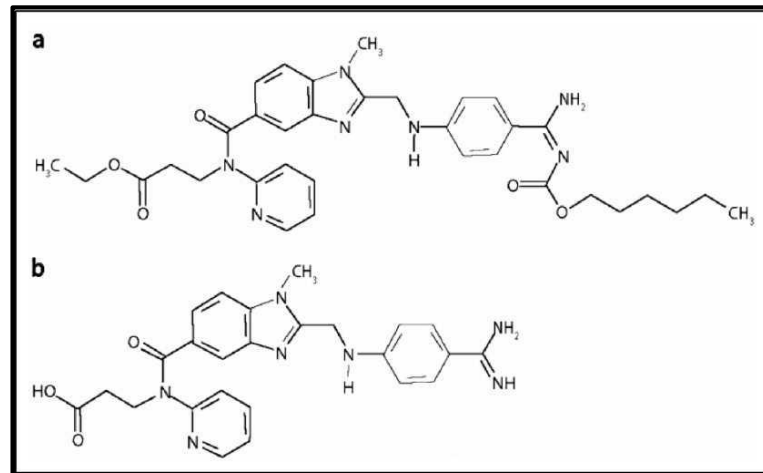
Dabigatran, trombini yüksek derecede selektif, geri dönüşümlü ve güçlü olarak direkt inhibe eden yeni geliştirilmiş antikoagülan bir ilaçtır. Oral formu olan dabigatran eteksilat ise Pradaxa (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany) markası altında tromboemboli profilaksisinde, özellikle major ortopedik cerrahi sonrasında kullanılmak maksadıyla onay görmüştür (55, 56).

Dabigatran eteksilat; güçlü, nonpeptidik küçük bir molekül olmakla birlikte trombin molekülünün aktif kısmına bağlanarak trombini direkt olarak spesifik ve geri dönüşümlü olarak inhibe eder (55, 57). (Şekil 20). Dabigatran eteksilat nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda sistemik emboli ve SVO gelişmesini önlemek ve venöz tromboemboli tedavisinde kullanılması amacıyla geliştirilmiş direkt etkili bir trombin inhibitörüdür(58).



Şekil 20. Koagülasyon basamakları

Dabigatranın amidin grubu aspartat rezidüsü Asp 189'un karboksilatı ile tuz köprüsü kurar. Piperidin halkası ile trombinin aktif kısmının proksimal ve distal ceplerinin bir parçası hidrofobik ilişki kurarlar. Yüksek polaritesinden dolayı dabigatran oral olarak alınamaz. Gastrointestinal emilim problemi nedeniyle dabigatranın karboksilik asit kısmına bir etil grubu, amidin grubuna da heksiloksikarbonil yan zinciri eklenerek öncül ilacı olan ve oral olarak alınabilen dabigatran eteksilat geliştirilmiştir (Şekil 21)(55, 59).



Şekil 21. a) Dabigatran Eteksilat (BIBR 1048) **b)** Dabigatran (BIBR953)

Oral emilim sonrası dabigatran eteksilat hızlı bir şekilde nonspesifik esterazlarla aktif formu olan dabigatrana ve iki ara metabolite hidrolize olur. Bu dönüşüm etkin bir biçimde meydana geldiğinden plazmada öncü ilaç ve ara metabolitler güçlükle tespit edilebilir. Tepe plazma konsantrasyonlarına (C_{max}) ve antikoagülan etkilerine oral uygulamadan 3 saat sonra ulaşılır(55).

Dabigatran eteksilat gastrointestinal sistemde asidik ortamda daha iyi emilir. Bundan dolayı tartarik asit içeren bir formülasyon geliştirilmiştir. Dabigatran eteksilatın dış kaplamasına tartarik asit eklenerek yaklaşık 1 mm çaplı mikropelletler oluşturulmuştur. Klinik kapsülü bu pelletlerden yüzlercesini içerir(55, 57, 60). Dabigatranın tartarik asit ile kaplı olması gastrointestinal sistem, özellikle dispeptik yakınmaları artırır özellik gösterebilir. Bu nedenle ilacın yiyeceklerle veya PPI ile birlikte alınması GI şikayetlerde azalmaya neden olmakla birlikte emilimi pH bağımlı olduğundan PPI alanlarda emiliminde azalma gözlenebilir(61, 62).

İn vitro çalışmalarda dabigatran eteksilat veya dabigatranın, sitokrom P450 (CYP) ilaç metabolize edici sistemleri ile etkileşmediği görülmüştür. Benzer şekilde sağlıklı gönüllülerle yapılan in vivo ilaç etkileşim çalışmalarında dabigatran eteksilat ile CYP2C9 inhibitörü (diklofenak), CYP2C19 inhibitörü (pantoprazol) ve CYP3A4 inhibitörü (atorvastatin) arasında etkileşim görülmemiştir(55, 63).

Dabigatran eteksilat, bir akış taşıyıcısı olan P-glikoprotein (P-gp) substratıdır. Bu orta derecedeki afinite aktif dabigatrana karşı değildir. Bundan dolayı ilacın olası etkileri sadece absorpsiyon ile kısıtlıdır; aktif ilacın dağılımında ve atılımında olası sorunlar beklenmez. P-gp'nin diğer bir substratı olan digoksin ile bir etkileşimi görülmemiştir. Güçlü bir P-gp inhibitörü olan kinidin ile kullanımı kontrendikedir(55, 63).

Dabigatran plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (%35). Yiyeceklerle birlikte alımı plazma tepe konsantrasyonuna ulaşmasını sadece 2 saat geciktirir. Tahmin edilebilir farmakokinetik özellikleri sayesinde dabigatran eteksilat, sabit doz rejimi ile koagülasyon monitorizasyonu gerektirmeden kullanılabilir. Her ne kadar monitorizasyon gerektirmese de dabigatran eteksilatın klinikte antikoagülan etkisini monitorize etmede en değerli testler trombin zamanı (TT) ve ekotarin zamanıdır

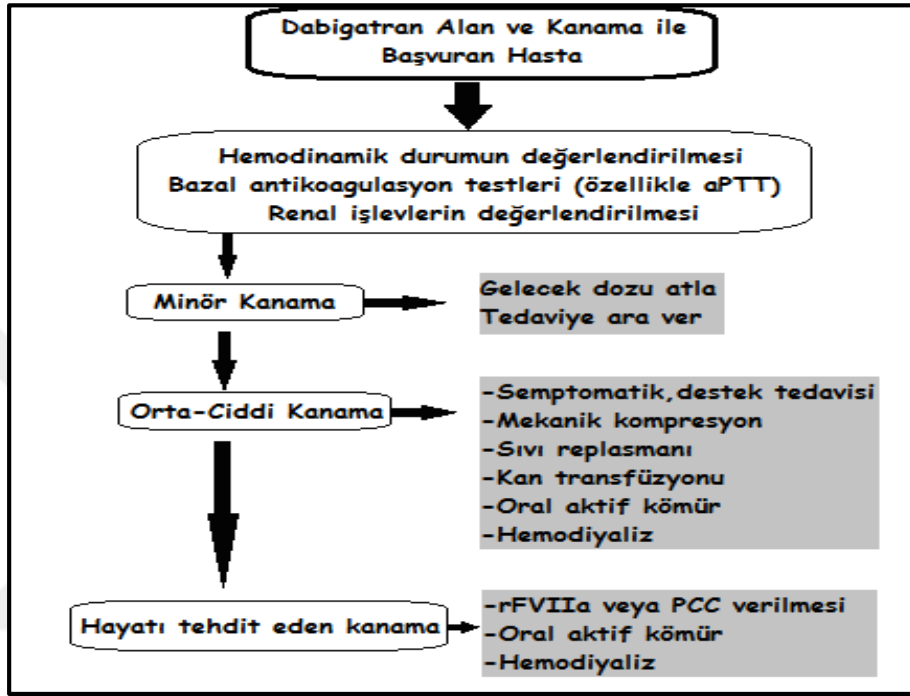
(ECT). aPTT ve PT testleri de diğerleri kadar sensitif olmasa da kullanılabilir(64). Ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT), trombin zamanı (TT) trombin inhibisyonunu yansıtır ve dabigatran kullanan hastalarda uzar. Ekarin pıhtılaşma zamanı dabigatran ilaç düzeyi ile korele olsa da günümüzde standart bir uygulama olarak kullanılmak üzere ticari formları yoktur. Normal TT dabigatran varlığını ekarte eder ancak TT ölçümleri için kullanılan koagülometrelere bağlı değişkenlik yüksektir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) da ilacın terapötik etkisini değerlendirmede etkin bir testtir ve dabigatran kullanan hastalarda uzar. aPTT düzeyleri ilaç düzeyi ile korele olmasa da negatif prediktif değeri yüksektir ve normal aPTT düzeyleri dabigatran için klinik anlamlı antikoagülan etkinin olmadığını gösterir(65).

Atılımı değişen oranlarda da olsa temelde renal yolla olur. İdrarla %80'lik kısmı değişmeden atılırken kalan kısım glukronik asitle konjuge olarak açilglukronid şeklinde safrayla atılır. Konjugatlardan küçük bir kısmı idrarda görülebilir(55, 56, 60). Bu nedenle renal işlevler bu ilaçlar kullanırken rutin takip edilmelidir. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda ve protez kalp kapağı olan hastalarda kullanımı önerilmemekte, kreatinin klirensi 30-49 mL/dk arasında doz ayarlaması gerekmektedir(66).

Önerilen dozu günde 110 mg'lık kapsülden iki adet oral olarak alınacak şekilde 220 mg'dır. Renal bozukluğu olan, kreatin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda kontrendikedir(67).

Bilinen bir antidotu yoktur. Kanama riski olan hastalarda doz aşımı halinde sonraki doz geciktirilebilir veya ilaç kesilebilir, hidrasyonla diüreze devam edilebilir, mekanik kompresyon, cerrahi hemostaz ve kan transfüzyon ürünleri kullanılabilir(55, 60). Kanama tedavisi genellikle dabigatran eteksilatın göreceli kısa yarı ömrü göz önüne alınarak (11-17 saat) destek tedavisine dayanır. Ek olarak plazma proteinlerine bağlanma özelliğinden dolayı diyaliz edilebilir(62). Tek merkezli faz I çalışmasında 4 saatlik hemodiyaliz %59.3 oranında dabigatran eliminasyonu sağladığı gösterilmiştir(68). Yine hemodiyalize giren ve tek doz dabigatran alan hastalarda 2 saatlik hemodiyaliz sonrasında %62,4 saatlik hemodiyaliz sonrasında %68 oranında ilaç eliminasyonu sağlandığı gösterilmiştir(69). Spesifik bir antidotu olmamasına karşın hayatı tehdit eden

durumlarda rekombinant aktif faktör VII (NovoSeven) veya aktive protrombin kompleks konsantresi (FEIBA) kullanılabilir(55, 60).In vitro çalışmalarda 30 mg/mL dozunda oral aktif kömürün dabigatran eteksilata %99.9 oranında bağlandığı, 11 mg/mL gibi düşük dozlarda da dabigatran düzeylerini <1.01 ng/mL'e kadar düşürdüğü gösterilmiştir(70) (Şekil 22).



Şekil 22. Dabigatran sonrası kanamalı hastaya yaklaşım

Bazı klinik çalışmalarda dabigatran eteksilatın ikincil serebrovasküler olay gelişmesini engellemede güvenli ve etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir. Günde iki kez 110 mg dozunda alınan dabigatran eteksilat aynı dozdaki warfarine oranla daha güvenilir olarak SVO gelişmesini önlerken yine warfarine oranla serebral kanama riski de daha düşüktür(71). Ancak major gastrointestinal kanama riski warfarine oranla yüksektir(72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyisel çalışmamız, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Eylül ve Ekim 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Prof. Dr.Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma Ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı ve Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

Çalışmamızda randomize olarak seçilen, ortalama 250-300 gram ağırlığında 24 adet Sprague Dawley tipi erkek veya dişi rat kullanıldı. Çalışma süresi boyunca tüm deneklere aynı yerde ($20\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, havalandırma tertibatı olan ve güneş ışığı alabilen bir oda) bakıldı. Ratlar 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık siklusu uygulanarak kafeslere yerleştirildi. Her kafeste bir rat kalacak şekilde tutuldu. Ratlar, istedikleri kadar standart rat yemi ve su ile beslendi. Çalışma süresince rat kafesleri 3 günde bir düzenli olarak temizlendi (Resim 1).



Resim 1. Ratların deney süresince barındırıldıkları standart kafesler

Ratlar, 1 haftalık adaptasyon döneminden sonra rastgele seçilmiş üç gruba ayrıldı. Grup 1 ratlar kontrol grubu, Grup 2 ratlar dabigatran eteksilat %0,5'lik hidoksietilselüloz içinde çözelti haline getirildikten sonra 10 mg/kg olacak şekilde

oral, günde iki doz, 7 gün verilen grup, Grup 3 ratlar bemiparin sodyum 250 IU/kg dozunda, subkutan 7 gün olarak ayrıldı.

3.1. Cerrahi Teknik

Cerrahi öncesinde ratlar 4 saat aç bırakıldı. Deney günü ratlara anestezi olarak 80 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®; Pfizer, İstanbul, Türkiye) + 10 mg/kg xylazin hidroklorid (Rompun®; Bayer Healthcare, Leverkusen, Almanya) ile anestezi uygulandı. Enfeksiyondan korunmak için preoperatif olarak 50mg/kg dozunda sefazolin intramüsküler yol ile antibiyoterapi uygulandı. Ratlar supin pozisyonda yerleştirildi. Cerrahi sırasında daha iyi görüş sağlamak amacıyla deneklerin insizyon yapılacak bölgeleri tıraş edildi. Ameliyat öncesinde hem de sonrasında %10'luk povidone iodine (Batticon; Adeka, Samsun, Türkiye) ile temizlendi (Resim 2).



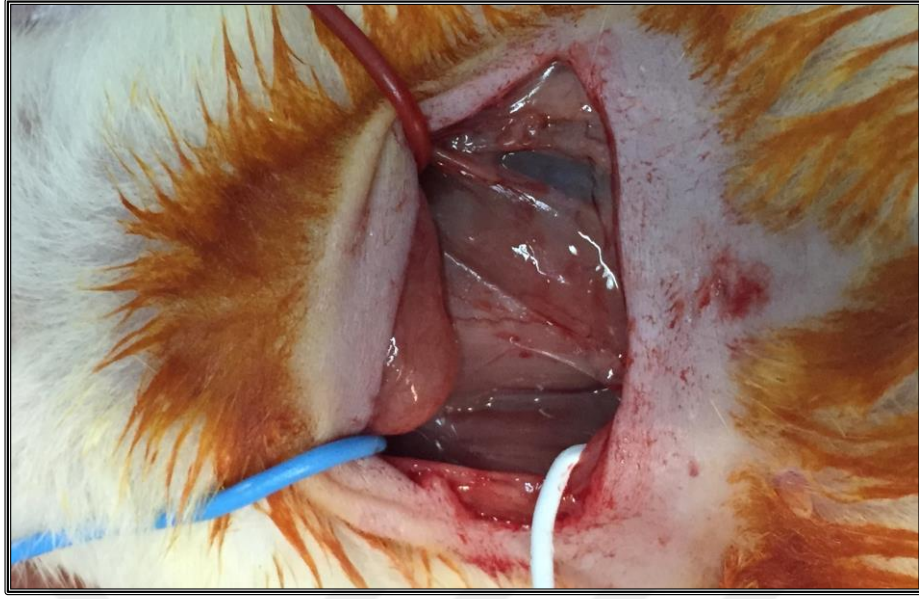
Resim 2. Cerrahi alanın hazırlanması

Çalışmadaki tüm anastomozlar aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Bütün deneklerde anastomoz için sağ taraf karotid arteri, kontrol için ise sol taraf karotid arteri kullanıldı.

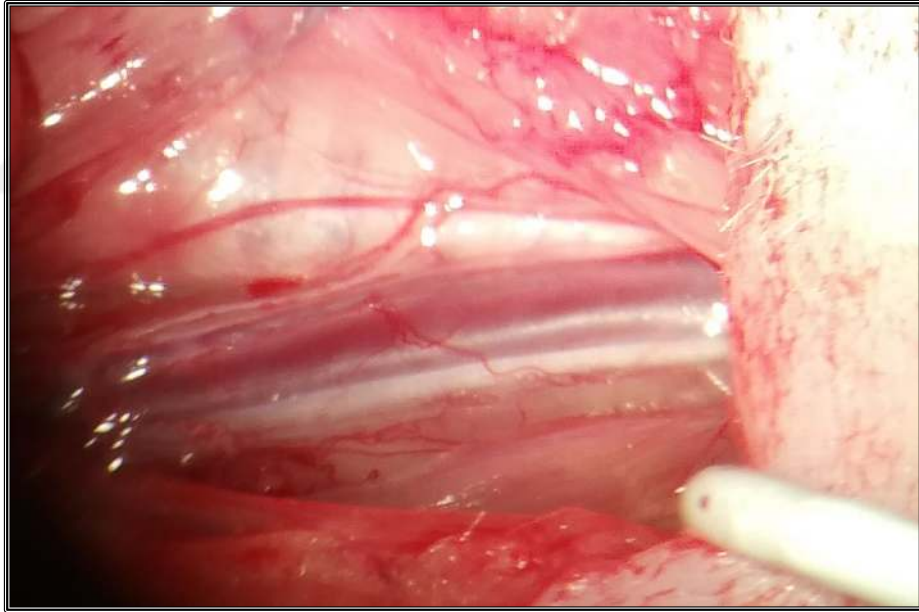
Sterilizasyon sağlanarak uygun pozisyon verilecek ve tüm grup ratlara vertikal sağ taraf boyun insizyonu yapılarak (Resim 3) karotid arter eksplore edildi (Resim 4a,4b).



Resim 3. Horizontal sağ taraf boyun insizyonu

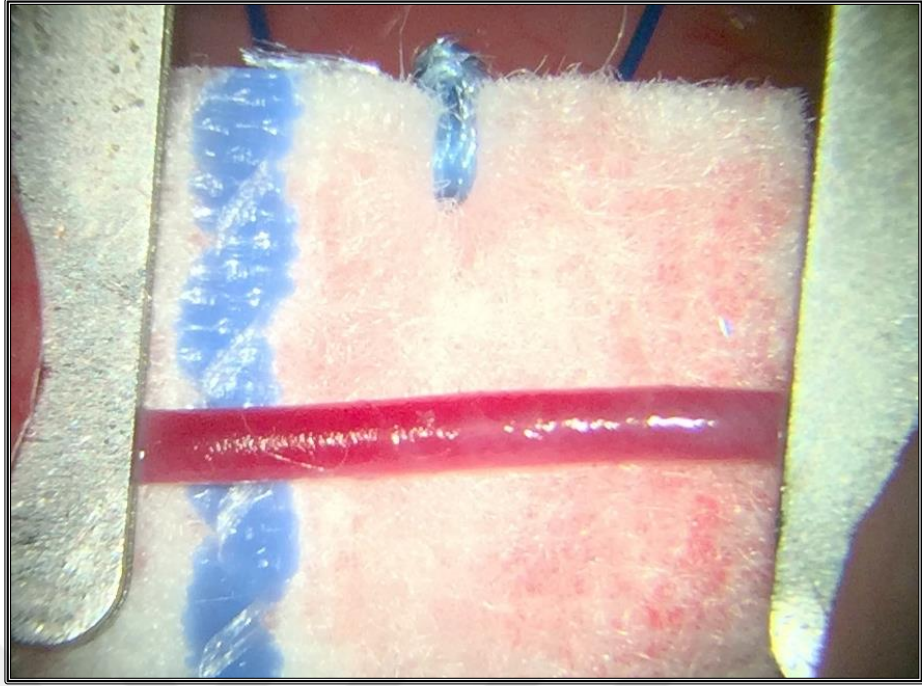


Resim 4a. Karotid arter eksplorasyonu



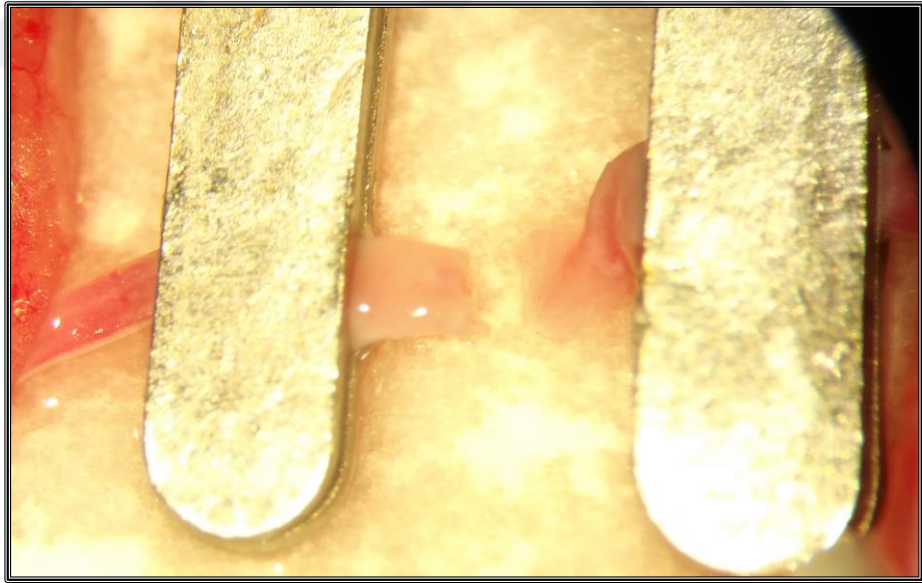
Resim 4b. Karotid arter eksplorasyonu (Mikroskop görünümü)

Daha sonra karotid arter disseke edilerek proksimal ve distalinden buldog klemple klemlendi(Resim 5).



Resim 5. Karotid arter klemplenmesi

Aynı arter cerrahi mikro makas ile transekte edildi.(Resim 6)



Resim 6. Karotid arter transeksiyonu

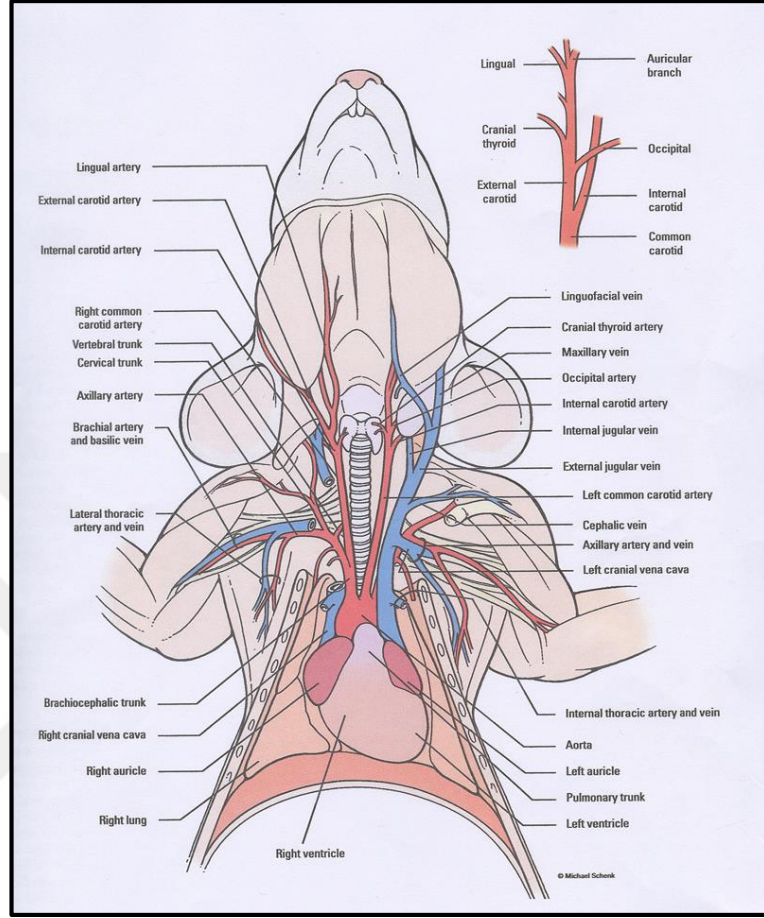
Daha sonra 10/0 polipropilen suture ile anastomoz yapıldı ve dokular anatomik planda kapatıldı.

3.2 Histopatolojik Takip, Boyama ve Değerlendirme

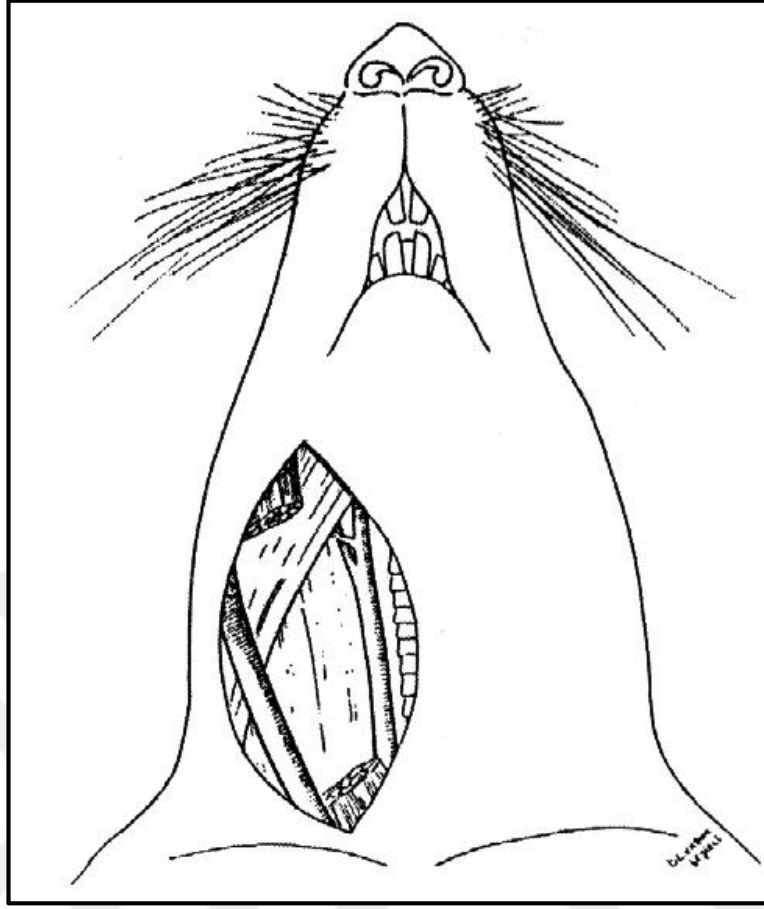
Anastomoz yapılan taraf ve anastomoz yapılmayan karşı taraf karotid arter, anastomoz hattını ortaya alacak şekilde 1 cm'lik segmenti çıkarılarak incelenmek üzere patoloji laboratuvarına gönderildi. Daha sonra deney hayvanları eksanguinasyon ile sakrifiye edilerek deney sonlandırıldı.

Alınan biyopsi materyelleri formol solüsyonunda korunarak hemotoksilen eozin ile boyanıp ışık mikroskobu altında aynı patolog tarafından incelendi. Anastomoz iyileşmesi patolojik olarak değerlendirildi. Değerlendirme parametreleri, lümen çapı, lümen alanı, tunika media kalınlığı, trombüs, inflamasyon, damar duvar hasarı, intimal hiperplazi ve ödem olarak belirlendi.

3.3. Anastomoz Tekniği



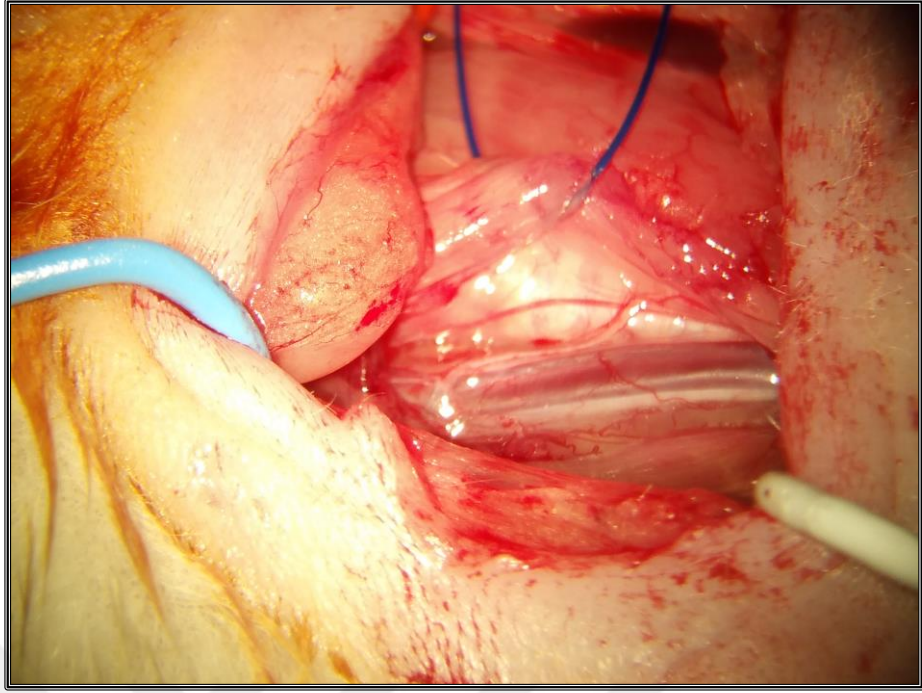
Şekil 23. Rat vasküler anatomisi



Şekil 24. Karotid arter ve juguler ven preparasyonu

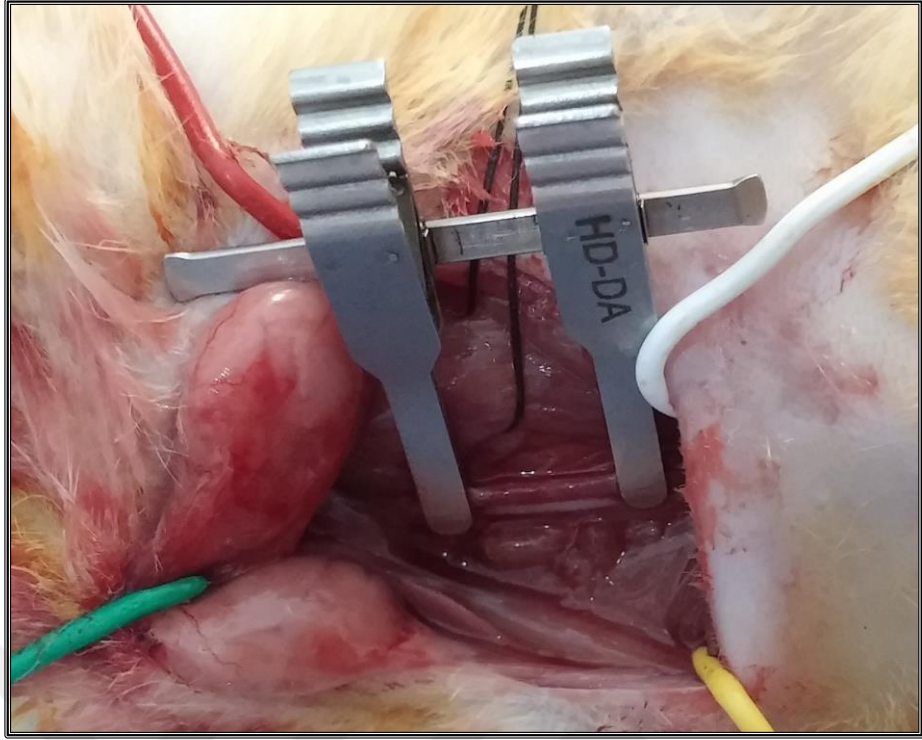
Çalışmamızda uç-uca anastomoz tekniği kullanıldı. Deney günü ratlara anestezi olarak 80 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®; Pfizer, İstanbul, Türkiye) + 10 mg/kg ksilazin ile anestezi verildi. Diseksiyonlar X16, anastomozlar X25 ve X40 büyüme altında gerçekleştirildi.

Boyunda horizontal cilt insizyonu uygulandı. Yağlı dokular kraniyal pediküllü flep olarak kaldırıldı. Sternokleiodomastoid kas ve omohyoid kas laterale ekarte edilerek paratrakeal kas komşuluğunda damar sinir paketine ulaşıldı(Resim 7).

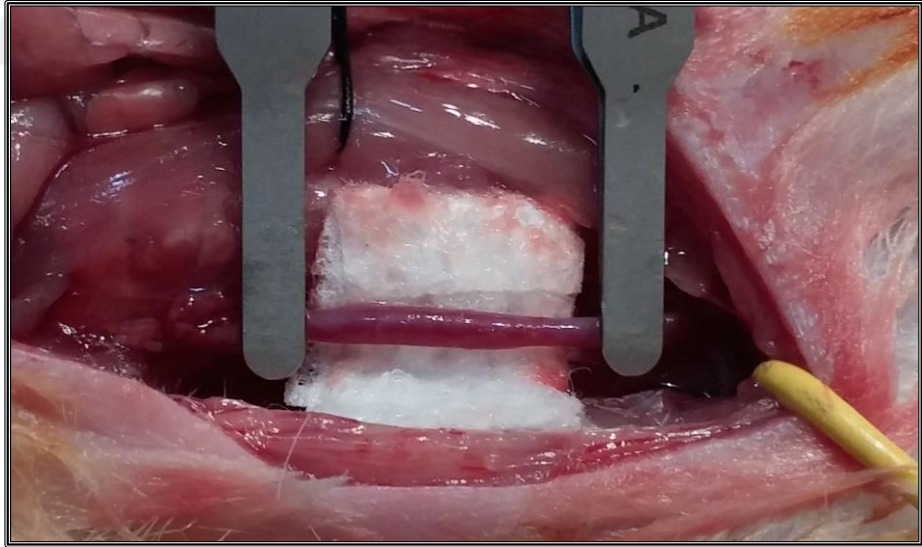


Resim 7. Kasların ekartasyonu

Omohyoid kas, damar sinir paketi üzerinde disseke edildi. Kılıf longitudinal olarak insize edildi; karotid arter, nervus vagus üzerinde disseksiyonla ayrıldı. Yaklaşırtıcı damar klempı yerleştirildi(Resim 8a, 8b).



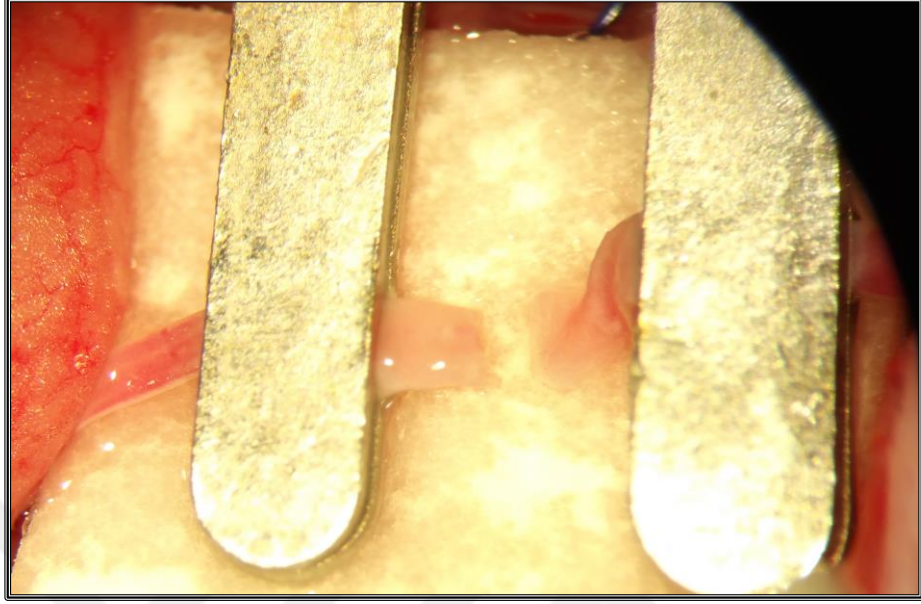
Resim 8a. Klemp yerleştirilmesi



Resim 8b. Klemp yerleştirilmesi

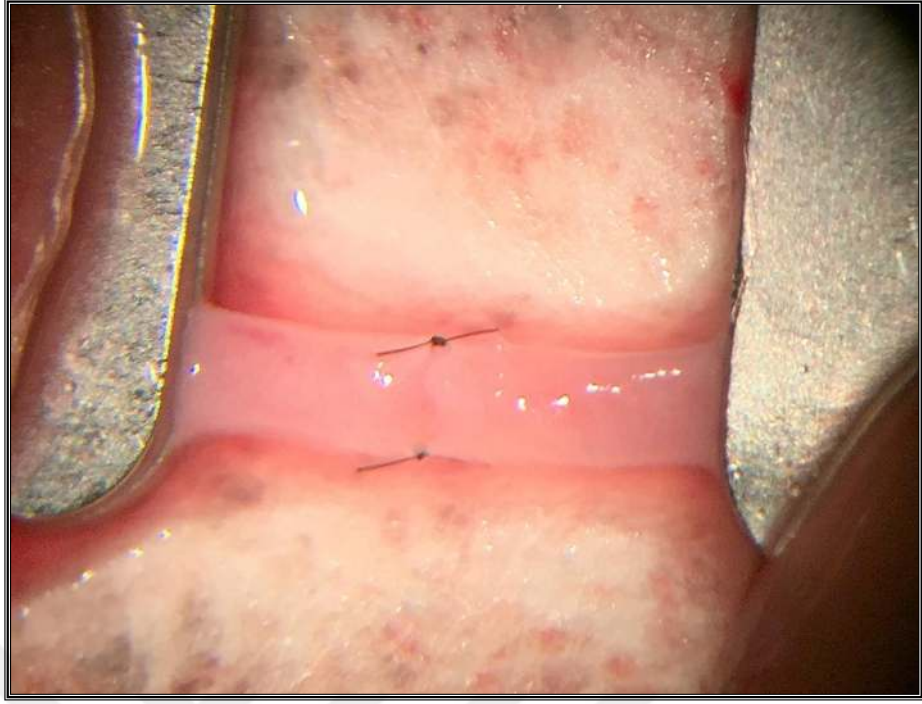
Karotid arter, bifurkasyonun 1 cm altından mikromakas ile kesildi ve yaklaştırıcı damar klempi vasıtasıyla uçlar yaklaştırıldı. Alan laktatlı ringer solüsyonu ile yıkanarak pıhtılar temizlendi. Adventisya tabakası, cerrahi mikro makas ve mikro penset ile sıyrılarak uzaklaştırıldı. Dilatatör penset yardımıyla damar

uçlarına dilatasyon uygulandı. Lümen içerisine 24 numara silikon kanül ile girilerek laktatlı ringer solüsyonu ile yıkama yapıldı (Resim 9)



Resim 9. Karotid arter transeksiyonu ve lümeninin yıkanması

Sütürasyon için 75 mikron iğneye sahip 10/0 propilen suture kullanıldı. Dikişler media tabakasından lümeneye ve karşı tarafta lümenenden media tabakasına olacak şekilde yapılarak düğümler aynı tarafta tutuldu. Ön yüzde 0 ve 180 derecelere tespit sutureleri konuldu (Resim 10).



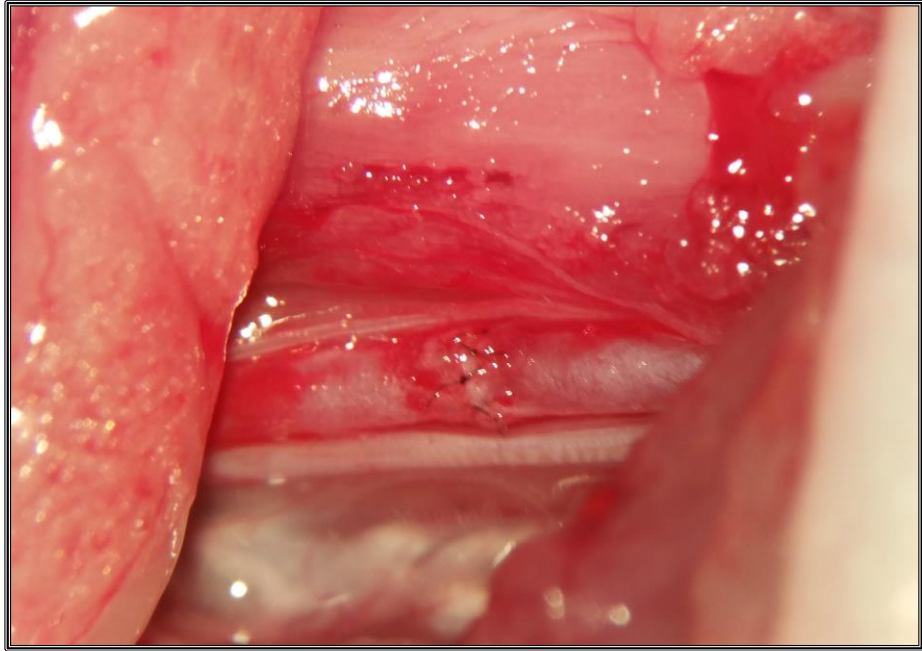
Resim 10. Ön yüzde 0 ve 180 derecelere tespit sutureleri

Bu iki tespit suturelerinden sonra lümeneye iki ucu açılı kesilmiş 3 mm uzunluğunda 24 gauge silikon tüp yerleştirildi. Damarın bize bakan yüzünde 0 ve 180 derece sutureler arasına eşit aralıklarla üç adet daha suture konulduktan sonra arka yüze geçildi. Klempler çevrildikten sonra arka yüzde ilk suture 45 dereceye atıldı. Daha sonra 90 ve 135 derecelere bileşik iki adet suture geçildikten sonra ipleri kesilmeden silikon tüp milking yöntemiyle çıkarıldı. Bileşik sutureun ipleri kesilip ayrıldıktan sonra düğümleri ayrı ayrı atıldı ve toplam sekiz suture ile anastomoz tamamlandı(Resim 11).



Resim 11. Toplam sekiz suture ile anastomoz

Son sutureden önce 24 numara kanal ile lümen içine girilip yıkama yapılarak, arka duvardan suture geçilip geçirilmediği kontrol edildi. Ekartörler gevşetildikten sonra yaklaşıncı damar klempini açıldı (Resim 12). Nemli tampon ile hafif baskı uygulandı.



Resim 12. İşlem sonrası damar açıklığı kontrolü

Yirmi dört tane Sprague Dawley tipi erkek ve dişi rat kullanıldı. Deney günü ratlara anestezi olarak 80 mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin ile anestezi verildi. Enfeksiyondan korunmak için preoperatif olarak ratlara 50mg/kg dozunda sefazolin ile intramüsküler antibiyoterapi uygulandı. Cerrahi alan batikon solüsyon ile silindi. Sterilizasyon sağlanarak uygun pozisyon verildi ve tüm grup ratlara horizontal sağ taraf boyun insizyonu yapılarak karotid arter eksplore edildi. Daha sonra karotid arter disseke edilerek proksimal ve distalinden mikro klempkle klemplendi. Aynı arter transekte edildi. Daha sonra 10/0 propilen sütur ile anastomoz yapıldı ve dokular anatomik planda kapatıldı (Resim 13).



Resim 13. Cerrahi alanın kapatılması

Grup 1d

Sekiz tane Sprague Dawley tipi rat kullanıldı. Grup 1 ratlara herhangi bir ilaç uygulanmadı. Yedinci gün sonunda cerrahi alan eksplore edilerek anastomoz yapılan taraf (1d) ve karşı taraf karotid segmenti(1k) çıkarıldı ve patoloji laboratuvarına gönderildi.

Grup 2d

Sekiz tane Sprague Dawley tipi rat kullanıldı. Grup 1 ile aynı protokol uygulandı. Farklı olarak ratlara yedi gün süre ile dabigatran eteksilat %0,5'lik hidroksietilselüloz içinde çözelti haline getirildikten sonra 10 mg/kg olacak şekilde günde iki doz, 7 gün verilen oral olarak verildi. Yedinci gün sonunda anastomoz yapılan taraf (2d) ve karşı taraf karotid segmenti (2k) çıkarılarak histopatoloji laboratuvarına gönderildi.

Grup 3d

Sekiz tane Sprague Dawley tipi rat kullanıldı. Grup 1 ile aynı protokol uygulandı. Farklı olarak ratlara yedi gün süre ile bemiparin sodyum 250 IU/kg dozunda olarak verildi. Yedinci gün sonunda anastomoz yapılan taraf (3d) ve karşı taraf karotid segmenti (3k) çıkarılarak histopatoloji laboratuvarına gönderildi.

Grup 1k

Grup 1'deki anastomoz yapılmayan sol karotid arterin histopatolojik incelemesinin yapıldığı grup.

Grup 2k

Grup 2'deki anastomoz yapılmayan sol karotid arterin histopatolojik incelemesinin yapıldığı grup.

Grup 3k

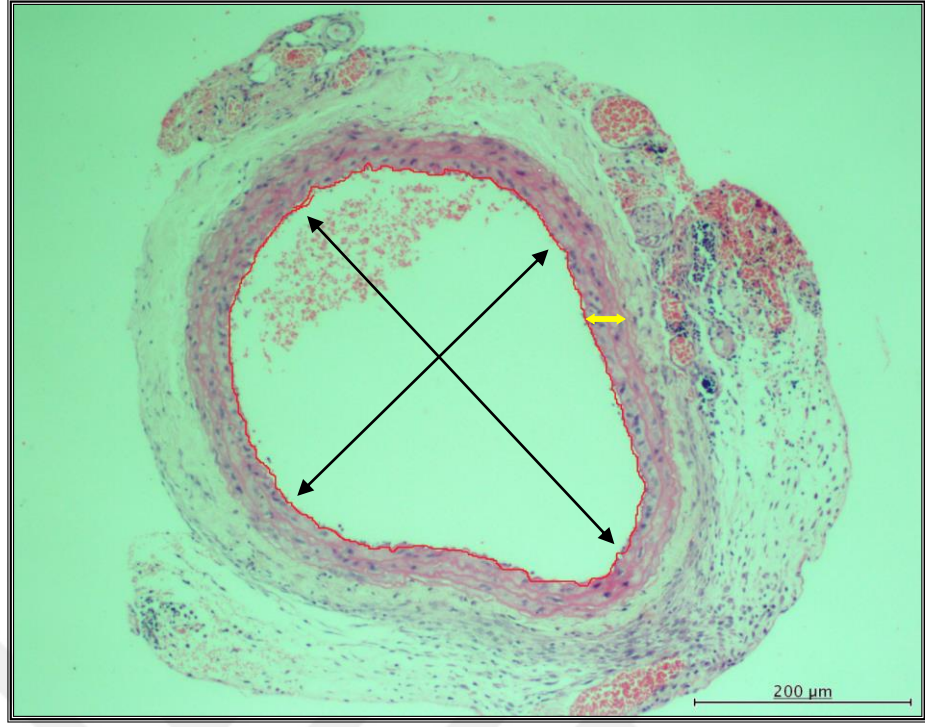
Grup 3'deki anastomoz yapılmayan sol karotid arterin histopatolojik incelemesinin yapıldığı grup.

Grup	Uygulama	Rat sayısı	süre
Grup 1d	Anastomoz	8	7 gün
Grup 1k	Anastomoz yapılmayan sol karotid	8	7 gün
Grup 2d	Anastomoz + Dabigatran eteksilat	8	7 gün
Grup 2k	Anastomoz yapılmayan sol karotid	8	7 gün
Grup 3d	Anastomoz + Bemiparin sodyum	8	7 gün
Grup 3k	Anastomoz yapılmayan sol karotid	8	7 gün

Tablo 2. Çalışma özeti (d: deney, anastomoz yapılan karotis grubu. k: kontrol, anastomoz yapılmayan karotis grubu)

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik inceleme için ratlardan elde edilen damar dokuları %10'luk tamponlu formaldehid içinde fıkse edilip parafine gömüldükten sonra hazırlanan parafin bloklardan 5µm kalınlığında seri kesitler alındı. Bu kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Hazırlanan preparatlar Olympus BX53 markalı ışık mikroskopunda incelendi. Anastomoz yapılan ve karşı taraf sağlam damar dokusu kesitleri ışık mikroskopik düzeyinde karşılaştırmalı olarak incelendi. Çalışma sırasında damar dokusu incelenirken, lümen çapları, lümen alanları ve tunika medianın kalınlıkları gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki lümen çapı, lümen alanı, tunika media alanı, ödem, inflamasyon, damar duvar hasarı, intimal hiperplazi-endotelizasyon ve trombüs arasındaki farklar değerlendirildi (Resim 14).



Resim 14. Lümen çapı (en geniş-en dar)(siyah ok), lümen alanı (kırmızı ile sınırlandırılan alan) ve media alanının ölçülmesi (sarı ok)

3.5. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel hesaplamalar Windows SPSS 20.0 kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar, çoklu gruplarda veriler one-way ANOVA, posthoc-LSD ile ikili grupların verilerinin karşılaştırmaları ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ile değerlendirilerek istatistiksel anlamlılığı araştırıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi. Anlamlı değerler sayısal ifade, kalın karakterlerle verildi. Tablolarda anlamlı değer olduğu tablo hanesi rengi koyu olarak verildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 24 adet Sprague Dawley tipi erkek veya dişi rat kullanılmıştır. Tüm denekler çalışma süresi boyunca yaşamışlardır. Hiçbir denekte nörolojik problem gelişmemiştir.

7 günlük çalışma sonucunda yapılan makroskopik subjektif gözlemlerde kontrol grubunda bir adet kısmen tromboze ancak çalışan anastomoz saptandı (Grup 1d, 3).

Bemiparin sodyum uygulanan grupta makroskopik olarak kontrol grubu ve dabigatran grubuna göre yara yeri iyileşmesinin daha iyi olduğu görüldü. 1 adet cilt altı hematoma gözlemlendi (Grup 2d, 4). Disseksiyon sırasında kanamanın kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptandı.

Dabigatran eteksilat uygulanan grupta makroskopik olarak yara yeri onarımının kontrol ve bemiparin sodyum grubuna göre daha kötü olduğu, adhezyonların daha fazla olduğu görüldü. (Resim 15) Disseksiyon sırasında kanamanın kontrol grubu ve bemiparin sodyum grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi. 4 adet cilt altı hematoma saptandı (Grup 3d, 1,5,6,8) (Resim 16). Bir adet yara yeri enfeksiyonu görüldü.



Resim 15. Dabigatran grubu cilt insizyonu yapıldıktan sonra bozuk doku iyileşmesi



Resim 16. Dabigatran grubunda cilt altı hematoma

Çalışma süresi bitiminde tüm deneklerin anastomoz yapılan sağ taraf karotid arteri ve anastomoz yapılmayan sol taraf karotid arteri çıkarılarak incelenmek üzere

histopatoloji laboratuvarına gönderildi. Gruplar arasındaki lümen çapı, lümen alanı, tunika media alanı, ödem, inflamasyon, damar duvar hasarı, intimal hiperplazi-endotelizasyon ve trombüs arasındaki farklar değerlendirildi.

4.1. İstatistiksel ve Histopatolojik İnceleme Sonuçları

Grup 1: Kontrol Grubu. Yalnız anastomoz yapılan grup, ilaç uygulaması yapılmadı

Bu grupta çalışmaya alınan ratların sağ karotid arterlerine anastomoz yapıldı. Anastomoz yapılan sağ karotid arterlerden ve yapılmayan sol karotid arterlerden kesitler alındı.

Sağ karotid arterden alınan kesitler sol karotid arter kesitleri ile kıyaslandığında damar lümeninde daralma, endotel hücrelerinde dejenerasyon gözlemlendi. Tunika intimada sivrilmeler, elastik liflerde düzensizlik, lümene uzanan fibrozisin olduğu görüldü. Tunika mediada ödem, tunika medianın kalınlaştığı ve yer yer damar duvarında hasar olduğu saptandı.

Grup 2 : Bemiparin Sodyum Grubu. Anastomoz sonrasında bemiparin yapılan grup

Bu grupta çalışmaya alınan ratların sağ karotid arterlerine anastomoz yapılarak 7 gün tek doz subkutan bemiparin verilerek sağ karotid ve sol karotid arterlerinden kesitler alındı.

Sağ karotid arterlerinden alınan kesitlere bakıldığında damar lümeninde daralmanın, endotel hücrelerinde dejenerasyon diğer gruplara kıyasla daha az olduğu görüldü. Tunika intima hiperplazik değişiklikler gözlemlense de diğer gruplardan daha az olduğu saptandı. Tunika mediada ödemin hafif düzeyde olduğu, tunika medianın daha az kalınlaştığı görüldü. Sol karotid arterlerin bir kısmında da az miktarda ödem saptandı. Tunika adventisyada yer yer serbest kanamaların olduğu gözlemlendi.

Grup 3 : Dabigatran Eteksilat Grubu. Anastomoz sonrasında dabigatran eteksilat verilen grup.

Bu grupta çalışmaya alınan ratların sağ karotid arterlerine anastomoz yapılarak 7 gün iki doz oral dabigatran eteksilat verilerek sağ karotid ve sol karotid arterlerinden kesitler alındı.

Sağ karotid arterlerinden alınan kesitlere bakıldığında damar lümeninde daralmanın, endotel hücrelerinde dejenerasyonun olduğu görüldü. Tunika intima endotel sivrilmeleri, elastik liflerde düzensizlik saptandı. İnflamatuar hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Tunika medida belirgin ödem olduğu görüldü. Tunika adventisyada yer yer serbest kanamaların olduğu gözlemlendi.

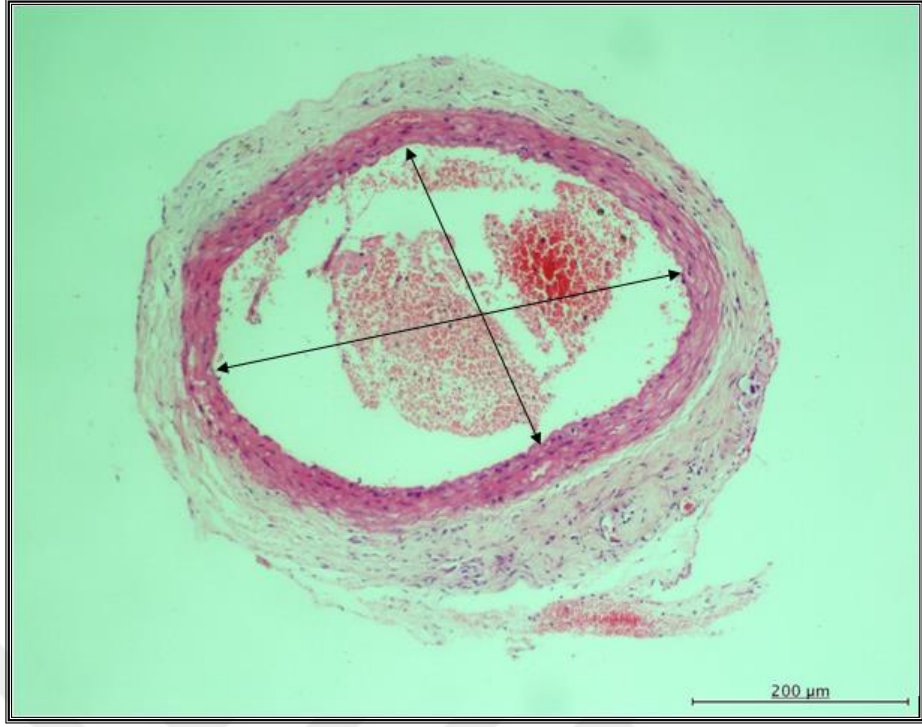
Tablo 3: Lümen çapı, lümen alanı, tunika media ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=8)		p değeri	Bemiparin sodyum grubu (n=8)		p değeri	Dabigatran eteksilat grubu (n=8)		p değeri	p değeri
	sağ	sol		sağ	sol		sağ	sol		
Lümen Çapı (ortalama)	306,10	383,10	p=0.003	372,35	396,56	p=0.413	337,95	403,58	p=0.345	a-p=0.035 b-p=0.414 c-p=0.360
Lümen Alanı (ortalama)	119565,6	178303,8	p=0.001	172494,0	193443,5	p=0.327	160917,6	190903,6	p=0.208	a-p=0.028 b-p=0.097 c-p=0.815
T.Media Kalınlığı (ortalama)	65,61	40,37	p=0.000	50,36	42,33	p=0.002	61,72	45,14	p=0.003	a-p=0.012 b-p=0.702 c-p=0.068

a= Kontrol grubu- Bemiparin sodyum grubu, b= Kontrol grubu- Dabigatran eteksilat grubu, c= Bemiparin sodyum grubu- Dabigatran eteksilat grubu sağ –sağ analiz

4.1.1. Lümen çaplarının değerlendirilmesi

Bütün gruplarda sağ ve sol karotid arterlerin lümenlerinin en geniş ve en dar çapları ölçülerek ortalaması alındı (Resim 17).



Resim 17. Kontrol grubu; en geniş ve en dar çapların ölçümü (H&E 100X)

Gruplar arasında lümen çapları one-way ANOVA, posthoc-LSD ile incelendi.

Kontrol grubu için; sağ karotid arter lümen çapları sol karotid arter lümen çaplarına göre azalmış olduğu saptandı, bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$).

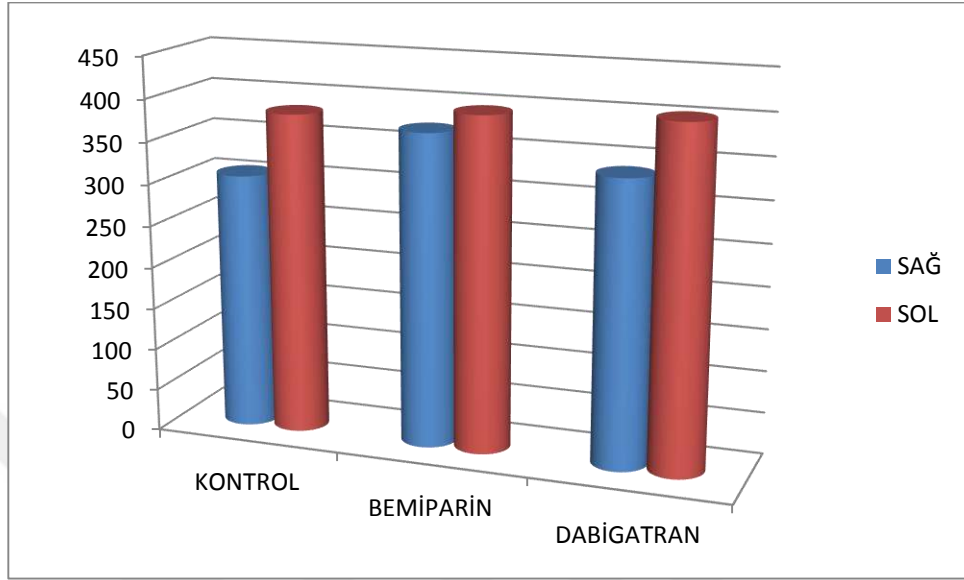
Kontrol grubu için; Bemiparin grubuna oranla ortalama lümen çapı daha az olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.035$).

Kontrol grubu için; dabigatran grubuna oranla ortalama lümen çapı daha az olsa da istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.414$).

Bemiparin grubu için; sağ karotid arter lümen çapları sol karotid arter lümen çapları ile karşılaştırıldığında belirgin küçülme olmadığı gözlemlendi. ($p=0.413$).

Bemiparin grubu için; dabigatran grubuna oranla ortalama lümen çapı daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0.360$).

Dabigatran grubu için; sağ karotid arter lümen çapları sol karotid arter lümen çaplarına göre bir miktar azalmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0.345$) (Tablo 3).



Grafik 1. Lümen çaplarının karşılaştırılması

4.1.2 Lümen alanlarının değerlendirilmesi

Bütün gruplarda sağ ve sol karotid arterlerin lümenlerinin alanları ölçüldü (Resim 14).

Gruplar arasında lümen çapları one-way ANOVA, posthoc-LSD ile incelendi.

Kontrol grubu için; sağ karotid arter lümen alanları sol karotid arter lümen alanlarına göre azalmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.001$).

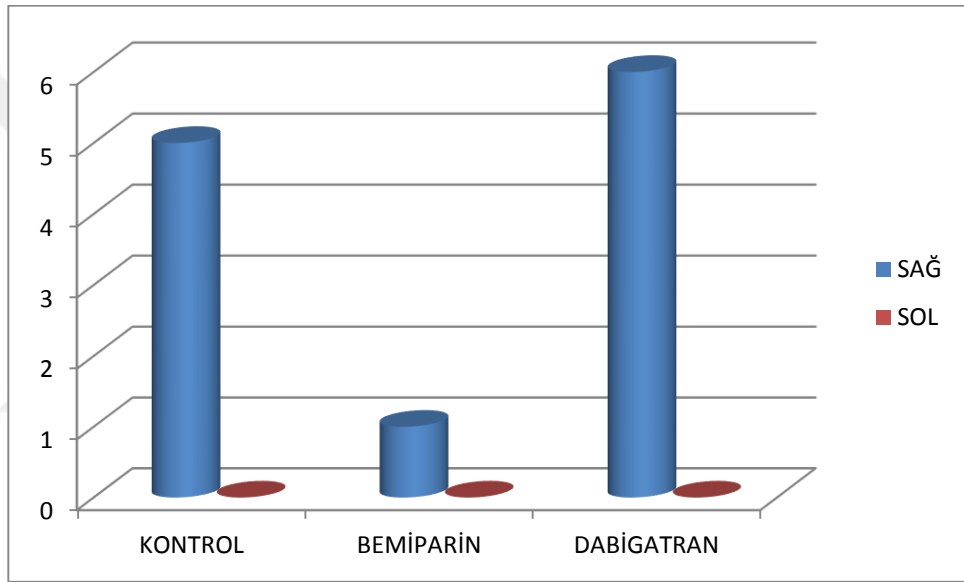
Kontrol grubu için; bemiparin grubuna oranla ortalama lümen alanı azalmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.028$).

Kontrol grubu için; dabigatran grubuna oranla ortalama lümen alanı azalmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0.097$).

Bemiparin grubu için; sağ karotid arter lümen alanları sol karotid arter lümen alanlarına göre minimal azalmış olup istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi ($p=0.327$).

Bemiparin grubu için; dabigatran grubuna oranla ortalama lümen alanı daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.815$).

Dabigatran grubu için; sağ karotid arter lümen alanları sol karotid arter lümen alanlarına göre bir miktar azalmış olup istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi ($p=0.208$) (Tablo 3).



Grafik 2. Lümen alanlarının karşılaştırılması

4.1.3. Tunika media kalınlığının değerlendirilmesi

Bütün gruplarda sağ ve sol karotid arterlerin tunika media kalınlıkları ölçüldü (Resim 14,18).



Resim 18. Kontrol grubu; tunika mediada ödem, elastik liflerde düzensizlik, damar duvar hasarı, endotelizasyon ve tunika media kalınlığı (İki uçlu kırmızı ok) (H&E 100X)

Gruplar arasında lümen çapları one-way ANOVA, posthoc-LSD ile incelendi.

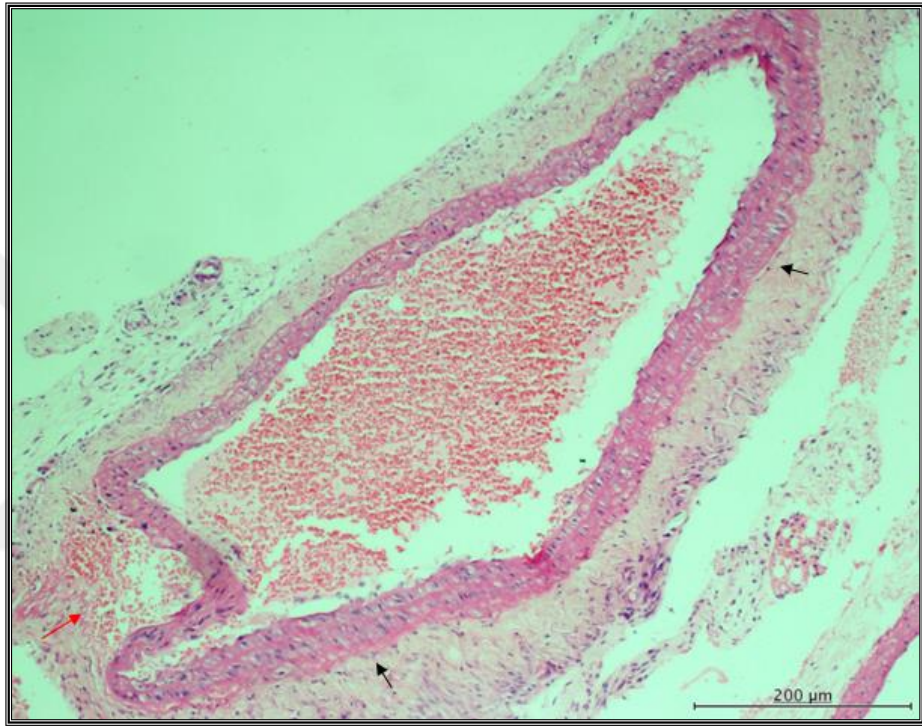
Kontrol grubu için; sağ karotid arter tunika media kalınlığı sol karotid tunika media kalınlığına göre belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$).

Kontrol grubu için; dabigatran grubuna oranla ortalama tunika media kalınlığı daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0.702$). Bemiparin grubuna göre tunika media kalınlığı fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.012$).

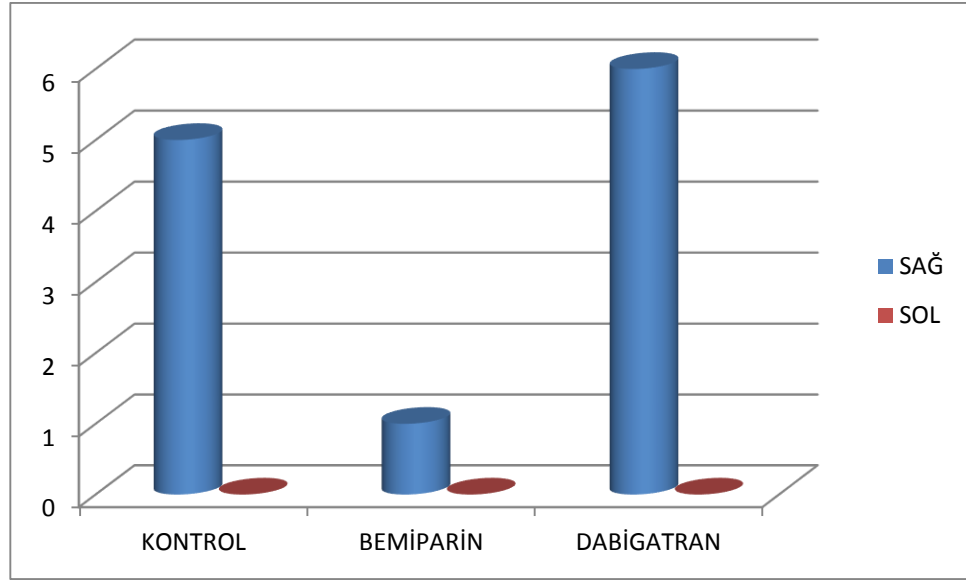
Bemiparin grubu için; sağ karotid arter tunika media kalınlığı sol karotid tunika media kalınlığına göre artmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.002$).

Bemiparin grubu için; dabigatran grubuna oranla ortalama tunika media kalınlığı daha az olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.068$) (Tablo 3) (Resim 19).

Dabigatran grubu için; sağ karotid arter tunika media kalınlığı sol karotid tunika media kalınlığına göre artmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$) (Tablo 3).



Resim 19. Dabigatran grubu; tunika mediada yer yer kalınlaşmalar (siyah oklar) ve hafif derecede ödem, tunika adventisyada yer yer serbest kanama alanları (kırmızı ok) ve hafif derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonları (H&E 100X)



Grafik 3. Tunika media kalınlığının karşılaştırılması

Tablo 4: Ödem, damar duvar hasarı, trombüs, intimal hiperplazi ve inflamasyonun karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n= 8)		p değeri	Bemiparin sodyum grubu (n = 8)		p değeri	Dabigatran eteksilat grubu (n = 8)		p değeri	p değeri
		sağ	sol		sağ	sol		sağ	sol		
Ödem	yok	4	8	p= 0.020	5	8	p= 0.054	1	8	p= 0.000	a-p= 0.614 b-p= 0.105 c- p= 0.038
	var	4	0		3	0		7	0		
Damar duvar Hasarı	yok	5	8	p= 0.054	7	8	p= 0.301	0	8	p= 0.000	a-p= 0.248 b-p= 0.007 c- p= 0.000
	var	3	0		1	0		8	0		
Trombüs	yok	7	8	p= 0.301	7	8	p= 0.301	7	8	p= 0.301	a-p= 1 b-p= 1 c- p= 1
	var	1	0		1	0		1	0		
İntimal hiperplazi	yok	1	8	p= 0.000	4	6	p= 0.301	0	8	p= 0.000	a-p= 0.105 b-p= 0.301 c- p= 0.020
	var	7	0		4	2		8	0		
İnflamasyon	yok	3	8	p= 0.007	7	8	p= 0.301	2	8	p= 0.001	a-p= 0.038 b-p= 0.589 c- p= 0.011
	var	5	0		1	0		6	0		

a= Kontrol grubu- Bemiparin sodyum grubu, b= Kontrol grubu- Dabigatran eteksilat grubu, c= Bemiparin sodyum grubu- Dabigatran eteksilat grubu sağ –sağ analiz

4.1.4. Ödemin değerlendirilmesi

Gruplar Ki-Kare testi ile incelenerek aynı grup sağ-sol karotid arterler ve sağ karotid arterler diğer grup sağ karotid arterler ile karşılaştırıldı.

Kontrol grubu için; sağ karotid arterlerde ödemin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.020).

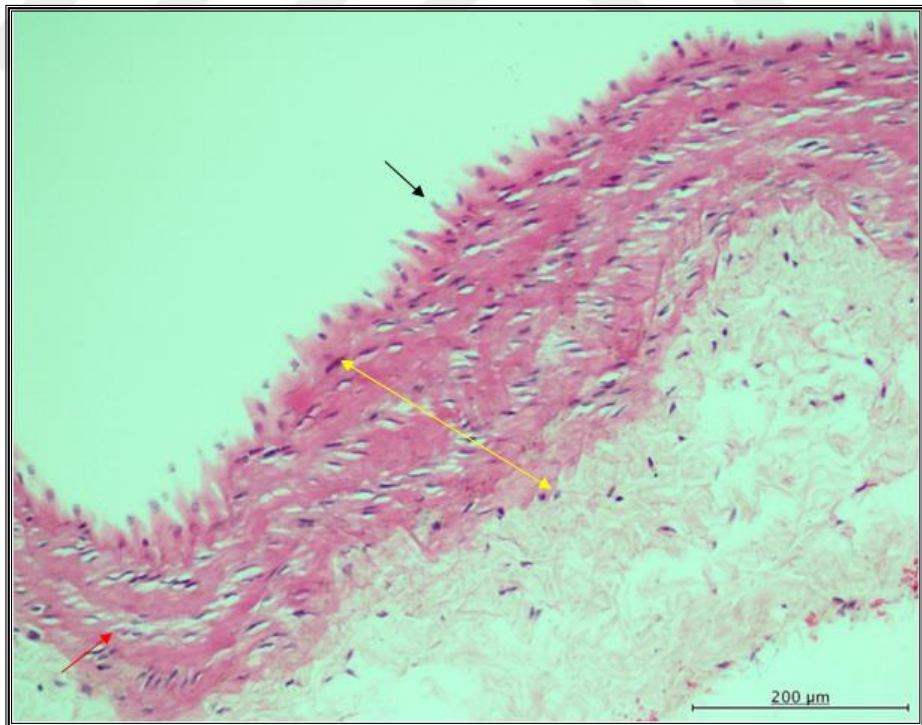
Kontrol grubu için; bemiparin ve dabigatran gruplarının sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında ödem bakımından istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Sırasıyla $p=0.614$, $p=0.105$)

Bemiparin grubu için; sağ karotid arterlerde ödemin bir miktar artmış olduğu görülse de bunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p=0.054$).

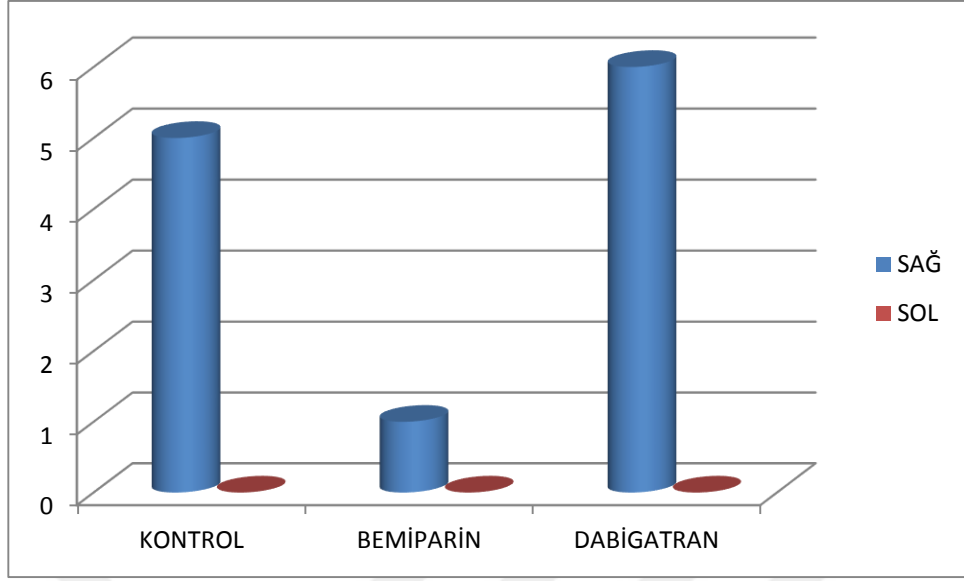
Bemiparin grubu için; dabigatran grubunun sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında ödemin dabigatran grubunda daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.038$) (Resim 20).

Dabigatran grubu için; sağ karotid arterlerde ödemin belirgin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.000$).

Her ne kadar üç grubun kontrol arterlerinde (sol karotid arter) hafif düzeyde ödem görülmüşse de patolojik olarak anlamsız kabul edildiğinden tabloya ‘ödem yok’ olarak eklendi. (Tablo 4)



Resim 20. Bemiparin grubu; tunika intimada sivrilmeler (siyah ok), tunika mediada orta derecede ödem (kırmızı ok) ve kalınlaşma (sarı ok) (H&E 200X)



Grafik 4. Ödemin karşılaştırılması

4.1.5. Damar duvar hasarının değerlendirilmesi

Gruplar Ki-Kare testi ile incelenerek aynı grup sağ-sol karotid arterler ve sağ karotid arterler diğer grup sağ karotid arterler ile karşılaştırıldı.

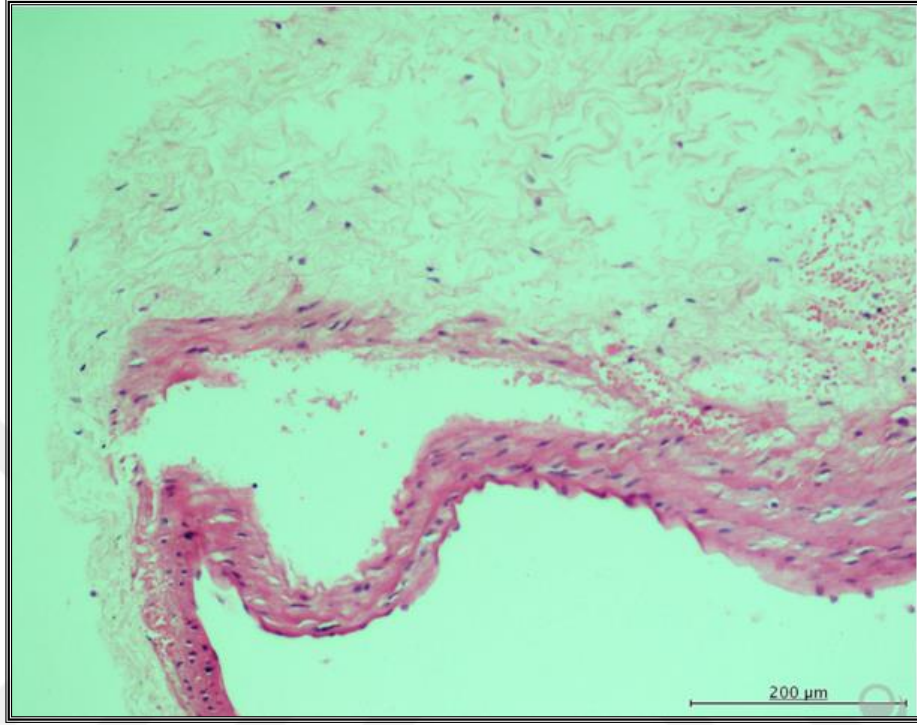
Kontrol grubu için; sağ karotid arterlerin sol karotid arterlerle karşılaştırılması sonucunda damar duvar hasarının istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p=0.054$).

Kontrol grubu için; bemiparin grubunun sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında damar duvar hasarı bakımından istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.248$) Ancak dabigatran grubunda damar duvarı hasarı kontrol grubuna göre daha fazla saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.007$)

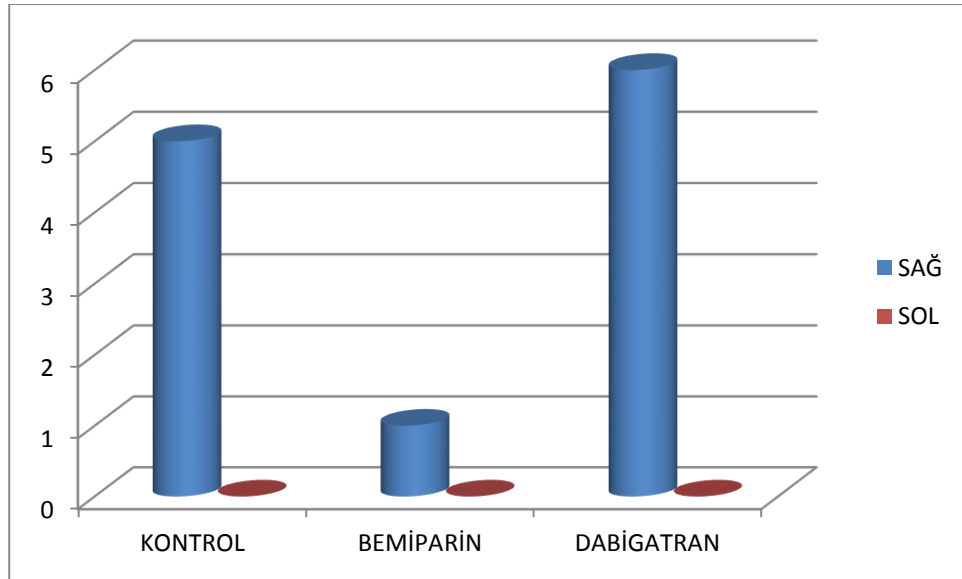
Bemiparin grubu için; sağ karotid arterlerin sol karotid arterlerle karşılaştırılması sonucunda damar duvar hasarının istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p=0.301$) (Resim 21).

Bemiparin grubu için; dabigatran grubunun sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında damar duvar hasarının dabigatran grubunda daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.000$).

Dabigatran grubu için; sağ karotid arterlerde tüm damar duvarlarında hasarı olduğu, sol karotid arterlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.000$) (Tablo 4).



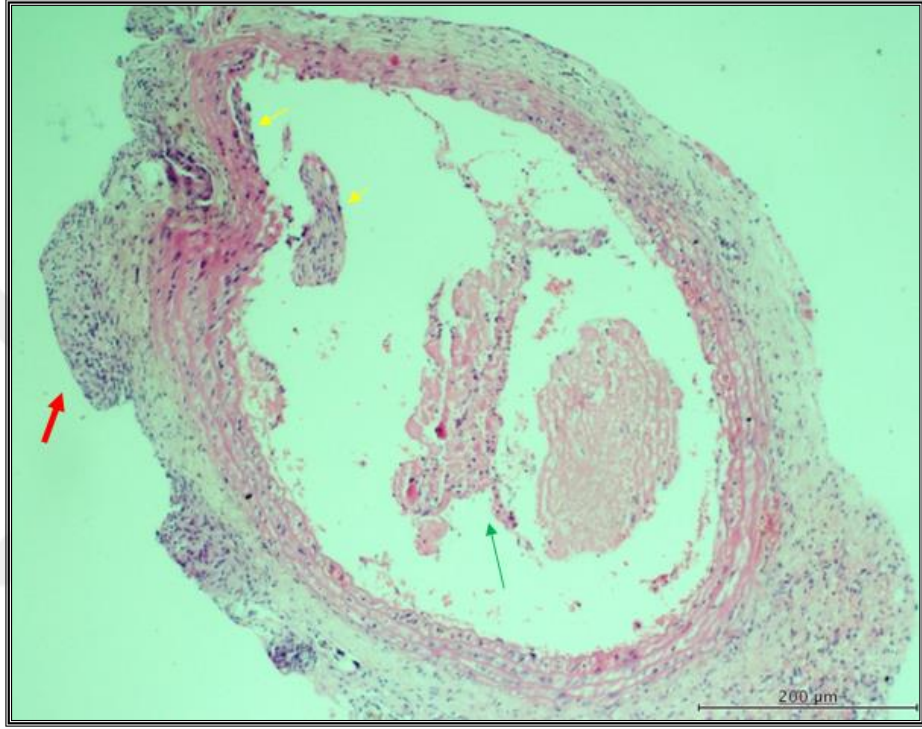
Resim 21. Bemiparin grubu; damar duvarında hasar, tunika adventisyada serbest kanama alanları (H&E 200X)



Grafik 5. Damar duvar hasarının karşılaştırılması

4.2.6. Trombüsün değerlendirilmesi

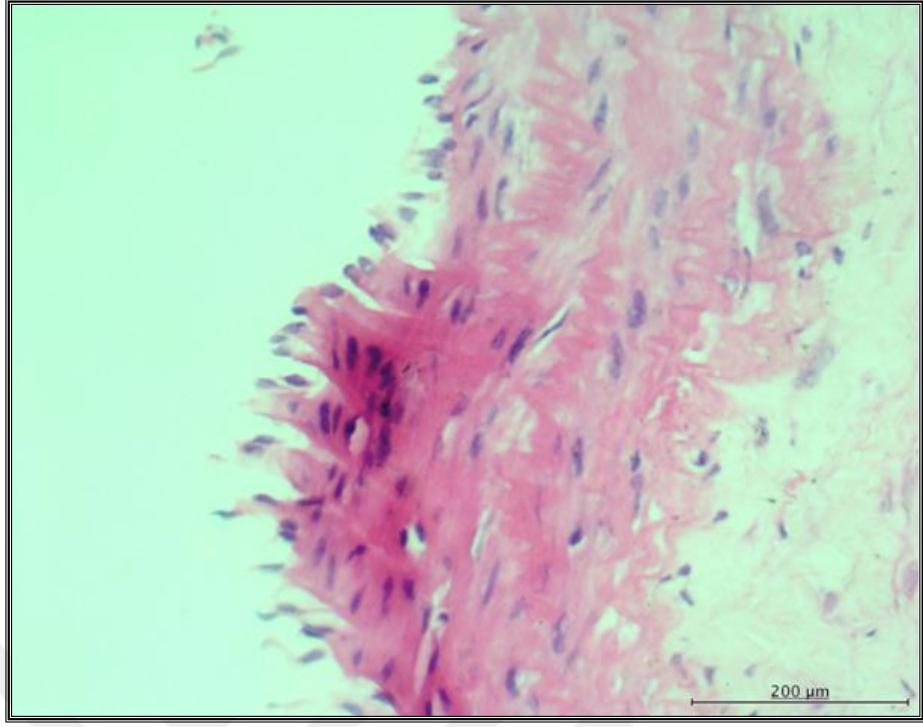
Tüm grupların sağ karotid arterinde birer adet trombüs izlenmiş olup kontrol grubundaki trombüsün %50'den fazla, bemiparin ve dabigatran grubundaki trombüslerin %50'den az olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=1$) (Tablo 4, Resim 22).



Resim 22. Kontrol grubu; damar duvarı hasarı bulunan alanda adventisyada orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu (**kırmızı ok**), tunika intimada hiperplazik değişiklikler (**sarı ok**) ve vasküler boşlukta trombüs (**yeşil ok**) (H&E 100X)

4.1.7. İntimal hiperplazinin değerlendirilmesi

Gruplar Ki-Kare testi ile incelenerek aynı grup sağ-sol karotid arterler ve sağ karotid arterler diğer grup sağ karotid arterler ile karşılaştırıldı.



Resim 23. Bemiparin grubu; endotel hiperplazisi ve sivrilmeler (H&E 400X)

Kontrol grubu için; sağ karotid arterlerde intimal hiperplazinin belirgin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.000$).

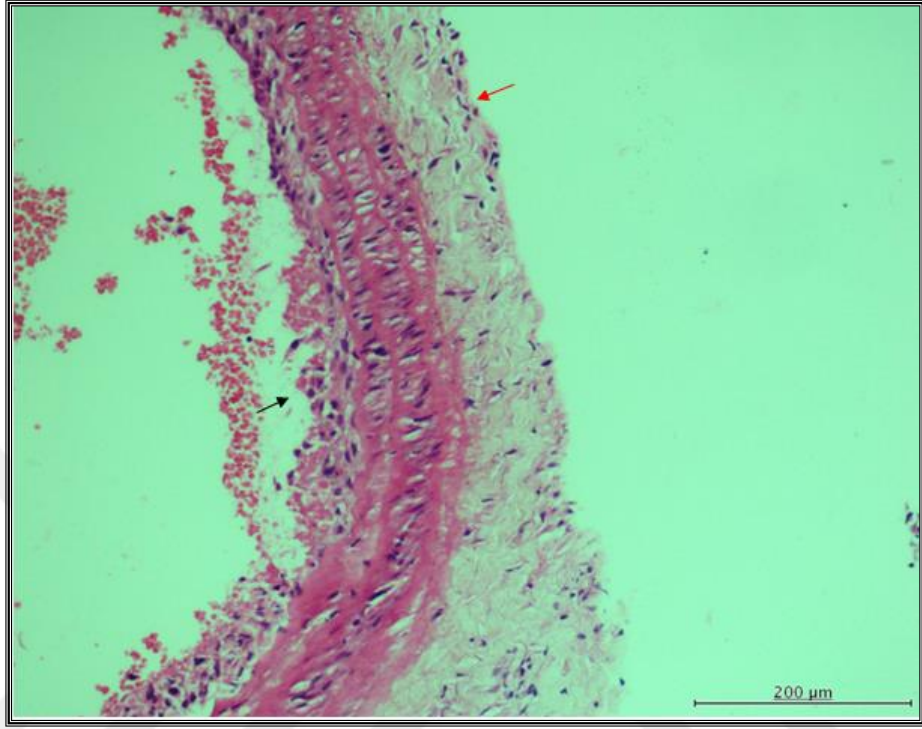
Kontrol grubu için; bemiparin ve dabigatran gruplarının sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında intimal hiperplazi bakımından istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Sırasıyla $p=0.105$, $p=0.301$)

Bemiparin grubu için; sağ karotid arterler sol karotid arterlerle karşılaştırıldığında intimal hiperplazi açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.301$).

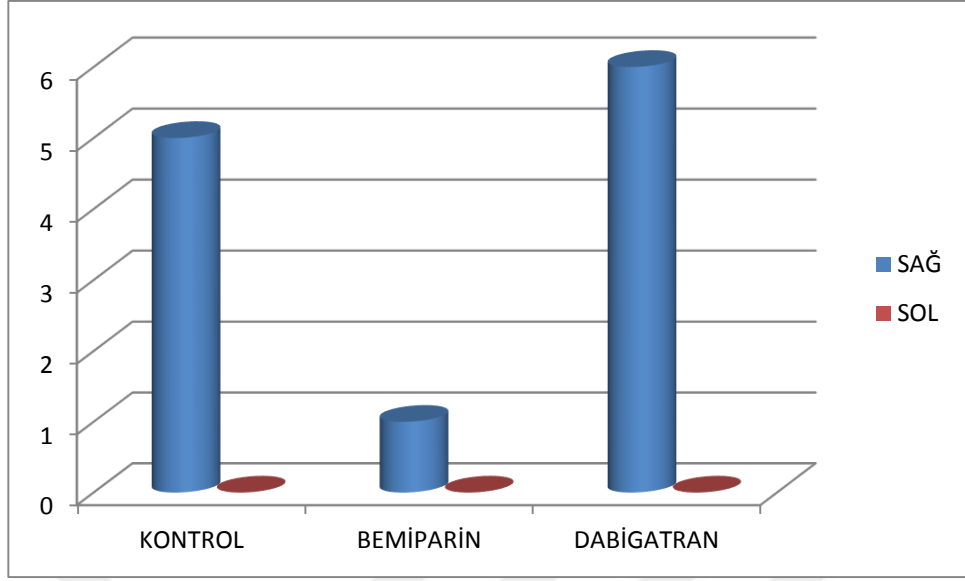
Bemiparin grubu için; dabigatran grubunun sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında intimal hiperplazinin dabigatran grubundan belirgin olarak daha az olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.020$).

Dabigatran grubu için; sağ karotid arterlerinin tümünde intimal hiperplazi görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi ($p=0.000$) (Resim 24).

Kontrol ve dabigatran grubu sol karotid arterlerinde intimal hiperplazi görülmedi ancak bemiparin grubunda istatistiksel olarak anlamsız da olsa intimal hiperplazi geliştiği gözlemlendi (Tablo 3)



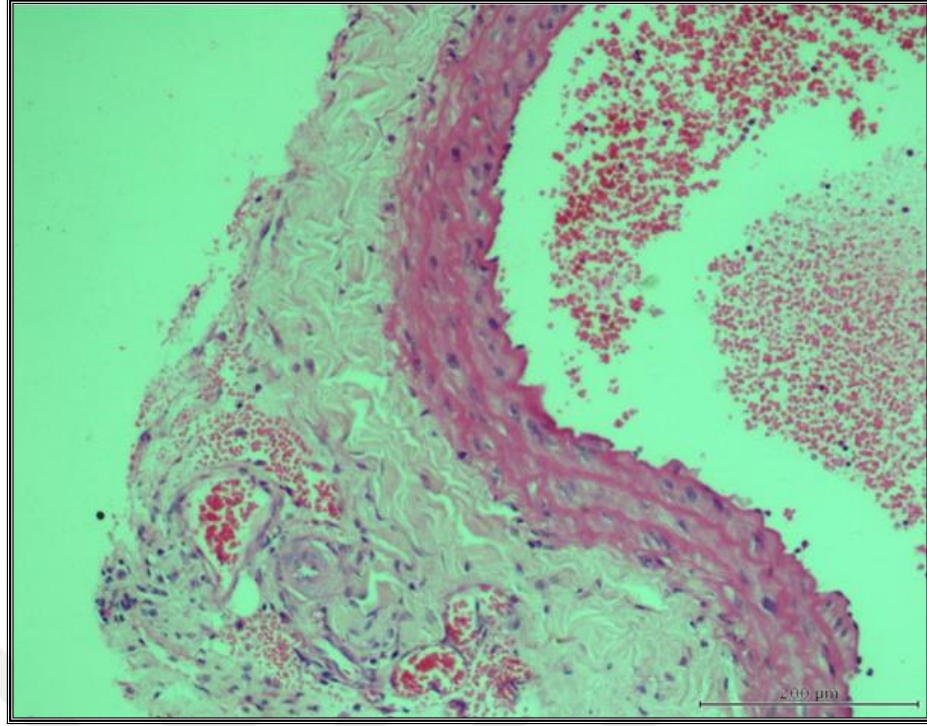
Resim 24. Dabigatran grubu, endotel hiperplazisi (siyah ok), tunika mediada orta derecede ödem ve tunika adventisyada hafif derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu (kırmızı ok) (H&E 200X)



Grafik 6. İntimal hiperplazinin karşılaştırılması

4.1.8. İnflamasyonun değerlendirilmesi

Gruplar Ki-Kare testi ile incelenerek aynı grup sağ-sol karotid arterler ve sağ karotid arterler diğer grup sağ karotid arterler ile karşılaştırıldı.



Resim 25. Kontrol grubu; submukozada genişlemiş vasküler yapılar, hafif derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tunika intimada lümene doğru sıvrilmeler (H&E 200X)

Kontrol grubu için; sağ karotid arterlerde inflamasyonun belirgin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.007$).

Kontrol grubu için; bemiparin grubunun sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında inflamasyonun kontrol grubunda daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.038$) Dabigatran grubu sağ karotid arteri ile karşılaştırıldığında inflamasyonun istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü. ($p=0.589$)

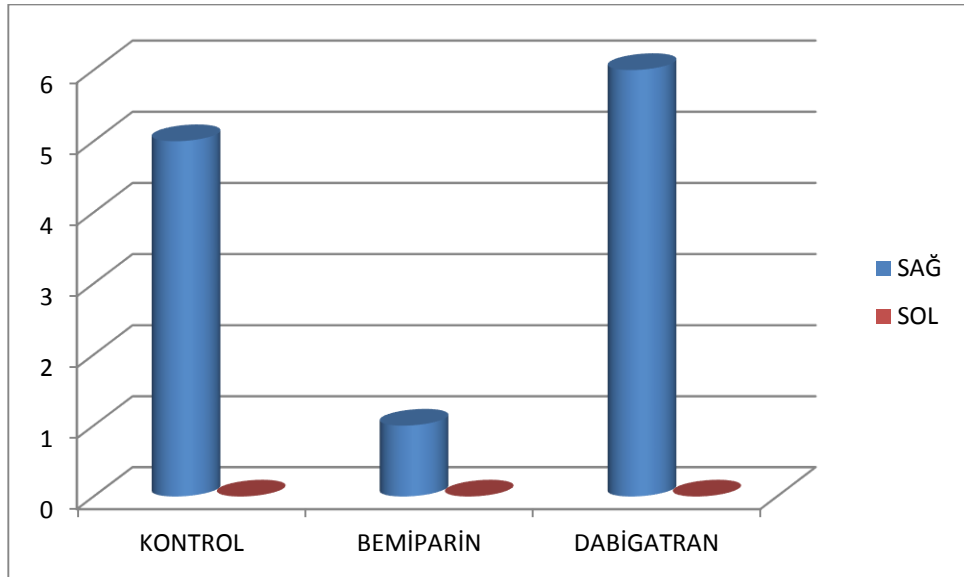
Bemiparin grubu için; sağ karotid arterler sol karotid arterlerle karşılaştırıldığında inflamasyon açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.301$).

Bemiparin grubu için; dabigatran grubunun sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında inflamasyonun dabigatran grubundan belirgin olarak daha az olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.011$) (Resim 26)

Dabigatran grubu için; sağ karotid arterlerde inflamasyonun belirgin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.001$). (Tablo 4)



Resim 26. Bemiparin grubu; tunika adventisyada serbest kanama alanları ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (kırmızı ok) (H&E 100X)



Grafik 7. İnflamasyonun karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Serebral vasküler anastomoz, serebrovasküler tıkalıcı hastalıklar, tümörler ve anevrizmaların tedavisinde kullanılan bir revaskülarizasyon yöntemidir. Bu amaçla sıklıkla süperfisiyal temporal arter (STA) ve oksipital arter (OA) gibi ekstrakranial arterler donör damar olarak kullanılmaktadır(73-76).

Ekstrakranial (EC) – intrakranial (IC) bypass insanlarda ilk kez 1962 yılında Woringer ve Kunlin tarafından yapılmıştır. Bu işlem common karotid arter ve intrakranial arterler arasında yapılmış, ancak postoperatif süreçte hasta pnömoniden kaybedilmiştir(77). İlk başarılı (STA) - (MCA) anastomozu Yaşargil tarafından 1967 yılında yapılmıştır(78).

EC-IC bypass tekniğin endikasyonları;

1. Serebral iskemi
2. Moyamoya hastalığı
3. Kompleks intrakranial anevrizmalar
4. Kompleks kafa tabanı tümörleridir(77).

Serebral İskemi

EC-IC bypass uygulaması internal karotid arter (ICA) darlık ve tıkanmalarına bağlı gelişen serebrovasküler tıkalıcı hastalıkların yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır(78).

1977 Barnett ve arkadaşları tarafından SVO'larda STA-MCA bypass cerrahisi yapılarak büyük randomize kontrollü çalışma yapılarak 1985'te bypass başarısızlığı yayınlandı. Sonuçlara rağmen cerrahi teknik %95'in üstündeki oranlarla greftte açıklık olduğu gösterildi. Metodoloji doğru olmasına rağmen sonuçlarda pek çok argümanın etkili olduğu anlaşıldı.

Yapılan çalışmalarda farklı görüşler ortaya çıksa da agresif medikal tedavi ve antiplatelet tedaviye rağmen ilerleyici iskemik semptomları olan hastalarda revaskülarizasyon amacıyla bypass yapılmasını öneren yayınlar mevcuttur(78).

Moyamoya Hastalığı

Bu hastalık, Willis poligonunu oluşturan ana intrakranyal serebral arterlerin genellikle iki taraflı, nadiren tek taraflı ilerleyici darlığı veya tıkanmasına sekonder kompensatuvar kollateral damarların gelişmesi ile kendini gösteren kronik serebrovasküler bir hastalıktır(74). Bu hastalığın tedavisinde randomize klinik çalışmaları olmasa da anastomoz cerrahisinde seviye III kanıtlar nöroşirurjiyenler tarafından yeterli olduğu kanaatini oluşturmuştur. Bu fikrin ardındaki gerçek bu hastalığın doğal seyri boyunca yüksek morbidite ve mortalite oranlarının olması ve hastaların revaskülarizasyondan fayda görmesidir. Mortalite ve morbidite oranı tanıdan sonraki iki yıl içinde çocuklarda %75 civarında, erişkinlerde ise %20 civarındadır(79).

Semptomatik hasta grubunda direkt (STA-MCA anastomozu) veya indirekt (ensefaloduroarteriyosinangiyozis, EDAS gibi) revaskülarizasyon yapılması gerekirken asemptomatik hasta grubunda yaşam şekli değişikliği ve medikal tedavi önerilmektedir(79).

Çocuk hasta grubunda küçük damarların anastomoz tekniğinde oluşturduğu zorluklar ve yüksek neovaskülarizasyon kapasitesi göz önünde bulundurulduğunda öncelikle indirekt tekniklerin uygun olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur. Ancak erişkinlerde daha büyük damar çaplarının olması ve çalışmalarda daha iyi sonuçların olması STA-MCA anastomozunun daha uygun tedavi seçeneği olduğu fikrini oluşturmuştur(79, 80).

Kompleks İntrakranial Anevrizmalar

Serebral anevrizmalarda iki temel durumda bypass işlemi gerekmektedir. Birincisi kan akımının uzun süre kesintiye uğrayacağı işlemlerde geçici bypass, ikincisi anevrimzanın klip ile ligasyonu sırasında önemli bir arterin veya bir ana dalın kapatılmasını gerektiren durumlarda kalıcı bypass işlemidir(77). Kompleks anevrizma cerrahisinde kalıcı bypass endikasyonları şunlardır;

1. Geniş boyunlu büyük veya dev anevrizmalar
2. Boyunun olmadığı anevrizmalar (fuziform anevrizmalar)
3. Boyunda ciddi ateroskleroz veya kalsifikasyon
4. Kalın duvarlı, kısmen veya tamamen tromboze büyük veya dev anevrizmalar
5. Blister benzeri anevrizmalar
6. Kompleks semptomatik disseksiyon anevrizmaları
7. İntrakavernöz dev anevrizmalar
8. Travmatik psödoanevrizmalar(78)

Kompleks Kafa Tabanı Tümörleri

Anteriyör dolaşımı invaze eden agresif kafa tabanı tümörlerinde bypass cerrahisi çok önemlidir. Arter komşulukları nedeniyle tümörün gross total rezeksiyonu için arter sakrifiye edilmek zorunda kalınabilir. İyi huylu tümörlerde özellikle menenjiyomların çoğunda tümör damarları koruyarak tamama yakın olarak çıkarılabilmektedir. Ancak diğer tümörlerde damarı korumak çok kolay olmayabilir.

Bazı cerrahlar bu tip olgularda subtotal rezeksiyon ve sonrasında radyoterapi tedavii tercih etse de gross total rezeksiyonun yararları göz önünde bulundurulduğunda bazı tümörlerde revaskülarizasyon amacıyla anastomoz ve gross total rezeksiyon yapılması uygun olabilmektedir.

Kollaterallerin değerlendirildiği balon oklüzyon testleri (BOT) ile seçilen uygun olgularda proksimal arter oklüzyonu yapılabilmekte iken bu seçilmiş hastaların bir kısmında başarılı BOT'ne rağmen inme gerçekleşebilmektedir.

Hayati fonksiyonların ve kranial sinirlerin etkilenmesi söz konusu olduğundan pek çok durumda subtotal rezeksiyon ve radyoterapi savunulmaktadır(77).

Vasküler anastomoz nöroşirurji pratiğinde bu kadar etkin kullanılmasına rağmen beyinde de vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi, yapılan damar anastomozları ve bypass greftlerinin uzun dönem açıklığı, damar hasarının olduğu bölgede intimal hiperplazinin gelişmesiyle azalmaktadır. Vasküler girişimler sonrası gelişebilen restenoz üzerinde intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonunun büyük etkisi vardır. Bu tarz girişimlerin başarısı spontan tromboz gelişimi veya stenoz oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır(5).

Vasküler rekonstruktif girişimlerden sonra akut trombüs oluşumunun önemli bir rol oynadığı ani tıkanmanın aksine, geç dönemdeki daralma veya restenozda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır(6). Endotel hasarına intimanın yanıtı, subendotelial fibroproliferasyon ve neointima oluşması şeklindedir(7, 8).

Tromboz ve restenoz gelişmesini önlemek amacıyla pek çok ilaç ile ilgili çalışma yapılmıştır ve halen optimal ilacı bulmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Heparin ve türevleri plazma kofaktörü antitrombine (AT) bağlanarak Faktör IIa (trombin), Xa, IXa ve XIIa gibi bazı koagülasyon enzimlerini inaktive ederler. Trombin ve Faktör Xa, heparin –AT kompleksi inhibisyonuna en fazla yanıt veren enzimlerdir. Heparin bazlı antikoagülanların etkinlikleri, Faktör Xa seçicilikleri arttıkça yükselmektedir (81).

Bemiparin düşük molekül ağırlığı, dar sakkarit zincir uzunluğu ile ikinci jenerasyon bir DMAH'dir. DMAH'lerin temel özelliği düşük antifaktör IIa (trombin)/anti Xa aktivitesi ile endotel hücrelerinden doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) salınımı ve aktivitesini arttırmasıdır.

Bemiparin diğer DMAH'lere ve unfraksiyone heparine (UFH) oranla daha fazla TFPI salınımı arttırırken aynı zamanda arteriyel stres altında da endotel hücre aktivitesini arttırarak vazoprotektif etki gösteren tek DMAH'dir(46, 47). TPFI pik aktivitesi anti-Xa etkisinden önce başlayarak 1-2 saatten 6-12 saate kadar uzar. Böylelikle daha iyi bir antitrombotik aktivite ve farmakolojik profile sahip olur(50).

Bemiparinin anti-Xa/anti-IIa oranı yaklaşık 8:1'dir. Bu oran ile kanama riski artmadan antitrombotik aktivitenin artması beklenmektedir(48). Bemiparin UFH ve diğer DMAH gibi eritrosit agregasyonunu azaltırken, doku plazminojen aktivatörünü uyarmaz. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1'i stimule eder(46).

Bemiparin lökosit, endotel ve plazma proteinlerine daha az bağlandığından daha fazla antitrombotik aktivite gösterir(49). Bemiparin sodyum subkutan enjeksiyon sonrasında hızla emilerek maksimum plazma anti-Xa aktivitesi 2-6 saatte oluşur. Biyoyararlanım oranı %96 civarındadır(50).

Bemiparin uzun yarılanma (5.3 saat) ömrüne sahiptir. Bu yüzden de günde bir kez kullanımı yeterlidir(50). Anjiogenezi sağlayan anjiogenik büyüme faktörleri heparan sülfat proteoglikanları, endotelyal hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matrikste bulunabilir. Heparan sülfat ile yarışmalı inhibisyon yoluyla anjiogenezi engelleyebilir(51). Bazı çalışmalar bemiparinin plazmada antioksidan aktivitesi olduğunu göstermiştir(52).

Literatürlerde bemiparin sodyumun anastomoz sonrası etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Ancak yine DMAH'lerden olan enoksaparin ile ilgili bazı yayınları değerlendirdiğimizde;

Taylor ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmada intimal hiperplazi inhibisyonunda enoksaparinin 2mg/kg ve 5 mg/kg dozlarındaki etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada DMAH'lerden olan enoksaparinin UFH'e göre intimal hiperplaziyi önlemede daha güvenilir olduğunu ve kanama riskinin daha düşük olduğunu saptamışlar(82).

Gürbüz ve arkadaşlarının 1998'de yaptığı çalışmada tavşan femoral arter anastomozundan sonra 10 günlük enoksaparin uygulamasının ardından tromboz ve intimal hiperplazi yönüyle değerlendirilmiş ve enoksaparinin kanama riskini arttırmadan trombozu engellediği saptanmıştır(83).

Ancak Yousef ve Diogini'nin 2015'te yayınladığı çift kör, randomize çalışmada ratların femoral arter anastomozu sonrasında verilen enoksaparin tedavisinin trombozu engelleyemediğini saptamışlar(84).

Aynı zamanda Doğan ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları tavuk embriyo koryoallantoik membran üzerine bazı DMAH'lerin (bemiparin, enoksaparin, nadroparin, tinzaparin) antianjiojenik etkileri olduğunu göstermişlerdir(51).

Dabigatran, trombini yüksek derecede selektif, geri dönüşümlü ve güçlü olarak direkt inhibe eden yeni geliştirilmiş antikoagülan bir ilaçtır. Dabigatran eteksilat nonvalvuler atrial fibrilasyonu olan hastalarda sistemik emboli ve SVO gelişmesini önlemek ve venöz tromboemboli tedavisinde kullanılması amacıyla geliştirilmiş direkt etkili bir trombin inhibitörüdür(58).

Tepe plazma konsantrasyonlarına (Cmax) ve antikoagülan etkilerine oral uygulamadan 3 saat sonra ulaşılır. İn vitro çalışmalarda dabigatran eteksilat veya dabigatranın, sitokrom P450 (CYP) ilaç metabolize edici sistemleri ile etkileşmediği görülmüştür. Bundan dolayı ilaç etkileşim riski diğer oral antikoagülanlara göre daha azdır(55).

Dabigatran plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (%35). Dabigatran eteksilat, sabit doz rejimi ile koagülasyon monitorizasyonu gerektirmeden kullanılabilir. Her ne kadar monitorizasyon gerektirmese de dabigatran eteksilatın klinikte antikoagülan etkisini monitorize etmede en değerli testler trombin zamanı (TT) ve ekotarin zamanıdır (ECT).

Bazı klinik çalışmalarda dabigatran eteksilatın ikincil serebrovasküler olay gelişmesini engellemede güvenli ve etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir. Günde iki kez 110 mg dozunda alınan dabigatran eteksilat aynı dozdaki warfarine oranla daha güvenilir olarak SVO gelişmesini önlerken yine warfarine oranla serebral kanama riski de daha düşüktür(71).

Dabigatran eteksilat'ın ve diğer yeni nesil oral antikoagülanların anastomoz sonrasında yapılan çalışmalarına rastlanmamıştır. Trombini selektif ve geri dönüşlü olarak inhibe etmesi, trombozu kanama riskini arttırmadan engellemesi, sistemik tromboembolide etkinliği anastomoz sonrasında değerlendirmek gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Bu yayınları da göz önüne alarak bemiparin sodyum ve dabigatran eteksilatin trombüs ve intimal hiperplazi üzerine inhibitör etkilerini karşılaştırdık. Çalışmamızda lümen çapı, lümen alanı, tunika media kalınlığı, ödem, damar duvarı hasarı, trombüs, intimal hiperplazi ve inflamasyon parametrelerini karşılaştırarak hem restenoz etkinliği açısından hem yara iyileşmesi açısından etkileri değerlendirdik.

Kontrol grubu için, 1d grubunun 1k grubu ile karşılaştırılması sonrasında lümen çapı ve alanında belirgin azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) Hem bemiparin (2d) hem dabigatran grubunda (2k) lümen çapındaki azalma miktarının kontrol grubunda daha az olduğu ancak istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı ($p>0.05$)

Lümen alanı bemiparin grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha az küçülmüş olup 1d grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tunika media kalınlığı 2d grubunda diğer gruplara oranla daha az artmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Ödem ve damar duvar hasarının 3d grubunda belirgin olarak artmış olup 1d ve 2d grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Trombüs açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

İntimal hiperplazinin 2d grubunda daha az olduğu gözlenmiş olup 3d grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

İnflamasyonun 2d grubunda çok az görüldüğü saptanmış olup diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Karotid arter örnekleme yapılması amacıyla yapılan disseksiyon sırasında dabigatran grubunda yara yeri enfeksiyonu varlığı, mikroskopik olarak ödem ve inflamasyonun diğer gruplara oranla artmış olması dabigatran grubunun doku iyileşmesinin gecikmesine sebep olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca disseksiyon sırasında kanamanın fazla olması, 4 adet cilt altı hematoma saptanması antikoagulan etkisinin daha fazla olduğu göstermiştir.

Örnekleme sırasında bemiparin grubunun cilt altı hematomunun olmaması, doku onarımının diğer gruplara kıyasla daha iyi olmasının, mikroskopik olarak ödem ve intimal hiperplazinin daha az olması, lümen çap ve alanında belirgin küçülmeye sebep olmaması, tunika media kalınlığının ve dolaylı olarak düz kas hücre sayısının az olması antitrombotik ve anjiogenez inhibisyonu etkinliğinin daha fazla olduğunu göstermiştir.



6. SONUÇLAR

Anastomoz sonrasında tüm gruplar kendi grubu karşı karotid arterlerle karşılaştırıldığında lümen çapı ve lümen alanında azalma gözlenmiş ancak azalmanın en az bemiparin grubunda olduğu saptanmıştır. Bemiparin grubunda diğer gruplara oranla tunika media kalınlığında artış miktarının en az olduğu görülmüştür.

Ödem ve inflamasyonun dabigatran grubunda en fazla olduğu saptandı. En az intimal hiperplaziye sebep olan grubun bemiparin grubu olduğu gözlemlendi.

Bütün bu sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde bemiparin grubunun anastomoz sonrası etkilerinin daha ileri deneysel çalışmalarla incelendikten sonra restenoz önleyici tedavi protokollerinde değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Demirci İ, Delibaşı T, Kayahan İK, et al. Akut iskemik serebrovasküler olayda reperfüzyon hasarı engellenebilir mi? Moleküler mekanizmalara yönelik yeni gelişmeler. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2004;2(3):53-56.
2. Thiagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. Life Sciences. 2004;969-985.
3. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. Clin NeurolNeurosurg. 2009;111(6):483-495.
4. Kavaklı A, Cet A, Parlakpınar H, et al. Ratlarda beyin iskemi reperfüzyon hasarı sonucu oluşan morfolojik değişikliklere melatonin ve pinealektominin etkisi. Fırat Üniv Sağlık Bil Derg. 2007;21(2):63-66.
5. Pauleto P, Sartore S, Pessina AC. Smooth muscle proliferation and differentiation in neointima formation and vascular restenosis. Clin Sci. 1994;(87):467-479.
6. Gartner LP, Hiatt JL. Circulatory system. Color Textbook of Histology, second edition: pp.251-270. 2001.
7. Clowes A. Pathologic intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction. Vascular Surgery. 1995:285-93.
8. Donohoe S. Myointimal thickening in experimental vein grafts is dependent on wall tension. J Vasc Surg. 1992;15(1):176-186.

9. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36:386-399.
10. Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Feb;69(2):216-225.
11. O'Brien CJ, Wilson EA, Velkou D, et al. Experimental microvascular polytetrafluoroethylene grafts: 6-month patency. *Plast Reconstr Surg.* 1985 Nov;76(5):748-753.
12. Yasargil G. Anastomosis between the superficial temporal artery and a branch of the middle cerebral artery. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1969;105-115.
13. Donaghy RMP, Yasargil MG. Microvascular surgery: Report of the first micro-angeional conference. 1966 October 6-7; 1st ed. St. Louis, MO: CV Mosby; 1967.
14. Baudet J, Guimberteau JC, Nascimento E. Successful clinical transfer of two free thoraco-dorsal axillary flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1976 Dec;58(6):680-688.
15. Chang DS. Radial artery fascial flap. Presented at: Annual meeting of the American society of plastic reconstructive surgery. (October; Honolulu, HI). 1982.
16. Dos Santos LF. The vascular anatomy and dissection of the free scapular flap. *Plast Reconstr Surg.* 1984 Apr;73(4.):599-604.
17. Harii K, Ohmori K, Torii S. Free gracilis muscle transplantation with microneurovascular anastomoses for the treatment of facial paralysis: A preliminary report. *Plast Reconstr Surg.* 1976 Feb;57(2):133-143.

18. Taylor GI, Miller GD, Ham FJ. The free vascularized bone graft: A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1975 May;55(5):533-544.
19. Aydın İH. A new technique for a better exposure of the posterior wall of the end-to-side microvascular anastomosis technical note. *Zentralbl Neurochir.* 1988;49(4):324-325.
20. Santoni-Rugiu P, Sykes PJ. A history of plastic surgery, Berlin, Springer, 2007.
21. Lauritzen C. A new and easier way to anastomose microvessels. An experimental study in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1978;124-291.
22. Junqueira LC, Carneiro J. *Temel Histoloji*, pp: 215-233. Nobel Tıp Kitapevleri, 2006.
23. Paker Ş. Dolaşım sistemi, *Histoloji*. pp.516-525. Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi 1990.
24. Ross MH. *Circulatory system, Histology A text and atlas*. Third edition. Williams & Wilkins Maryland. 1995;302-314.
25. Cones ML. *Connective tissue and stains. Theory and practice of histological techniques*. Fifth edition. Churchill Livingstone Toronto. 002:125-163.
26. Verrier E, Morgan E. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Thorac Surg.* 1998;66:17-19.
27. Torun E, Bayram F. Endokrin bir organ olarak endotel ve endotelinin hipertansiyondaki rolü. *Erciyes Medikal Journal.* 2004;26(3):126-131.

28. Shirk RA, Church FC, Wagner WD. Arterial smooth muscle cell heparan sulfate proteoglycans accelerate thrombin inhibition by heparin cofactor II. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 1995;16(9):1138-1146.
29. Zoghi M, Nalbantgil I. Hipertansiyon ve endotel fonksiyon bozukluğu. *Ana Kardiyol Derg.* 2002;2:142-147.
30. Zubilewicz T, Wronski J, Bourriez A, et al. Injury in vascular surgery-the intimal hyperplastic response. *Med Sci Monit.* 2001;7(2):316-323.
31. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins temel patoloji. In: Çevikbaş U, editor. 8th ed. Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
32. Takiguchi Y, Nagano M, Ikeda Y, et al. Early administration of YT- 146, an adenosine A2 receptor agonist, inhibits neointimal thickening after rat femoral artery endothelium injury. *Eur J Pharm.* 1995;205-207.
33. Gadeau AP, Dandre F, Belloc I, et al. Extracellular adenosine induces apoptosis of human arterial smooth muscle cells via A2b-purinoceptor. *Circ Res.* 2000;86:76-85.
34. Takahashi A, Taniguchi T, Ishikawa Y, et al. Tranilast inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia by induction of p21 waf1/cip1/sdi 1 and p53. *Circ Res.* 1999;84:543-550.
35. Fogelstrand P, Risberg B, Mattsson E. External collar inhibits balloon-induced intimal hyperplasia in rabbits. *J Vase Res.* 2002;39:361-367.
36. Motwani J, Topol E. Aortocoronary saphenous vein graft disease. *Circulation.* 1998;97:916-931.
37. Nikkari ST, Jarvelainem HT, Wight TN. Smooth muscle cell expression of extracellular matrix genes after arterial injury. *Am J Pathol.* 1994;144:1348-1356.

38. Lidman D, Daniel RK. The normal healing of microvascular anastomosis. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981;15:103. .
39. Esclamado RM, Carroll WR. The pathogenesis of vascular thrombosis and its impact in microvascular surgery. *Head Neck*. 1999 Jul;21(4):355-362. .
40. Zou Y, Dietrich H, Hu V, et al. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1998;153:1301-1310.
41. Bunn F, Aster JC. In: Soysal T, Sakacı S. Kan hastalıklarının patofizyolojisi. pp. 141-157. Lange Tıp Kitapları, 2013.
42. Guyton AC, Hall JE. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji. In: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, editors. 11th ed. pp. 457-468. Nobel Tıp Kitabevleri, 2006.
43. Kong Y, Chen H. Direct thrombin inhibitors: patients 2002-2012 (review). *Molecular Medicine Reports*. 2014;9:1506-1514.
44. Ciccone MM, Cortese F, Corbo F, et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascular Pharmacology*. 2014;32-37.
45. Martí'nez-Gonzalez J, Vila L, Rodrí'guez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Jul;6(6):793-802.
46. Martí'nez M, Vaya A, Lo'pez-Camacho C, et al. High and low molecular weight heparins do not modify red blood cell aggregability in vitro. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000;23(1):67-70.
47. Planès A. Review of bemiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin. Pharmacother*. 2003;4(9):1551-1561.

48. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, et al. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment Group. *Thromb Haemost.* 2000 Apr;83(4):523-529.
49. Perez-Ruiz A, Montes R, Carrasco P, et al. Effects of a low molecular weight heparin, bemiparin, and unfractionated heparin on hemostatic properties of endothelium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002 Jan;8(1):65-71.
50. Sánchez-Ferrer CF. Bemiparin: pharmacological profile. *Drugs.* 2010;70:19–23.
51. Dogan OT, Polat ZA, Karahan O, et al. Antiangiogenic activities of bemiparin sodium, enoxaparin sodium, nadroparin calcium and tinzaparin sodium. *Thrombosis Research.* 2011;128:29–32.
52. García-de-la-Asunción J, de Toro P, Planelles V, et al. Bemiparin improves the total antioxidant status in plasma. *Eur J Pharmacol.* Jan 14 2009;602(2–3):380–382.
53. Rullán M, Cerdà L, Frontera G, et al. Triple-blind clinical trial with placebo control to evaluate the efficacy of a heparin of low molecular weight (bemiparin) for treating slow-responding ulcers in diabetic foot in primary care. *Aten Primaria.* 2003;31:539–544.
54. Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S.A. Hibor(bemiparin sodium) 10.000 IU: Summary of Product Characteristics. 2007.
55. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran eteksilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(Suppl.1):9-16.

56. Dincq AS, Lessire S, Douxfils J, et al. Management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the perioperative setting. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. Volume 2014, Article ID 385014, 16 pages.
57. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran eteksilate a new oral thrombin inhibitor. American Heart Association. 2011;123:1436-1450.
58. King AE, Szarlej DK, Rincon F. Dabigatran-associated intracranial hemorrhage: Literature review and institutional experience. The Neurohospitalist. 2015;Vol.5(4):234-244.
59. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran eteksilate. Clin Pharmacokinet. 2008;47(5):285-295.
60. Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(10):1885-1889.
61. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151.
62. Camm AJ, Lip GYH, Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012;33:2719-47.
63. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clin Pharmacokinet. 2009;48(1):1-22.
64. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran eteksilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010;10(6):1116-1127.

65. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, et al. Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Can J Cardiol*. 2013;29:34-44.
66. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-651.
67. Eikelboom JW, Weitz JI. New oral anticoagulants for thromboprophylaxis in patients having hip or knee arthroplasty. *BMJ*. 2011;342:224-227.
68. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase single-center study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost*. 2013;109:596-605.
69. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single center study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:259-268.
70. Van Ryn J, Sieger P, Kink-Eiband M, et al. Adsorption of dabigatran etexilate in water or dabigatran pooled human plasma by activated charcoal in vitro. *Blood*. 2009;114:1065.
71. DeFelipe-Mimbrera A, Cánovas AA, Guillán M, et al. Dabigatran in secondary stroke prevention: clinical experience with 106 patients. 2014; Article ID 567026, 6 pages.
72. Lessire S, Dincq AS, Douxflis J, et al. Preventive strategies against bleeding due to nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. Volume 2014, Article ID 616405, 14 pages.
73. Egemen N, Deda H, Başkaya MK, et al. Saphenous vein bypass graft for cerebral revascularization. *Turk Norosirurji Dergisi*. 1992;3:219-223.

74. Bıkmaz K, Coşar M, Başocak K, et al. The use of multiple burr-hole operation for cerebral revascularization in a seven-year-old child with moyamoya disease. *Turk Norosirurji Dergisi*. 2004;14(1):59.
75. Newell DW. Superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass. *Skull Base*. 2005 May;15(2):133–141.
76. Ishh I, Koike T, Takeuchi S, et al. Anastomosis of the superficial temporal artery to distal anterior cerebral artery with interposed cephalic vein graft. Case report. *J Neurosurg*. 1983;58:425-429.
77. Yilmaz T, Li Y, Baskaya MK. The neurosurgical atlas, Cerebrovascular surgery, High flow EC-IC bypass. <http://dx.doi.org/10.18791/nsatlas.v3cho5.3>.
78. Helal AE, Cikla U, Baskaya MK. The neurosurgical atlas, Cerebrovascular surgery, STA to MCA Bypass. <http://dx.doi.org/10.18791/nsatlas.v3.ch05.2>.
79. Arias EJ, Derdeyn CP, Dacey RG, et al. Advances and surgical considerations in the treatment of moyamoya disease. *Neurosurgery*. 2014.
80. Li Y, Cikla U, Yilmaz T, et al. Surgical treatment of adult moyamoya disease with combined STA-MCA bypass and EDAS: Demonstration of technique in video presentation. *Turk Neurosurg*. 2015;25(1):126-131. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.12829-14.
81. Bick RL, Frenkel EP, Walenga J, et al. Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: basic mechanism of actions, pharmacology, and clinical use. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(1):1-51.
82. Taylor A, Fletcher JP, Ao PY. Inhibition of fibro-intimal hyperplasia in a polytetrafluoroethylene vascular graft with standard heparin and LMWH, *J Surg*. 1996;764-767.

83. Gurbuz H, Kocabey Y, Sarıkaya A, et al. Mikrocerrahi teknikle yapılan damar tamirlerinde düşük molekül ağırlıklı heparinin (enoksaparinin) etkisi. Acta Ortop Traumatol Turc. 1998;32:329-333.

84. Yousef MA., Diogini P. Experimental thromboprophylaxis with LMWH after microsurgical revascularization. J Hand Microsurg. 2015;Dec;7(2):256-60.

