

Düşük molekül ağırlıklı heparinin mikrovasküler anastomozlarda tromboz önleyici etkisi (Deneysel çalışma)

Oğuz Özdemir⁽¹⁾, Erhan Coşkunol⁽¹⁾, Zeki Özcan⁽²⁾, Gülçin Başdemir⁽³⁾

Mikrovasküler anastomoz sonrası Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin'in çanlarda femoral arter anastomozu yapılip deneysel olarak araştırılmıştır. Yirmisekiz sıçanın femoral arteri ke-silerek mikrocerrahi teknikle uç uca anastomoz yapılmıştır. Sıçanlar iki gruba ayrılarak, 1. gruba anastomoz-dan sonra 7 gün süreyle 0.0004 ml/100 gr/gün (0,1 axa U/gr/gün) düz D.M.A.H. subkutan olarak uygulandı. 2. gruba ise herhangi bir antitrombotik celendi. D.M.A.H uygulanan ve uygulanmayan bütün sıçanlarda mikrovasküler anastomoz bölgesinde trom-büs oluşmadığı ve arteriel akımın normal olduğu gözlemlendi. Endotel hasarı meydana gelmemiş ve tekniğe uy-gun olarak yapılan mikro arteriyel anastomozlarda, her zaman D.M.A.H. kullanmaya gerek olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Tromboz, düşük molekül ağırlıklı heparin

Preventive effect of low molecular weight heparin on thrombosis formation in microvascular anastomosis

Antithrombotic effect of the low molecular weight heparin investigated with femoral arteries of the rats. Femoral arteries to end with microsurgical technique. Rats were divided into two groups and 0,0004 ml/100 gr/daily (0.1 axa U/gr/daily) L.M.W.H. was given to the first group for 7 days and in the second group nothing was given. at the 15 th day all the anastomosis were examined clinically and pathologically. In the first group which had gi-ven L.M.W.H. and in the second group, there was no thrombosis formation result, we concluded that it is not necessary to give L.M.W.H. after microvascular anastomosis, when there is no endotelial damage and which have repaired with a good microsurgical technique.

Keywords: Thrombosis, low molecular weight heparin

Mikrovasküler anastomozlar, mikroskop, mikro-cerrahi teknik ve aletlerin gelişimine paralel olarak birçok cerrahi klinikte yaygın olarak yapılmaktadır. bunların başında da el cerrahisi ve rekonstrüktif cer-rahi gelmektedir (3,6). Major ve minör amputasyonlar sonrası yapılan replantasyon, revaskülarizasyon ve rekonstrüktif olarak uygulanan serbest flap ve kemik transferlerinde, mikrocerrahi teknikle yapılan mikro-vasküler arteriyel ve venöz anastomozlar önemli yer tutmaktadır (6,10). Bu ameliyatlardan sonra karşılaşılan en önemli sorunlardan biri de anastomoz bölge-sinde meydana gelen endotel hasarına bağlı tromboz oluşmasıdır. Bunu önlemek amacıyla hastalara başta heparin olmak üzere, günde 500 cc yüksek molekül ağırlıklı solüsyonlar (Dekstran 40,70), günde 200-300 mg asetilsalisilik asit verilmesi önerilmektedir (2,10). Kanama ve pıhtılaşma zamanındaki değişiklikler hastalar açısından önemli riskler taşımaktadır (9). Ayrıca hematom, allerjik reaksiyonlar ve trombo-sitopeni de önemli sorunları oluşturmaktadır. Son yıl-larda özellikle yaşlı hastalarda operasyon öncesi ve sonrası tromboemboli riskini önlemek için D.M.A.H. uygulanmaktadır (9,13). Biz bu çalışmada D.M.A.H.'in mikrocerrahi uygulamalarda tromboz önleyici etkisini sıçanlar üzerinde araştırmayı amaçladık.

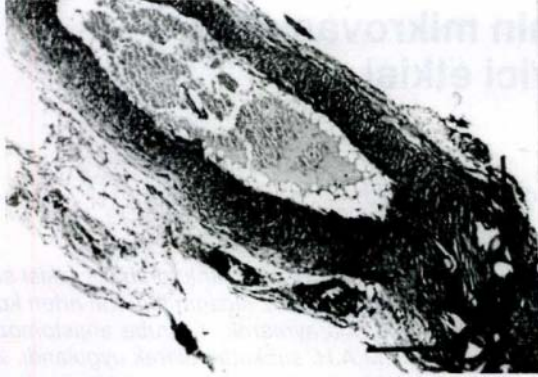
Gereç ve yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Trav-matoloji Anabilim Dalı deneysel laboratuvarında ağır-lıkları 140-160 gr. arasında değişen 28 sıçan seçildi. Sıçanlar 14'erli iki gruba ayrıldı. Sıçanların tümünün ketalar anestezisi altında, sol inguinal bölgeleri açıla-rak femoral arterleri ortaya kondu (3,10). Anastomoz sahası olarak ligamentum inguinale ve süperfisyal sirkumfleks iliak arter arası bölge seçildi. Femoral ar-terlarni çapları 0,4-0,6 mm arasında değişmekteydi. Femoral arterler düzgün bir şekilde transvers olarak kesilip, ameliyat mikroskobu ve mikrocerrahi aletler kullanılarak uç uca anastomoz yapıldı. Dikiş materye-li olarak reaksiyonel etkisi en az olan 10/0 monofla-man naylon kullanıldı. Tüm damarlara triangüler for-masyonda 6'şar adet sütür kondu (3,6). Birinci grup-taki sıçanlara 7 gün süreyle subkutan 0,0004 ml/100 gr/gün (1,1 axa U/gr/gün) düzunda D.M.A.H. uygu-landı. Diğer gruba hiç bir antitrombotik ajan verilmedi. Dozaj uygulaması ve anastomoz bölgesinde tromboz oluşmasına etkili ve risksiz doz konusunda kaynak bulunamadığından, uygulama dozu ameliyat sonrası tromboembolizm risk faktörlerine sahip hastalara uy-gulanan emniyetli doz hesabı yapılarak sıçanların or-

(1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

(2) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

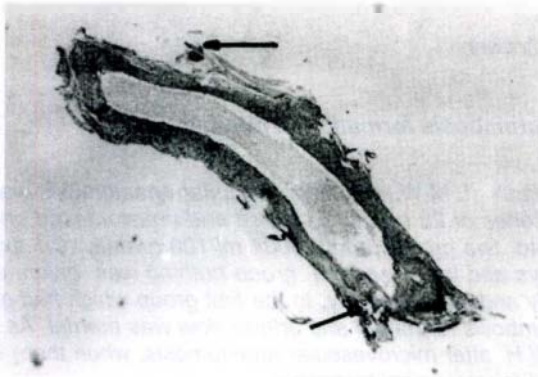
(3) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.



Şekil 1: D. M. A. H. uygulanan ratlardan birinde femoral arter anastomoz bölgesinden geçen kesit. Pasajın açık olduğu ve uygulanan sütürleri ok ile işaretli olarak görülmektedir (HE X 10)



Şekil 3: D. M. A. H. uygulanan ratlardan birinde anastomoz bölgesinde endotel dekolmanı (ok ile işaretli) ve pasajın açık olduğu gözlenmektedir (HE. X10)



Şekil 2: D. M. A. H.uygulanmayan ratlardan birinde femoral arter anastomoz bölgesinden geçen kesit. Pasajın açık olduğu ve uygulanan sütürler ok işaretli olarak görülmektedir (HE. X4)

anastomoz bölgeleri 15. gün tekrar açılarak mikroskop altında pasajın açıklığı "Patency" testi yapılarak araştırıldı (3,10). Anastomoz bölgeleri 0,5 mm proksimal ve distalden keksilerek %4 formalin içinde tesbit edildi. Bloklama aşamasında diseksiyon mikroskobu kullanıldı ve parafin bloklardan hazırlanan 4 mikron kalınlıkta kesitler Hematoksin eosin ve von Giesson boyaları ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

Sonuç

D.M.A.H. uygulanan 1. gruptaki ratların hiç birinde klinik ve histolojik olarak tromboza rastalanmadı (Şekil 1). D.M.A.H. uygulanmayan 2. gruptaki ratların da hepsinde anastomoz bölgesinde klinik olarak femoral arterde akım olduğu gözlemlendi. Patolojik kesitlerde de damar içi tromboz teşekkülü izlenmedi (Şekil 2). Ancak D.M.A.H. uygulanan ratlardan birinde cerrahi olarak oluşturulmuş bir intimal dekolman alanı izlendi. Bu lezyonun olduğu bölgede de hiç bir trombus oluşumu görülmedi (Şekil 3).

Tartışma

Mikrocerrahi teknikle yapılan anastomozlarda her

zaman anastomozda tıkanma riski vardır. Değişik amaçlı anastomozlardan sonra %10-20 arasında arteriyel veya venöz tıkanıklığa bağlı nekroz riski mevcuttur (6,10). Tark ve arkadaşları 261 vakalılık serilerinde %18 oranında, Chen ve arkadaşları 3735 vakalılık serilerinde ise %21.2 oranında, Blongren ve arkadaşları 21 vakalılık serilerinde %21 oranında damar tıkanıklığına bağlı nekroz belirtmişlerdir (1,13). Gerek travma esnasındaki yaralanma, gerekse anastomoz sırasında meydana gelen endotel hasarı damar tıkanmasının başlıca sebebidir (5,12). Arteriyel ve venöz sistemdeki tromboz oluşumu, trombosit agresyonuna ve koagülasyon sistemini aktivasyonuna bağlıdır. Trombositlerin ve fibrinin bu konudaki etkileri farklıdır. Trombositler arteriyel trombozdan sorumlu iken venöz trombozlar başlıca fibrinden oluşur (8,11). Hasarlı bölgeye trombosit agregasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan tromboz damarda tıkanıklığa sebep olmaktadır (5,12). Bunu önlemek amacıyla kullanılan başta heparin olmak üzere antitrombotik ajanlar, ameliyat bölgesinden ve/veya sistemik kontrol edilen yine kanamalara, allerjik reaksiyonlara, subkutanöz nekroza ve tromsitopeniye neden olarak, hasta ve hekim açısından önemli problemler oluşturmaktadır (9). Yapılan çalışmalar bu tür yan etkilerin D.M.A.H. kullanımında ortaya çıkmadığını göstermektedir (4, 5, 9, 12). Sonuçlar endotel hasarına bağlı trombosit agregasyonu ve tromboz oluşumunu engellemede D.M.A.H.'in heparine göre daha etkili olduğu ve risk taşımadığı yönündedir (4, 9). Çalışma grupları arasında cerrahi teknik farklılıklarını en aza indirmek amacıyla, anastomozların aynı cerrahi tarafından aynı anastomoz tekniği ve materyeli ile yapılması önerilmektedir. Böylece ortaya çıkacak farklılığın D.M.A.H. uygulamasına bağlı olduğu öne sürülebilir (2). bizim de replantasyon sonrası damarda tromboz riskinin azaltılması ve heparine göre risk faktörlerinin en aza indirmesi yönünden, D.M.A.H.'in alternatif hiçbirisinde D.M.A.H uygulamasına bağlı komplikasyon görülmedi. Ameliyat bölgesinde hematoma, allerjik reaksiyon ve ratlarda mortalite görülmemesi nedeniyle verilen dozun emniyetli bir doz olduğu anastomoz bölgelerinde hiç bir tıkanıklık izlenmemiş, histopatolojik incelemelerde herhangi bir trombosit agresyonu görülmemiştir. Bu nedenle D.M.A.H.'in tromboembolik olayların profilaktik tedavisindeki yararlılığını karşılaştırıl-

ların profilaktik tedavisindeki yararlılığını karşılaştırılmalı olarak değerlendirmek mümkün olmamıştır. Hiçbir profilaktik ajan kullanılmayan ratlarda da herhangi bir tromboembolik olayın olmayışı, uygulanan özenli ve titiz cerrahi tekniğe ve anastomozda konulan sütürlerin minimal endotel hasarı yapmasına bağlanmıştır. Bu çalışmanın sonunda uygun koşullarda selektif olarak yapılabilen, mikrocerrahi teknik kullanılan mikrovasküler anastomozlarda endotel hasarını minime indirebileceği ve tromboembolik olayların önlenilebileceği öne sürülebilir. Ne yazık ki bu tür cerrahi girişimlerin çoğunluğu acil durumlarda seçici olamadığımız koşullarda gerçekleşmekte, dolayısıyla günlük pratikte deneysel çalışmalarda olduğu gibi cerrahi teknikte mükemmellik yakalanmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın bir ön çalışma olarak kabul edilmesi ve bazı cerrahi veya medikal komplikasyonlara sahip kılınan bir seri sıçanda tekrarlanması gerektiğini düşünüyoruz. Ancak bu koşullarda profilaktik ilaçların etkinliklerini değerlendirmek mümkün olacaktır. Nitekim D.M.AH. uygulanan sıçanlardan birinde endotel dekolmanı olmasına rağmen pasajın tamane açık oluşu, histolojik olarak hiçbir trombo embolik bulgunun olmayışı D.M.A H'in önemli derecedeki endotel hasarın rağmen bir trombo embolik olayı önlediğini düşündürmektedir. Ancak bir tek örneğe dayanarak genelleme yapmak olanaksızdır. Bu bulgu, yalnızca bir seri deney yapmak konusunda bizi yüreklendirir.

Kaynaklar

1. Cobbett JR: Small vessel anastomosis. A Comparison of suture techniques. br J Plast Surg 22:16, 1967
2. Kaji T, Yamamoto, C, Sakamoto M: Low molecular weight hepa-

- rin enhances prostacyclin production by cultured human endothelial cells. Chem Pharm bull39 (12):3368, 1991.
3. Uribaniak JR, Soucacos PN, Adelar RS, et al: Microsurgical techniques in small artery anastomoses. Orth Clin North Am 8/2: 249, 1977
4. Hirsh J, Levin MN: Low Molecular Weight Heparin. Blood, 79, 1: 1992.
5. Blomgren, I, Blomqvist G, Ejeskar A, et al: Hand function after replantation or revascularization of upper extremity injuries. Scand Plast Reconstr Surg 22: 93, 1988.
6. Kleinert HE, Kastan HL, Romero LJ: Small blood vessel anastomosis for salvage of severely injured upperextremity. J Bone Joint Surg 45A: 788, 1963
7. Samana CM, Mouren S, Bridel MP, et al: Peri-and Postoperative use flow molecular weight heparin in peripheral vascular surgery. Ann Fr Anesth Reanim 9 (2): 102,1990.
8. Zhongwei C, Hanliang Y: Current procedures in China on replantation of severed limbs and digitis. Clin Orth Related Res 215: 15, 1987
9. Derman GH, Schenck PR: Microsurgical technique-fundamentals of the microsurgical laboratry. Orth Clin North Am 8/2 : 229,1977
10. Spanganagel U, Kujath P: Low molecular weight heparin for the prevention of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster Cast. Seminars in Trombosis and Hemostasis, 19,1: 131, 1983.
11. Verstraete M, Boogaerts MA: Haematological disorders. in Speight TM(Ed.) Avery's durg treatment, 3 rd ed pp: 958. Adis Pres Ltd, Aucklan, 1987.
12. Vilson NV, Salisbury JR, Kakkar VV: Effect of low molecular weight heparin on intimal hyperplasia. Br J Surg 78 (11): 1381, 1991.
13. Kwan CT, Yang WK, Yuong HL, et al:Replantation and revascularization of hands : Clinical anaysis and functional results of 261 cases. J Hand Surg, 14 A, 1: 17, 1989.

Yazışma adresi:

*Yard. Doç. Dr. Oğuz Özdemir
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim
Bornova, İzmir, Türkiye*