

Akut Atardamar Tıkanıklıklarında Lokal Trombolitik Tedavi

Dr. Atilla SARAÇ¹, Dr. Hüseyin AKAN¹, Dr. M. Kemal DEMİRAĞ¹,
Dr. Hasan Tahsin KEÇELİGİL¹, Dr. Muzaffer BAHÇIVAN¹,
Dr. Feriştat KOLBAKIR¹

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi¹ ve Radyoloji²
Anabilim Dalları, SAMSUN*

- ✓ Akut atardamar tıkanıklığına bağlı olarak gelişen ekstremitte kansızlanımı (iskemi), bazen ekstremitte, nadiren de hastanın kaybı ile neticelenebilen ciddi bir durumdur. Tedavide, cerrahi embolektomi yöntemi ilk tercih olmasına rağmen özellikle kronik zeminde ortaya çıkan akut tıkanmalarda (oklüzyon) başarısız kalabilmektedir. Bu çalışmada, lokal trombolitik ajanların akut arteriyel oklüzyonlarda bir tedavi yöntemi olarak etkinliğinin tespiti amaçlanmıştır.

Ekim 1999-Kasım 2001 tarihleri arasında ekstremelerde ağrı, soğukluk, siyanoz ve fonksiyon kaybı şikayetleriyle, Kalp ve Damar Cerrahisi veya Acil polikliniğine başvuran 22 hastaya, ercombinant tissue plasminogen activator' (rt-PA) ile atardamar-ıçi (intra-arteriyel) lokal trombolitik tedavi uygulandı. Hastalardan 15'i (%68) erkek, 7'si (%31) kadındı. Yaş aralığı 38-75 olup ortalama 62.24 idi. Semptomların başlaması ile hastaneye başvuru arasında geçen süre, en az 4 saat, en çok 8 gün olup ortalama 48 saattir.

7 hastada (%31) trombotik, 15 hastada (%68) embolik tıkanıklık mevcuttu. Trombolitik tedavi, embolik oklüzyon gelişen hastaların 12'sinde (% 75), trombotik oklüzyon gelişen hastaların ise 4'ünde (%57) başarılı oldu. Tüm grupta başarı 16 hasta ile % 72.72 olarak bulundu. Başarı sağlanan grupta ortalama kansızlanım zamanı 4 saat-6 gün arası olup ortalama 36 saattir. Başarısızlık görülen 6 (%27) hastaya cerrahi embolektomi yapıldı. Bu hastaların başvuru zamanı 24 saat ile 8 gün arasında değişmekte olup ortalama 52 saat idi. Bu hastalardan 3'ü (%13), altta yatan kalp yetmezliğine bağlı olarak ölürken, 4'üne (%18) amputasyon uygulandı. 2 hastada ise embolektomi girişimi başarılı sonuç verdi.

Hastaların, hastanedeki yatış sürelerini kısaltması ve amputasyon uygulanma oranını düşürmesi nedeniyle, intra-arteriyel lokal trombolitik tedavi, özellikle genel anestezi alması riskli bulunan hastalarda tercih edilebilir bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Akut arteriyel tıkanıklık, lokal trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi

✓ Local Thrombolytic Treatment In Acute Arterial Occlusions

Developing ischemia in relation to acute arterial obstruction in extremities is a notable condition that causes loss of extremities at some times and the patients rarely. Although surgical embolectomy is the first choice in treatment, it may be unsuccessful specially when a chronic back ground exists. Revealing the effectivity of local thrombolytic therapy in compare and as an alternative to surgical treatment of acute arterial occlusion is the goal of this study.

During October 1999 till November 2001 from patients that come to Cardiovascular Surgery Clinic or Emergency Polyclinic of our hospital with complaining of pain, coldness, cyanosis and disfunction in extremities. 15 men and 7 women, totally 22 cases underwent to the local thrombolytic therapy with rt-PA. The patients' age were between 38-75 averagely 62. Arrival to the hospital of the patients is not earlier than 4 hours and not later than 8 days averagely 48 hours after arterial occlusion.

Thrombotic occlusion in 7 patients and embolic occlusion in 15 patients were spotted. Thrombolytic treatment were successful in 12 of patients with embolic occlusion and 4 of patients with thrombotic occlusion, totally in 72.72% of patients. Ischemic period was between 4

hours till 6 days averagly 36 hours in curred group. Surgical embolectomy was applied in 6 patients that thrombolytic agents were not successful. They would come to the hospital for treatment between 24 hours till 8 days averagly 52 hours after oclusion. 3 of them died in the back ground of heart failure and amputation performed in 4 of them.

Because of less hospitalization period and lower amputation rate with local thrombolytic therapy, specially in patient with high general anesthesia risks, is a preferable method.

Key words: Acute arterial occlusion, local thrombolytic therapy, surgical embolectomy

GİRİŞ

Ekstremitelerdeki atardamarların veya yangeçit (baypas) greftlerinin ani tıkanıklığı sonucu gelişen akut ekstremitte iskemisi gerek morbidite, gerekse de mortalitesi ile önemli bir sorundur. Ekstremitelerdeki akut arteriyel tıkanıklıklar, genellikle atardamar dizgesinde önceden var olan aterosklerotik plaklar üzerinde trombüslerin ya da ansızın ve sıklıkla sol kalpten kaynaklanan embolilerin oturması sonucu ortaya çıkmaktadır⁽¹⁾. Akut veya kronik zeminde gelişen çevrel atardamar tıkanmalarında cerrahi embolektomi girişimi genellikle ilk tercih olmasına rağmen, özellikle kronik zeminli oklüzyonlarda bu işlem başarısız olabilmekte, yangeçit uygulamaları ise her zaman mümkün olamamaktadır^(2,3). Trombolitik ajanların, kronik zeminde gelişen akut çevrel atardamar tıkanıklıklarında kullanımı, son yıllarda tercih edilebilecek alternatif bir tedavi yöntemi olmasına karşın, başlangıç tedavisi olması açısından tartışmalıdır. Bu çalışmada, akut arter tıkanması gelişen 22 hastaya, atardamar-ıçi lokal trombolitik tedavi (İATT) uygulanmış, hastalardaki revaskülarizasyon süresi ve derecesi ile amputasyon ve mortalite oranları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1999-Kasım 2001 tarihleri arasında ekstremitelerde ağrı, soğukluk, siyanoz ve fonksiyon kaybı şikayetleriyle hastanemizin Kalp ve Damar Cerrahisi veya Acil polikliniğine başvuran hastalardan 22'sine atardamar-ıçi lokal trombolitik tedavi uygulandı. Hastalardan 15'i (%68) erkek, 7'si (%31) kadındı. Yaş aralığı 38-75 olup ortalama 62.24 idi. Hastaların, belirtilerin başlangıcından itibaren hastaneye başvurularına dek geçen süre, en

erken 4 saat en geç 8 gün olup, ortalama 48 saat kadardı. Atardamar tıkanması, 5 hastada üst ekstremitede, 17 hastada ise alt ekstremitede idi. Yerleşimlerine göre; iliofemoral arter 12 olguda, popliteal arter 3 olguda, tibial arterler 2 olguda, brakial arter 5 olguda tıkalıydı (Tablo). Oklüzyon nedenleri, hastaların elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), anjiyografi ve klinik öykülerinden tayin edildi. Hastaların 15'inin EKG'sinde atrial fibrilasyon (AF) ritmi mevcuttu. 4 hastada ise konjestif kalp yetmezliği vardı.

Embolik tıkanma tanısı; sol kalp genişlemesiyle birlikte kalp atım dizemsizliği (aritmisi) olanlarda, geçmişte kardiyoversiyon uygulananlarda, myokard infarktüsü öyküsü bulunanlarda ve anjiyografide kollateral sirkülasyonun gelişmediği saptanan hastalarda konuldu. Trombotik oklüzyon tanısına ise, daha önceden kronik çevrel atardamar hastalığı öyküsü olanlarda ulaşıldı.

Bütün olgularda, trombolitik tedavi endikasyonu, kalp ve damar cerrahisi uzmanı ve radyoloji uzmanından oluşan bir ekip tarafından birlikte konuldu. Değerlendirmede kabul edilen ölçüt, kansızlanım belirtilerinin (semptom) hızlı başlangıcı ve 10 günden daha kısa süreli olmasıydı. Nörolojik defisit ve kompartman sendromu gelişenler çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalara, cerrahi olarak embolektomi girişimi uygulandı. EKO'da mural trombüs saptanan, serebrovasküler olay, aktif kanama eğilimi, yakın zaman önce geçirilmiş mide-barsak sistemi kanaması ve nöro-cerrahi girişim öyküsü bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bütün hastalardan ayrıntılı öykü alındı ve tam fizik muayene yapıldı. Temel kan ve idrar incelemeleri (Kan sayımı, genel kan biyokimyası, protrombin zamanı, parsiyel trom-

Tablo. Hastaların Genel Özellikleri ve Alınan Sonuçlar.

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tıkanmanın yeri	Eşlik eden sorunlar	Zaman	Yöntem	Sonuç
1	52	E	Sağ common femoral arter	12 saat	Rt-PA	İyi	
2	44	E	Sol eksternal iliak arter	–	4 saat	Rt-PA	İyi
3	55	K	Sağ popliteal arter	AF+Kalp yetmezliği	24 saat	Rt-PA	Eksitus
4	66	E	Sol brakial arter	AF	22 saat	Rt-PA	İyi
5	72	E	Sağ femoral arter	AF	45 saat	Rt-PA + Embolektomi	İyi
6	56	K	Sağ popliteal arter	–	22	Rt-PA+ Embolektomi	Amputasyon
7	62	E	Sağ popliteal arter	AF	36 saat	Rt-PA	İyi
8	48	K	Sol brakial arter	AF	12 saat	Rt-PA	İyi
9	57	E	Sağ süperfisial femoral arter	AF+Kalp yetmezliği	24 saat	Rt-PA+ Embolektomi	Eksitus
10	69	E	Sol common femoral arter	AF	18 saat	Rt-PA	İyi
11	72	E	Sol femoral arter	AF	52 saat	Rt-PA+ Embolektomi	İyi
12	63	E	Sol brakial arter	–	8 gün	Rt-PA+ Embolektomi	Amputasyon
13	38	K	Sol brakial arter	–	28 saat	Rt-PA	İyi
14	58	K	Sol common femoral arter	AF+Kalp yetmezliği	42 saat	Rt-PA	İyi
15	66	E	Sol posterior tibial arter	AF	18 saat	Rt-PA	İyi
16	75	E	Sağ süperfisiyal femoral arter	AF	38 saat	Rt-PA	İyi
17	56	K	Sol common femoral arter	AF+Kalp yetmezliği	20	Rt-PA+ Embolektomi	Amputasyon+Eksitus
18	52	E	Sağ posterior tibial arter	AF	12 saat	Rt-PA	İyi
19	44	E	Sol eksternal iliak arter	–	18 saat	Rt-PA	İyi
20	55	K	Sağ iliofemoral arter	AF+Kalp yetmezliği	24 saat	Rt-PA	Eksitus
21	58	E	Sağ common femoral arter	–	12	Rt-PA	İyi
22	63	E	Sol brakial arter	AF	10	Rt-PA	İyi

boplastin zamanı, tam idrar tetkiki) gerçekleştirildi. Telekardiyografi ve EKG çekildi.

Teknik

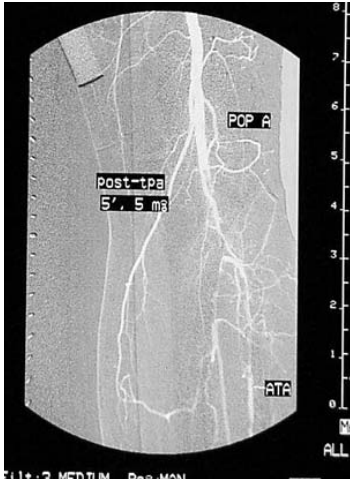
Hastalar, ilk önce, radyoloji ünitesinde periferik anjiyografi incelemesine alındı. Atardamar tıkanıklığı doğrulanmış hastalara atardamar-ıçi trombolitik tedavi uygulandı. Alt ekstremitelerde femoral arter yoluyla, üst ekstremitelerde ise brakial arter yoluyla rt-PA (Actilyse* flacon 50 mg, Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim am Rhein, Almanya) pulse spray kateter aracılığı ile trombüsün üzerine bolus olarak verildi. İlk 5 mg bolus doz verildikten sonra, periferik anjiyografi yinelenildi (Resim 1–3). Bu

aşamada pıhtı erimesi sağlanamamış hastalara tekrar 5mg rt-PA verildi. Bolus uygulamasında, toplam dozun 20 mg. 1 geçmesine izin verilmedi. Daha sonra 3 mg/saat dozundan olmak üzere 5 saat boyunca idame rt-PA tedavisi uygulandı. İATT infüzyonu boyunca, bütün hastalar yoğun bakım ünitesinde monitörize edilerek izlendiler. Hastalar, nabız dakika sayısı, arter basıncı, nörolojik değişiklikler, distal tromboembolizm belirtileri, arteriyel kateter sahasından kanama açısından takip edildiler.

Başlangıç sonuçları olarak, hastalar 'iyi', 'orta' ve 'kötü' olarak değerlendirildi. Semptomları tamamen kaybolup trombüste tam



Resim 1. Sol popliteal arter tıkanıklığı.



Resim 2. Trombolitik tedavi sonrası kısmi açılma.



Resim 1. Trombolitik tedavi sonrası tam açılma.

(komplet) erime (lisis) gösterenler 'iyi', semptomları kaybolanlar ancak kısmi erime gösterenler 'orta' olarak değerlendirildi. Bu iki grupta elde edilen sonuç başarılı olarak kabul edildi. Trombolitik tedavi sonrası amputasyon gereken ya da ölen hastalar 'kötü' sonuç olarak değerlendirildi. Taburcu edilen hastalara anti-koagulan tedavi başlandı.

BULGULAR

Yedi hastada trombotik, onbeş hastada embolik tıkanma mevcuttu. Trombolitik tedavi, embolik tıkanma gelişen hastaların 12'sinde (%80), trombotik tıkanma gelişen hastaların ise 4'ünde (%57) başarılı oldu. Tüm grupta başarı 16 hasta ile %72,72 idi. Başarı sağlanan grupta ortalama iskemi zamanı 4 saat-6 gün arası olup ortalama 36 saattir. Başarısızlık görülen 6 hastaya cerrahi embolektomi yapıldı. Bu hastaların başvuru zamanı 24 saat-8 gün arası olup ortalama 52 saattir. Bunlardan 3'üne (%13,63) amputasyon uygulandı. İki hastada ise embolektomi girişimi başarılı oldu. Hastalardan 4'ü (%18,18) altta yatan kalp yetmezliğine bağlı olarak kaybedildi (Tablo).

Komplikasyonlar

Trombolitik tedavi sonrası ilk 10 günde, 3 hastada reperfüzyon sonrası kompartman sendromu, 3 hastada kateter giriş yerinde subcutan hematoma gelişti. Kompartman sendromu nedeni olarak oklüde olan nativ arterlerin trombolitik tedavi sonrası rekanalize olması sonucu alt ekstremité intramüsküler basıncın artışı düşünüldü. Bu sendrom gelişenlerde fasiyotomi yapılarak hastanın durumu düzeltildi. Son 5 yıllık embolektomi çalışmamızda benzer hasta gruplarında amputasyon oranı %16,5, mortalite oranı %10,1'dir.

TARTIŞMA

İntra-arteryel trombolitik tedavi 1974 yılından beri alt ve üst ekstremité arteryel tıkanıklıklarının tedavisinde kullanılmaktadır⁽⁴⁾. Bir çok çalışmada akut arter tıkanıklıklarının trombolitik tedavi ile açılması değerlendirilmiştir^(5,6). Streptokinaz, ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü gibi trombolitik ajanla-

rın kullanımı ile başlangıçta trombüs lizisinin %100 gibi oranlara ulaşabildiği bildirilmiştir^(4,7-9). Ancak uzun vadeli takiplerde yapılan kontrol anjiografilerde patensinin o kadar da iyi olmadığı gösterilmiştir. Akut arteryel oklüzyonların tedavisinde lokal trombolitik tedavinin başarısı birçok bildiride belirtilmesine rağmen rutin bir prosedür olarak uygulanması henüz tedavi protokolüne girmemiştir^(4,8,9).

Multipl embolik oklüzyonları olan arterlerde rekanalizasyon başarısı zayıf olup bu hastalarda başlangıç tedavisi cerrahi embolektomi olmalıdır⁽¹⁰⁾. Ayrıca trombolitik tedavi uygulanan hastalarda kalp-içi trombüs varsa kısmi erimeye uğrayarak sistemik emboliye neden olabilir. Bu husus dikkate alınmalı, trombolitik tedaviden sonra EKO yapılmalıdır⁽¹⁰⁾.

Akut arteryel tıkanmadan sonra hem trombolitik tedavi, hem de Fogarty balon embolektomi için kritik zaman 6 saattir. Ancak ilk 6 saatte en iyi sonuçlar balon embolektomi kateeterle alınmaktadır^(2,3). 6 saat geçildiğinde musküler nekroz ve venöz trombozis meydana gelebilir. Ayrıca sistemik sirkülasyonda Kreatin fosfokinaz, Laktat dehidrogenaz, Glutamat oksaloasetat transaminaz, Potasyum ve Magnezyum değerleri yükselir. Ancak çalışmamızda 6 saati geçtiği halde trombolitik tedavi sonuçları başarılı olmuştur. Akut trombotik oklüzyonlarda zaman kadar oklüzyonun lokalizasyonu da başarıda önemlidir. Proksimal arter oklüzyonlarında tedavi başarısı distale göre daha iyidir⁽¹¹⁾. Christopher ve ark. erime oranlarını, iliak arterlerde %73.3, süperfisial ve ortak femoral arterlerde %64.7 olarak belirlediler. Kanama komplikasyonları %2-2.5 oranında gelişebilir^(11,12). Bir seride streptokinaz kullanımına bağlı kanama komplikasyonu %22'dir⁽¹²⁾. Bizim çalışmamızda minör kanama komplikasyonu 3 hastada (%13.63) görüldü.

Mortalitemiz diğer çalışmalarla (%0-3.5)⁽¹¹⁻¹⁴⁾ karşılaştırıldığında %18,18 idi. Dört hasta kaybedildi. Bu hastalar kalp yetmezliği olan yaşlı hastalardı. Seksen yaş üzeri ve kalp yetmezliği olan hastalar trombolitik tedaviye aday olmamalıdır.

İlk 6 saatte uygulanacak trombolitik teda-

viyle en iyi sonuçların alınabileceği söylenebilir^(11,15). Suprainguinal bölgedeki tıkanmalarda cerrahi tedavi sonuçları iyi olup embolektomiyle daha güzel neticeler alınmaktadır^(10,16,17). İnfrainguinal tıkanmalar için cerrahi ve trombolitik tedavi düşünülebilir⁽¹⁴⁾. Fakat, tıkalı atardamar sklerotik değişiklikler gösteriyorsa trombolitik tedavi ilk girişim olarak düşünülebilir. Ancak bu tıkanmalar multipl ise trombolitik tedavi etkin olmayabilir. Bu durumlarda Fogarty embolektomi başlangıç tedavisi olabilir⁽¹⁰⁾.

Trombotik tıkanmalarda, anjiografide basit segment ya da sınırlı oklüzyon varsa atardamar-içi trombolitik tedavi başarılı olabilir. Ancak, bu her zaman mümkün olmayabilir ve trombolitik tedavi sonrası açılmayan arterlerde anjioplasti veya trombektomi gibi adjuvan tedavilerin de gerekebileceği unutulmamalıdır⁽¹⁰⁾. Hastanın yaşı, tıkanan bölümün uzunluğu, kolleteral sirkülasyonun durumu, belirtilerin başlangıcı ile anjiografi çekilmesi arasında geçen zaman ve alt ekstremitedeki iske mi derecesi gibi durumlar trombolitik tedavi için uygun olmayabilir⁽¹⁸⁾. İlk muayenede alt ekstremitedeki şiddetli ağrı veya nekrotik değişiklikler varsa hastalarda uygulanacak ilk girişim anjiografi sonrası vasküler cerrahi girişim olmalıdır.

Sonuç olarak, İATT semptomların başlangıcından sonraki 6 saat içinde başvuran hastalardaki embolik tıkanmaların çoğunda etkili bir tedavidir. Bu tedavide uzun takipteki sonuçlar da iyidir. Fakat multipl atardamar tıkanıklığı olanlarda İATT sonuçları kötüdür. Akut trombotik tıkanıklıkları olan hastalarda ise İATT başarısı daha düşüktür. Trombotik tıkanmalarda İATT uygulamak için aşık atrosklerotik değişiklikleri görmek gerekir. Hastalardaki yatış sürelerinin kısa olması, amputasyon oranının düşük olması nedeniyle atardamar-içi lokal trombolitik tedavi, özellikle anestezi riski yüksek olan hastalarda tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir. İlk sonuçlarımıza göre rt-PA ile pulse spray lokal trombolitik tedavinin güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.

Geliş Tarihi : 12.07.2004

Yayına kabul tarihi : 30.11.2004

Yazışma adresi:

Dr. Hasan Tahsin KEÇELİGİL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. O'Donnell Jr TF. Arterial diagnosis and management of acute thrombosis of the lower extremity. *CJS*, 1993; 36: 349-353.
2. Fogarty TJ, Granley JJ, Krause RJ, Strasser ES, Hafner CD. A method of extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet*, 1963; 116: 241-244.
3. Iwai T. Arterial disease of extremities. In *Systemic Intensive Treatment* (Tenba K ed.; Asakura Book Store, Tokyo), 1988; pp. 222-229.
4. Maioribus CA, Mills JL, Fujitani RM, Taylor SM, Joseph AE. A re-evaluation of intraarterial thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg*, 1993; 17: 888-895.
5. Amery A, Deloof W, Vermynen J, et al. Outcome of recent thrombo-embolic occlusions of limb arteries treated with streptokinase. *Br Med J*. 4: 1970; 639-644.
6. Huettl EA, Soulen MC. Thrombolysis of lower extremity embolic occlusions: A study of the results of the STAR Registry. *Radiology*, 1995; 197: 141-145.
7. Seabrook GR, Mewissen MW, Schmitt DD, et al. Percutaneous intraarterial thrombolysis in the treatment of thrombosis of lower extremity arterial reconstructions. *J Vasc Surg*, 13: 646-651, 1991.
8. Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM, Pond GD, Pabst TS 3rd, Bull DA, Hunter GC, McIntyre KE. Outcome of intraarterial urokinase for acute vascular occlusion. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 32: 680-689, 1991.
9. Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD, et al. Observations on the use of thrombolytic agents for thrombotic occlusion of infrainguinal vein grafts. *J Vasc Surg*, 1990; 11: 289-296.
10. Oguni T, Korogi Y, Makita O, et al. Intraarterial catheter thrombolytic therapy for acute peripheral arterial occlusions *Radiation Medicine*, 1999; 17: 295-304.
11. McNamara TO, Bomberger RA, Merchant RF. Intraarterial urokinase as the initial therapy for acutely ischemic lower limbs. *Circulation*, 1999; 83: 106-119.
12. Hargrove WC, Barker CF, Berkowitz HD, et al. Treatment of acute peripheral and graft thrombosis with low dose streptokinase. *Surgery*, 1982; 92: 981-983.
13. Widlus DM, Venbrux AC, Benenati JF, et al. Fibrinolytic therapy for upper-extremity arterial occlusions *Radiology*, 1990; 175: 393-399.
14. Allen DR, Johnson CD, Smallwood J, et al. Intra-arterial thrombolysis should be the initial treatment of the acutely ischemic lower limb. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1992; 74: 106-111.
15. Patnan RD, Thompson JE. Fasciotomy in peripheral vascular surgery. *Arch Surg*, 1958; 101: 663.
16. Sandbek G, Staxrud LE, Rosen L, et al. Factors predicting the outcome of intraarterial thrombolysis in peripheral arterial and graft occlusions. *Acta Radiologica*, 1996; 37: 299-304.
17. Shortell CK, Ouriel K. Thrombolysis in acute peripheral arterial occlusion: Predictors of immediate success. *Ann Vasc Surg*, 1994; 8: 59-65.
18. Berni GA, Bandyk DF, Zierler RE, et al. Streptokinase treatment of acute arterial occlusion. *Ann Surg*, 1983; 198: 185-191.