

Mikrocerrahi teknikle yapılan damar tamirlerinde düşük molekül ağırlıklı heparinin (enoksaparinin) etkisi

Hakan Gürbüz⁽¹⁾, Yavuz Kocabey⁽²⁾, Ali Sarıkaya⁽³⁾, Latife Candan⁽⁴⁾

Bu deneysel çalışmada, düşük molekül ağırlıklı heparin preparatlarından olan enoxiparin, mikrocerrahi teknikle yapılan damar tamiri sonrasında trombüs oluşumunu engellemek için kullanıldı ve sonuçlar literatür ışığı altında tartışıldı. Çalışma oniki adet tavşanın femoral arterleri üzerinde yapıldı. Çalışmada, tavşan femoral arterlerinin ön yüzünde oluşturulan arter longitudinal aksına paralel yaklaşık 1 cm'lik kesiler mikrocerrahi teknikle tamir edildiler. Tavşanlara, ameliyat anından itibaren enoxiparin 10 gün süreyle, günde tek doz, İM, 10 mg/kg dozunda uygulandı. Damarların fonksiyonel işlevleri kas perfüzyon sintigrafisi ve klinik gözlem ile takip edildi. Cerrahi sonrası 10. günde sakrifiye edilen tavşanların femoral arterleri trombüs oluşumu ve intimal hiperplazi için histolojik açıdan incelendi. Tamir edilen damarların hiçbirinde fonksiyonel bir sorun saptanmadı. Hiç bir hayvanda kanama tablosu gözlenmedi. Trombüs iki olguda, intimal hiperplazi ise dört olguda tespit edildi. Düşük molekül ağırlıklı heparin preparatı olan enoxiparinin mikrocerrahi yöntemle yapılan damar tamirlerinde antikoagulan etki göstermeden antitrombotik ajan olarak kullanılabilceği ve bundan dolayı da arteryel rekonstrüksiyonlarda tromboz profilaksisi için tercih edilebileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Enoksaparin, damar tamiri, mikrocerrahi, tromboz

The effects of low molecular weight heparin (enoxaparin) on the microsurgical vessel repair

In this study, enoxiparin as a low molecular weight heparin was used to prevent thrombosis on the microsurgical vessel repair and the results were discussed in the light of the literature. The study was performed on femoral arteries of twelve rabbits. The cutting edge on the femoral arteries which was made paralel the long axis of the vessel about 1 cm was repaired with microsurgical techniques. Enoxaparin was administered 10 mg/kg peroperatively and continued the same dose once a day for 10 days. The function of repaired vessel was evaluated with muscle perfusion scintiphotography at the 10 th day and clinical observations. At the 10 th day rabbits were sacrificed and the vessel was examined by histologic evolution for thrombosis and intimal hyperplasia. No functional problems for all repaired vessel were seen. No bleeding occurred. Thrombosis was observed on two vessel and intimal hyperplasia on four. We concluded that enoxiparin is a useful antithrombotic agent, but not anticoagulant, for prevention to thrombosis on microsurgical vessel repair and for that reason enoxiparin can be used as a prophylactic treatment of patients undergoing reconstructive vascular surgery.

Keywords: Enoxaparin, vessel repair, microsurgery, thrombosis

Mikrocerrahi teknikle yapılan anastomoz gibi arteryel tamire dayanan girişimlerde, damarın fonksiyonel bir şekilde çalışmaması ciddi sorunlar doğurur. Özellikle geniş doku kayıplarını kapatmak için kullanılan serbest fleplerde, replantasyon girişimlerinde bu sorun tipik olarak ortaya çıkar. Bu tür girişimlerde cerrahi olarak yeniden müdahale gerektirebilen etkenlerden biri de trombozdur (16). Arteryel tromboz temelde damar endoteli bütünlüğünün bozulması, yatar ve bu bütünlük sağlanana kadar tromboz sitümlasyonu sürer (5, 9). Bu süreci baskılamak için ameliyat sonrası çeşitli preparatlar kullanılır. Heparin, dextran, asetilsalisilik asit, prostoglandinler bunların klasik örnekleridir (9, 18). Ancak bu konuda herkesin hem fikir olduğu bir preparat hala hazırda yoktur. Bu nedenle, düşük molekül ağırlıklı heparin preparatlarından olan enoxiparin, oluşturulan arteryel kesilerin mikrocerrahi teknikle yapılan onarımlarında tromboz oluşumunu baskılamak için kullanılmış ve sonuçlar literatür ışığı altında tartışılmıştır.

Materyal metod

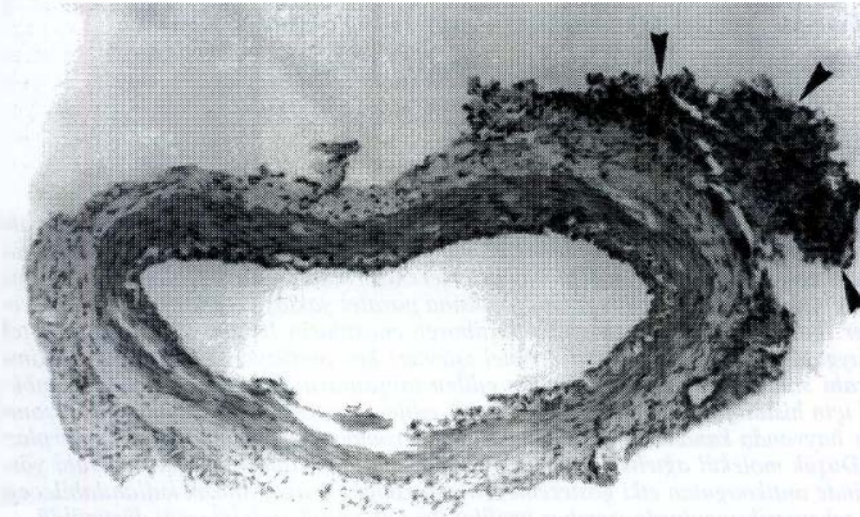
Bu çalışmada ağırlıkları ortalama 2.1 Kg olan oniki adet beyaz ada tavşanı kullanıldı. Anestezi için tavşanlarda ketamin (İM, 100mg) ve eter inhalasyonu kullanıldı. Saha betadine solusyonu ile temizlendikten sonra steril örtme işlemi gerçekleştirildi. Tavşanın sağ femoral arteri inguinal ligamentin 2-3 cm altından diseke edildi ve artere damar yaklaşımcısı uygulandıktan sonra (Aeusculap dual klemp), arterde longitudinal aksa paralel, yaklaşık 1 cm uzunluğunda komplet kesi yapıldı. Damar tamiri 10.0 prolén ile mikrocerrahi prensiplerle gerçekleştirildi. Ameliyat esnasında 10 mg/kg dozunda İM yoldan başlanan enoxiparin ameliyat sonrası günde tek doz olarak aynı dozajda 10 gün süreyle tavşana uygulandı. Tamir sonrası damarın fonksiyonel biçimde çalışması patency test, nabızın distalde takibi ve distaldeki kanama odaklarının kontrolü ile teyit edildi. Tamir sonrası damarın fonksiyonel bir şekilde çalışmadığı tespit edilen denek, çalışma dışı bırakıldı. Cerrahi

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

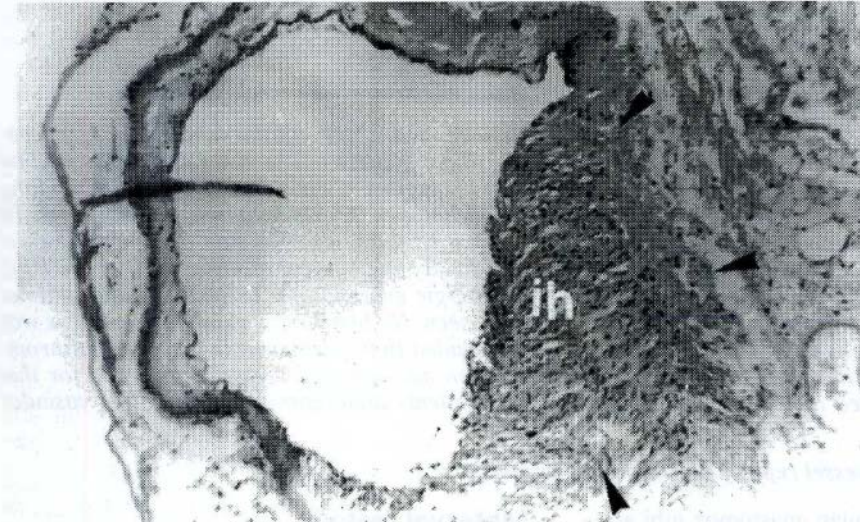
(2) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

(3) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

(4) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.



Şekil 1: Anastomoz bölgesinden alınan damar transvers kesitinde lümenin açık olduğu ve trombüsün oluşmadığı görülmekte. İntimal hiperplazi izlenmiyor. Sağ üst köşede, 3 okla çevrelenmiş, sütür materyaline karşı reaksiyon izlenmekte (HEx100)



Şekil 2: Anastomoz bölgesinden alınan damar transvers kesitinde lümenin açık olduğu ve trombüsün oluşmadığı görülmekte. Sağ tarafta, 3 okla çevrelenmiş, intimal hiperparazi (ih) dikkati çekmekte (HEx1150)

sonrası ekstremiteye herhangi bir atelleme yapılmadı. Tamir edilen damarın çalışması 10. günde sedatize edilen hayvanlarda Tc99m -MIBI (Methoxyisobuthyl nitride) ile yapılan kas perfüzyon sintigrafisiyle değerlendirildi. Değerlendirme, diğer ekstremitenin sonuçları baz alınarak yapılan kıyaslama ile gerçekleştirildi. Sayısal kıyaslama istatistiksel olarak yorumlandı. Bunun yanı sıra hayvanın genel sağlık durumu, damar tamiri yapılan ekstremitedeki siyanoz-gangren gibi bulgular, kanama tablosunun varlığı ve ekstremitayı kullanamama gibi klinik kriterlerle

de cerrahi sonrası hayvanlar takip edildiler. 10. günde sakrifiye edilen tavşanların femoral arterleri histolojik inceleme için alıkonuldu. Histolojik inceleme-sinde damar tamiri bölgesinden transvers kesitler yapılarak hazırlanan preparatlar Hematoksilin-Eosin ile boyandılar ve ışık mikroskopunda damar lümeninde trombüsün varlığı ve intimal hiperplazi açısından araştırıldılar.

Sonuçlar

Çalışma kapsamında ameliyat edilen yirmi tavşanın; iki'si ameliyat esnasında, üç'ü gözlemde iken öldüklerinden ve fonksiyonel biçimde çalışan damar elde edilmesinden dolayı üç tavşan da çalışma dışı bırakıldığından çalışma oniki tavşan ile gerçekleştirildi. Takip süreleri içerisinde hiç bir hayvanda dolaşım problemi gözlenmedi, kanama tablosu gelişmedi. 10. gün yapılan kas perfüzyonu incelemesinde ekstremitelerden gama kamera ile alınan "sayım/alan/ortalama" şeklindeki sonuçları iki ekstremité arasında Mann-Whitney U testi ile istatistiksel biçimde değerlendirildi ve iki bacak arasında kanlanma açısından

Denekler	Sayım/alan/Ortalama	Sayım/alan/Ortalama
1	728/221/3	562/178/3
2	662/237/3	665/199/3
3	354/178/1	264/141/1
4	2921/454/6	2162/411/5
5	496/342/1	511/256/1
6	309/283/1	301/293/1
7	528/276/1	425/226/1
8	424/228/1	374/256/1
9	312/278/1	278/201/1
10	2105/456/5	1765/321/6
11	372/183/2	342/121/2
12	562/178/3	728/221/3

Tablo 1:

istatistiksel bir fark tespit edilmedi ($P < 0.05$) (Tablo 1). 10. günde sakrifiye edilen tavşanların femoral arterleri histolojik incelemeye alındı. Olguların 2'si dışında hiç bir olguda trombüs tespit edilmedi (Şekil 1). Bu iki olguda da oluşan trombüs damar yolunu tıkamamaktaydı. Olguların 4'ünde intimal hiperplazi tespit edildi (Şekil 2).

Tartışma

Mikrocerrahi teknikle yapılan uygulamaların en yaygın şekli uc-uca veya uc-yan yapılan damar anastomozlarıdır. Bu hem mikrocerrahi eğitimde hemde en yaygın bir şekilde klinik uygulamada göze çarpar. Ancak çalışmamızda kullanılan modelde, damar longitudinal aksına paralel oluşturulmuş kesi tamir edilmiştir. Çünkü, araştırmak istediğimiz, damar anastomozlarındaki gibi damar endotelini açığa çıkaran olaylarda, trombozun baskılanmasındaki düşük molekül ağırlıklı herapin preparatı olan enoksiparinin rolüdür. Bu nedenle damar içindeki trombüs histolojik olarak değerlendirilmiştir. Damar tamirleri sonrası lümen içindeki trombüsün histolojik olarak değerlendirilmesinde, longitudinal kesi ile yapılmış damar tamirlerinin axial kesitlerinin uc-uca veya uc-yan yapılan damar tamirlerinin axial kesitlerine göre daha iyi yorumlanabileceği açıktır. Bu nedenle çalışmamızda tamiri yapılacak kesiler en az damar çapı kadar uzunlukta damar longitudinal aksına paralel oluşturulmuştur.

Damar tamiri takiplerinde anjiyografik incelemelerin ideal yöntem olduğunun belirtilmesine rağmen invaziv olması, damarda vazokonstriksiyona ve endotel harabiyetine yol açması, radyoopak maddenin anafilaksiye neden olabilmesi istenmeyen yan etkileri olarak bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, Tc 99m -MIBI ile yapılan perfüzyon sintigrafilerinin ise ucuz-kolay olması, ekstremiteler kanlanmasını dinamik-statik çekimlerle değerlendirebilmesi, sonuçları kalitatif-kantitatif sunabilmesi ve değerlendirilecek damarda lokal irritan etki yaratmaması gibi nedenlerden dolayı damar fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bizde çalışmamızda belirtilen bu iyi özelliklerinden dolayı perfüzyon sintigrafisini damar tamirlerimizin değerlendirilmesi için tercih ettik (13, 14).

Trombüs oluşumu, hemostazise yani kanamanın durmasına benzer, ancak damar içinde olur. Trombüsün yapısını belirleyen temel faktör, onun oluştuğu yerdeki kan akımının niteliğidir. Bu nedenle venlerde ve arterlerde oluşan trombüsün yapısı ve tedavisi farklıdır. Venöz trombüste, yani kırmızı trombüste, kan akımı yavaşlamış ve pıhtılaşma faktörleri aktive olmuştur. Trombosit katkısı azdır. Fibrin ağı içinde hücre fazla olduğu için kırmızıdır (5, 9). Özellikle kalça cerrahisi gibi major cerrahilerde, varislerde ve uzun süre yatan hastalarda venöz trombüsün çıkardığı sorunlar aşikardır (1, 7).

Arteriyel trombüde damar endotelinin çeşitli nedenlerle bozulması kuraldır ve olayın primer nedeni trombosit doku etkileşmesidir. Trombositler endotel

bütünlüğünü kaybetmiş damar cidarına yapışıklar (adezyon) ve aktive olurlar. Trombosit aktive olunca içindeki granülleri salar. Bunlardan adenosin difosfat ve tromboksan A2 trombosit agregasyonunda çok önemlidir. Salınan setonin de vazokonstriksiyon yapar. Sonuçta, damar anastomozlarında yada tamirlerinde endotelin bozulması, trombosit agregasyonunu ve paralelinde pıhtılaşmayı aktifler. Endotel iyileşme sürecinde 2-3 gün sürer (5, 9). Bunlardan dolayı en azından bu süreç içerisinde trombosit agregasyonunun engellenmesi ve pıhtılaşmanın baskılanması gerekmektedir. Ancak bu baskılama sırasında oluşturulabilecek kanama diyatezi, kanın sütür aralarından damar dışına sızarak damar etrafında toplanıp, lümeni dışarıdan sıkıştırarak bir bası nedeni olabileceğinden, kanama diyatezine de kesinlikle yol açılmamalıdır (11, 17).

Pıhtılaşma, pıhtılaşma faktörleri adı verilen, hepsi birer doğal plazma proteini olan, maddelerin kendi aralarındaki hiyerarşik ilişkisi neticesinde meydana gelen kompleks bir olaydır. Pıhtılaşmaya kısmen öncülük eden, kısmende onunla gelişen ve etkileşen trombosit aktivasyonudur. Pıhtılaşma İntrensek (plazmada) ve ekstrensek (dokuda) yolların uyarılması ile başlar ve ortak bir sonla biter. İntrensek sistemde temel sorun zedelenen damar çeperine temas eden (sub endotelial kollajene) hegaman faktörün yani faktör XII'nin aktivasyonudur. Ekstresek yolda ise dokuda oluşan tromboplastin faktör X aktivasyonu ile pıhtılaşmayı başlatır. Ortak yolağa ise aktive edilmiş faktör X yani faktör Xa protrombini trombine dönüştürür. Trombinde fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlayarak pıhtılaşmanın gözle görünen kısmını oluşturur. aktive edilmiş faktör XIIIa, yani fibrini stabilize edici faktör, fibrin organizasyonundan sorumludur. Trombin ayrıca faktör XIII ün aktivasyonunu sağlar. Ayrıca trombin trombosit agregasyonunun güçlü bir stimülatörüdür (4, 5, 9).

Plazmada trombin antitrombin III (AT III) adı verilen endojen bir madde tarafından inhibisyon altında tutulur. Bu madde diğer pıhtılaşma faktörlerini de inhibe eder. AT-III kanda yeterli miktarda bulunduğu kanın akışkanlığını idame ettirir. AT-III miktarının azalması bundan dolayı pıhtılaşma için risk faktördür. Fibrinojen ve faktör V miktarları artışı da pıhtılaşma için risk taşıyıcıdır (5).

Mikrocerrahi kullanılan damar ameliyatlarında ameliyat sonrası tedavide istenilen; pıhtılaşmayı engellemek, kanamaya ve damar vazokonstriksiyonuna yol açmamak, kan volümünü ve viskozitesini normal sınırlarda tutmaktır. Bu nedenle anti-koagulanlar, vaskodilatörler, kan hacmini artırıcı ilaçlar ve antipsikotikler gibi çeşitli grub ilaçlar kullanılmaktadır (18). Burada konumuzu ilgilendiren pıhtılaşmayı engelleyecek ilaçların en klasığı heparindir. Heparin in vivo ve in vitro etkisini AT-III üzerinden gösterir. Böylece aktive edilen AT-III trombin ve bunun yanısıra faktör XIII, XI, X, IX, VII ve kallikreini inhibe eder. Bu sayede pıhtılaşmada nihayi aşamayı ve ara aşamaları bloke eder ve ciddi bir pıhtılaşma önleyicidir. Bu iyi etkilerinin yanı sıra kullanımda doz saptamadaki sorunları, buna bağlı biyolojik test gereksinimi-

mi, kolayca kanama diyatezine yol açabilmesi ve seyrekte olsa kullanımına bağlı tromboz gelişebilmesi istenmeyen etkileridir (2, 3, 9, 10).

Anti trombotik etki anti Xa aktivitesi ile temsil edilirken, hemostatik etkinlikte Anti II a aktivitesi ile temsil edilir. Heparin molekül ağırlığının bu iki parametreye ilişkisi vardır. Molekül ağırlığı düştükçe Anti II a aktivitesi azalır, Anti Xa aktivitesi ise değişmez (12). Bunun anlamı, antitrombotik etki sürdürülürken anti koagülan etkinin azaltılarak kanama problemleriyle uğraşılmasıdır. Heparinin molekül ağırlığının düşmesi ile platelet faktör 4 (endostatin B)'ün nötralizasyonunun artması (6) trombosit agregasyonunu engelleyici özelliğinin molekülünün ağırlığı azaldıkça daha da belirginleşmesi (2), klasik heparin kullanımında seyrekte olsa görülen (%5) tromboz riskinden bizi uzaklaştırır (10). Enoxiparinin plasentayı geçmemesi ise hamilelerde kullanım için oldukça rahatlatıcıdır (3).

Enoxiparinin gözlenen en önemli özelliği öncelikle kullanımındadır. İM ve SC günde tek doz kullanılması ve kullanılırken biyolojik test kontrolüne gereksinim duyulmaması çok önemli bir avantajdır. Bunlar hastanın daha az travmatize olmasını sağlarken, kullanım maliyetini de düşürmektedir. Özellikle yaptığımız bu deneysel çalışmada enoxiparinin bu özelliklerinden oldukça yararlandık. Ancak burada belirtilmesi gereken kullanılacak olan dozun nasıl saptanacağıdır. Biz bu konuda özellikle tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalarında bildirilen enoxiparin dozundan yola çıktık ve istediğimiz sonucu elde ettik (9, 15). Hiç bir olgumuzda trombüse ait herhangi bir sorunla karşılaşmamız ve kanama diyateziyle de uğraşmamamız, enoxiparininden beklenen faydalı etkilerin elde edildiğini düşündürdü.

Özellikle damar endotelinin bütünlüğünün bozulması, pıhtılaşma sistemini aktiflerken iyileşme sürecince damar intimasındaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile de lümen daralmaya (stenoza) yol açmaktadır. Antitrombotik olarak kullanılan enoxiparinin düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da inhibe ettiği, bu etkinin de özellikle kullanım süresinin ve dozunun artması ile daha da belirginleştiği bildirilmiştir (9, 15). Çalışmamızda ise enoxiparinin damar anastomozundaki antitrombotik etkinliği araştırıldığı için 10 günlük enoxiparin kullanımıyla intimal hiperplazideki etkisi gözlenmemiştir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin preparatı olan enoxiparin, doza bağlı olarak anti hemostatik etkinliğinin düşük, anti trombotik etkinliğinin yüksek olması nedeniyle, ve kullanımında biyolojik test gereksinimi olmaması gibi özelliklerinden dolayı mikrocerrahi teknikte yapılan damar tamarine dayanan bu çalışmamızda antitrombotik ajan olarak tercih edilmiştir. Ayrıca düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açmayarak ve trombozu da engelleyerek lümenin daralmasına engel olduğunun bildirilmesi de kullanım nedeni için ayrı bir avantajdır.

Çalışmamızda damar tamiri sonrası lümen içinde trombosün görülmemesi ve damar akımının normal sınırlarda olması enoxiparinin istenilen antitrombotik

etkiyi sağladığını düşündürdü. Kanama diyatezinin tespit edilmemesi ise enoxiparinin istenilen antitrombotik etkiyi sağlarken kanamaya yol açmaması nedeniyle oldukça önemliydi. Kullanım süresine bağlı düz kas hücrelerindeki proliferasyona olan etkisi kullanım süresininin 10 gün ile sınırlandırılmasından dolayı değerlendirilemedi. Kullanımda herhangi bir biyolojik test gereksiniminin olmaması hem düşük maliyet hemde tavşanların daha az hırpalanmasına yol açtığından oldukça memnuniyet vericiydi. Bunlardan dolayı, düşük molekül ağırlıklı heparin preparatı olan enoxiparinin-öncelikle yeterince yapılan deneysel araştırmalar sonrasında-insanlarda da mikrocerrahi teknikte yapılan çeşitli damar tamirlerinde (anastomozlar gibi) trombozu önlemek amacıyla kullanılabileceği düşünüldü.

Kaynaklar

1. Bergovist D, Benoni G, Bjorgel O, et al: Low molecular weight heparin (Enoxiparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *The New England Journal of Medicine* 335: 696-700, 1996.
2. Brace LD, Fareed J: Heparin induced platelet aggregation: dose/response relationships for a low molecular weight heparin derivative (PK 10169) and its subfractions. *Thrombosis Research* 42: 769-782, 1986.
3. Bratt G, Tornebohm E, Lockner D, Bergström KA: Human pharmacological study comparing conventional heparin and low molecular weight heparin fragment. *Thromb. Haemost* 5: 208-211, 1985.
4. Buckley MM, Sorkin EM: Enoxiparin A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 44 (3): 465-497, 1992.
5. Cotran R, Kumar V, Robbins SL: Fluid and hemodynamics derangements. In *Robbins pathologic basis of disease edited by Saunders staff* Philadelphia, WB Saunders Company 87-121, 1989.
6. Cowan SW, Bakshi EN, Machin KJ, Isaacs NW: Binding of heparin to human platelet factor 4. *Miochemistry Journal* 134: 485-488, 1986.
7. Forbes CD: Prevention of deep vein thrombosis-use of the low molecular weight heparin enoxiparin. *The British Journal of Clinical Practice* 43 (11): 211-216, 1989.
8. Jakson CL, Busch RC: Enoxiparin, a low molecular weight analogue of heparin that inhibits balloon catheter, induced smooth muscle cell proliferation in the rabbit. 6 th International Symposium on Atherosclerosis Rome October 9-13, 1988.
9. Kayaalp O: Antitrombotik ilaçlar. *In Tibbi Farmakoloji*, Ankara Feryal Matbaacılık 2: 1323-1370, 1988.
10. Kelton JG: Heparin-induced thrombocytopenia. *Haemostasis* 16: 173-186, 1986.
11. Leung PC: An analysis of complications in digital replantations. *Hand* 12: 25-32, 1980.
12. Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochele N, et al: The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxiparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thrombosis Haemostasis* 62: 940-944, 1989.
13. Matin P, Glass EC, Villarica J: Peripheral radionuclide angiography. *JAMA* 242: 1781-1784, 1979.
14. Meindok H: Visualization of arterial and arterial graft patency by intravenous radionuclide angiography. *CMA Journal* 106: 1180-1182, 1972.
15. Pow TK, Currier JV, Minihan AC, et al: Low molecular weight heparin reduces restenosis after experimental angioplasty. Supplement to circulation. Abstracts from the 62 nd scientific sessions 80: 216, 1989.
16. Salemark L: International survey of current microvascular practices in free tissue transfer and replantation surgery. *Microsurgery* 12: 308-311, 1991.

17. Samama CM, Barre E, Combe S, et al: Apilot study on the use of alowmolecular weight heparin (Enoxiparin) in arterial reconstructive surgery. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 17 (4): 367-370, 1991.
18. Sanders WE: Principles of microvasular surgery. In DP Green, eds. *Operative Hand Surgery* New York etc: Churchill Livingstone, 1: 1039-1084, 1993.

Yazışma adresi:
Yard. Doç. Dr. Hakan Gürbüz
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Edirne, Türkiye