

33. BÖLÜM

CERRAHİ KANAMALAR VE PIHTILAŞMA HAYVAN MODELLERİ

Adem REYHANCAN¹

Kanamayı durdurma olarak tanımlanan hemostaz terimi, köken olarak Yunancadır ve “haeme” kan anlamına, “stasis” ise durma anlamına gelir (1). Hemostaz kavramı; Davie, Ratnoff ve Macfarlane'nin 1960' larda tanımladığı, prokoagulan maddeler ve zimojenlerin aktivasyonuna yol açan proenzimlerin kaskad prensibini ana hatlarıyla açıklayan “şelale” ve “kaskad” teorilerine dayanmaktadır (2). Bu teoriye göre pıhtılaşma mekanizması, pıhtı oluşumunu sınırlayan ve böylece trombus yayılmasını önleyen çeşitli inhibitörlerin inhibe edici kontrolü altındadır. Bu trombohemorajik denge, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem ile trombositler ve damar duvarı arasındaki karmaşık etkileşimlerle korunur. Damar hasarından hemen sonra hemostaz süreci başlar. Normal hemostaz; vasküler endotel yanıtı, trombosit tıkaçının oluşması ve koagülasyon fazı olmak üzere 3 aşamada gelişir. Hemostazın normal olarak sürdürülebilmesi için bu aşamalar uygun biçimde çalışmalıdır. Vasküler yanıt ve trombosit tıkaçının oluşması primer hemostaz, koagülasyon sistemi ise sekonder hemostaz olarak tanımlanır. Çünkü vasküler yanıt ve trombosit tıkaçın oluşum mekanizmaları günlük yaşamda basit endotel hasarının onarımı için yeterli olurken; daha geniş hasarlarda kan kaybını engellemede koagülasyon sürecine gereksinim vardır (3, 4).

Cerrahi kanamaları durdurmak ve etkin hemostazı sağlamak için yapılan preklinik çalışmalar; hemostazın bu üç temel aşamasına etki edecek şekilde yoğunlaşmıştır. Hemostaz sürecini değerlendiren **kuyruk kanama zamanı**, **safen ven kanama zamanı**, **tırnak yatağı kanama zamanı** gibi modellerde temel olarak; trombosit yapısı ve fonksiyonlarının, koagülasyon kaskadının ve fibrinolitik sürecin etkilendiği transgenik hayvanlar veya lazer enerjisi, FeCl₃,

¹ Uzm. Dr., Muş Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

Hemostatik etkinin ve mekanizmaların değerlendirildiği çalışmalarda, uygun transgenik fare-sıçan kullanılabilmesi ise; diğer deney hayvanlarına kıyasla buyk bir avantajdır. Abdominal aorta ve femoral arterleri vasküler anastomozu uygun olmakla birlikte; 1-2 mm çapında ve 1 cm uzunluğunda vasküler greft interpozisyonu ile greft-nativ damar anastomozu modeli oluşturulabilir (27).

KAYNAKLAR

1. Thornton P DJ. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24:339–52.
2. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation.* 2010;122(20):2068–77.
3. Morgan G, Mikhail M, Murray M. *Klinik Anesteziyoloji. IV. Basım.* Ankara. nc Basımevi. 2008:783–8.
4. Rubin BG, Santoro SA, Sicard GA. Platelet interactions with the vessel wall and prosthetic grafts. *Annals of vascular surgery.* 1993;7(2):200–7.
5. Annabi N, Tamayol A, Shin SR, Ghaemmaghami AM, Peppas NA, Khademhosseini A. Surgical materials: Current challenges and nano-enabled solutions. *Nano today.* 2014;9(5):574–89.
6. Greene TK, Schiviz A, Hoellriegl W, Poncz M, Muchitsch EM. Animal models subcommittee of the scientific and standardization committee of the ISTH. Towards a standardization of the murine tail bleeding model. *J Thromb Haemost* 2010 Dec;8(12):2820–2822.
7. Molina ES, Fujita A, Sogayar MC, Demasi MA. A quantitative and humane tail bleeding assay for efficacy evaluation of antihaemophilic factors in haemophilia A mice. *Haemophilia* 2014;20(6):e392–8.
8. Johansen PB, Tranholm M, Haaning J, Knudsen T. Development of a tail vein transection bleeding model in fully anaesthetized haemophilia A mice: characterization of two novel FVIII molecules. *Haemophilia* 2016;22(4):625–631.
9. Sashindranath M, Sturgeon SA, French S, Craenmehr DDD, Selan C, Freddi S, Johnson C, Cody SH, Nesbitt WS, Hamilton JR, et al. The mode of anesthesia influences outcome in mouse models of arterial thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost* 2019 Feb 15;3(2):197–206.
10. Mohammed, B. M., Monroe, D. M., & Gailani, D. (2020). Mouse models of hemostasis. *Platelets*, 1–6. DOI: 10.1080/09537104.2020.1719056
11. Buyue Y, Whinna HC, Sheehan JP. The heparin-binding exosite of factor IXa is a critical regulator of plasma thrombin generation and venous thrombosis. *Blood* 2008 Oct 15;112(8):3234–3241.
12. Feng D, Whinna H, Monroe D, Stafford DW. FVIIa as used pharmacologically is not TF dependent in hemophilia B mice. *Blood* 2014 Mar 13;123(11):1764–1766.
13. Monroe DM, Hoffman M. A mouse bleeding model to study oral anticoagulants. *Thromb Res* 2014 May;133(Suppl 1):S6–8.
14. Giles AR, Tinlin S, Greenwood R. A canine model of hemophilic (factor VIII:C deficiency) bleeding. *Blood* 1982;60:727–730.
15. Brinkhous KM, Sandberg H, Garris JB, Mattsson C, Palm M, Griggs T, Read MS. Purified human factor VIII procoagulant protein: comparative hemostatic response after infusions into hemophilic and von Willebrand disease dogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:8752–8756.
16. Yarovoi HV, Kufrin D, Eslin DE, Thornton MA, Haberichter SL, Shi Q, Zhu H, Camire R,

- Fakharzadeh SS, Kowalska MA, et al. Factor VIII ectopically expressed in platelets: efficacy in hemophilia A treatment. *Blood* 2003 Dec 1;102(12):4006–4013.
17. Greene TK, Wang C, Hirsch JD, Zhai L, Gewirtz J, Thornton MA, Miao HZ, Pipe SW, Kaufman RJ, Camire RM, et al. In vivo efficacy of platelet-delivered, high specific activity factor VIII variants. *Blood* 2010 Dec 23;116(26):6114–6122.
 18. Bajaj MS, Ogueli GI, Kumar Y, Vadivel K, Lawson G, Shanker S, Schmidt AE, Bajaj SP. Engineering Kunitz Domain 1 (KD1) of human tissue factor pathway inhibitor-2 to selectively inhibit fibrinolysis PROPERTIES OF KD1-L17R VARIANT. *J Biol Chem* 2011 Feb 11;286(6):4329–4340.
 19. Sheffield WP, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Bhakta V. A plasmin-activatable thrombin inhibitor reduces experimental thrombosis and assists experimental thrombolysis in murine models. *J Thromb Thrombolysis* 2015 May 1;39(4):443–451.
 20. Sheffield WP, Eltringham-Smith LJ, Bhakta V. A factor XIa-activatable hirudin-albumin fusion protein reduces thrombosis in mice without promoting blood loss. *BMC Biotechnol* 2018 Apr 5;18(1):21.
 21. Blair SD, Backhouse CM, Harper R, Matthews J, McCollum CN. Comparison of absorbable materials for surgical haemostasis. *Br J Surg*. 1988 Oct;75(10):969-71.
 22. Kram HB, Reuben BI, Fleming AW, Shoemaker WC. Use of fibrin glue in hepatic trauma. *J Trauma*. 1988 Aug;28(8):1195-201.
 23. Wadia Y, Xie H, Kajitani M. Liver repair and hemorrhage control by using laser soldering of liquid albumin in a porcine model. *Lasers Surg Med*. 2000;27(4):319-28.
 24. Minato N, Katayama Y, Yunoki J, Kawasaki H, Satou H. Hemostatic effectiveness of a new application method for fibrin glue, the “rub-and-spray method”, in emergency aortic surgery for acute aortic dissection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15(4):265-71.
 25. Spotnitz WD. Hemostats, sealants, and adhesives: a practical guide for the surgeon. *The American Surgeon*. 2012;78(12):1305-21.
 26. Vyas KS, Saha SP. Comparison of hemostatic agents used in vascular surgery. Expert opinion on biological therapy. 2013;13(12):1663-72.
 27. Swartz, D. D., & Andreadis, S. T. (2013). Animal models for vascular tissue-engineering. *Current opinion in biotechnology*, 24(5), 916-925.
 28. Bajpai VK, Andreadis ST. Stem cell sources for vascular tissue engineering and regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2012; 18:405–425.