

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DEGLOVİNG YARALANMALARDA TİCAGRELOR VE
ENOKSAPARİN SODYUMUN DOKU SAĞKALIMI ÜZERİNE
EKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet EKİNCİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Serdar ALTUN

ELAZIĞ

2015

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. M. İhsan OKUR

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Serdar ALTUN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, iyi bir cerrah olabilme yolunda adımlar atmamı sağlayan, tez danışmanım olan saygıdeğer hocam, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Serdar ALTUN'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bana çok emeği geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, cerrahide özeni, estetik anlayışını bilgiyle kullanabilme yeteneğini ve etkin olmanın ne demek olduğunu kavramamı sağlayan; sıkıntılı dönemlerimde anlayış ve hoş görüsünü benden esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi değerli hocam Yrd. Doç. M.ihşan OKUR a sonsuz şükranlarımı sunarım. 2014 yılına kadar Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi olan ve 2014 yılı Ocak ayında kurumumuzdaki görevinden ayrılarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Öğretim Üyesi olarak görevine devam eden sayın hocam Prof. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM'a asistanlığımın ilk gününden itibaren banayardımlarından ötürü ve cerrahide cesaretin anlamını kavramamda bilgi ve tecrübesini benimle paylaştığı için daima minnettar kalacağım. Mayıs 2015'te göreve başlayan sayın Yrd. Doç. Dr. Ali BAL hocamıza da katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde uzun yıllar birlikte uyum içinde çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşları Dr Ahmet ÇETİNBAS, Dr M.Emin ATLI ve Dr Furkan KAYHAN a teşekkür ederim. Ayrıca katkılarından dolayı Uzm Dr.Mehmet ÖZTAN, Uzm Dr fatih ÇAKIR, Dr Erhan Cahit Özcan'a da teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan yardım ve fedakarlığını esirgemeyen, doğruluk, adalet, sevgi ve hoşgörüyü ailemizde dipdiri tutan canım eşime daima minnettarım. Bu süre içinde olgun, duyarlı tavırları ve yardımlarından dolayı kızlarıma ve anneme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez yazım aşamasında "baba birlikte yazalım" diyerek bana engel olma çabaları olan canım oğlum Muhammed İsmail'e teşekkür ederim.

ÖZET

Deri ve subkutan dokunun tabanda yapışık olduğu derin fasiyadan ayrılmasına degloving (avülsiyon) yaralanması denir. Bu tip yaralanmalarda başlıca problem avulsiye kısmın subkutan vasküler pleksusunun zedelenmesine bağlı olarak gelişen cilt nekrozudur.

Plastik rekonsrütif ve estetik cerrahi kliniklerinde çok sık rastlanılan degloving yaralanmalarıyla ilgili çalışmalar genelde tedavi ve sonrasını inceleyen klinik çalışmalardır. Deneysel çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Literatürde nekroz miktarını azaltmaya yönelik az sayıda deneysel makale bulunmaktadır.

Bu amaçla enoksaparin ve ticagrelorun degloving yaralanmaları üzerine etkilerini ve doku sağkalımı açısından etkinliklerini araştırdık. Çalışmamızda 32 adet wistar albino rat kullandık. ratların kuyruklarında degloving yaralanması oluşturup, avulsiye şekilde 15 dakika bekledikten sonra flepleri tekrar esk yerine sütüre ettik.

Postoperatif dönemde ratları rastlantısal olarak dört gruba ayırdık. 1.grup ilaç verilmeyen kontrol grubu, 2. grup ticagrelor verdiğimiz grup, 3. grup enoksaparin verilen, 4. grup ise enoksaparin ile ticagrelorun kombine verildiği grup olarak ayrıldı. 14 gün ilaç verildikten sonra 15.gün çalışmamızı sonlandırdık. Ratların kuyruğunda gelişen nekroz oranlarını ve histopatolojik olarak ülser skorları hesaplandı. [klinik olarak kontrol grubuyla ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). İlaç grularının kendi aralarındaki incelemede istatistiksel bir fark olmamasına karşın, klinik olarak enoksaparin grubunda nekroz oranı %34.8, ticagrelor grubunda %34.7 ticagrelor+enoksaparin grubunda ise nekroz oranı %24.6 bulundu. buda klinik olarak ticagrelor+enoksaparin grubunun nekroz oranının diğer gruplara göre daha az olduğunu gösterdi. Histopatolojik incelemede kontrol grubuyla ilaç grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulduk ($p<0.05$).

Açıklama [a1]: bunu sil, sayısal verileri yaz. ve istatistikini tekrar yaz.

Deneysel çalışmamızda ticagrelor ve enoksaparin gerek tek tek gerekse birlikte kullanımının degloving yaralanmalarında doku sağkalımını arttırdığı sonucuna vardık. Klinik olarak iki ilacın birlikte kullanımı; istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile nekroz oranlarını daha fazla düşürdüğünü bulduk. Bu yüzden çalışmamızın geniş serilerle yapılacak klinik ve deneysel çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Degloving yaralanmaları, doku sağkalımı, enoksaparin, ticagrelor.

ABSTRACT

ON THE DEGLOVING INJURY ANALYSIS AND COMPARISON OF THE EFFECT OF TICAGRELOR AND ENOXAPARIN SODIUM IN THE WAY OF TISSUE SURVIVAL

Degloving injury is meaning that skin and subcutaneous tissue detaches from the underlying deep fascia. The main problem with this type of injury is developing skin necrosis due to injury of the subcutaneous vascular plexus of the avulsion part. studies with degloving injury which very often seen in Plastic reconstructive and aesthetic surgery clinics are clinical trials about treatment and after treatment period. the number of experimental studies is limited there are a few experimental article in literature about to reduce the amount of necrosis.

So we investigated enoxaparin and ticagrelor effects on degloving injury and their effectiveness in term of survival of tissue. 30 rats were used in our study. We created degloving injury in the tails of rats and this flaps are sutured back instead after waiting 15 minutes in the case of avulsion. in the postoperative period, rats were randomly four groups. 1. group control group we didn't give drug. 2. group ticagrelor group, we gave ticagrelor. 3. group enoxaparin, we gave enoxaparin. 4. group ticagrelor+enoxaparin group, we gave enoxaparin and ticagrelor together. We studied finished our study after we gave drug to rats for 14 days. Clinical and histopathologic rates of ulcer scores were calculated on the rat's tail necrosis. There is expressive statistical difference between clinical results of control and drugs groups ($p < 0.005$). There isn't expressive statistical difference between drugs group each other. But there is expressive difference clinical results of drug groups. there are enoxaparin group's necrosis rate %34.8, ticagrelor group's necrosis rate %34.7, enoxaparin+ticagrelor group's necrosis rate %24.6. so according to clinical results showed that necrosis rate of ticagrelor +enoxaparin group is less than the other groups. There is expressive statistical difference between histopathological results of control and drugs group ($p < 0.005$).

We found that ticagrelor and enoxaparin which used one by one or together positive effect degloving injuries healing and increase survival of tissue in our experimental study. We found that clinically necrosis rate of ticagrelor +enoxaparin

group is less than the other groups. So our findings should be supported and developed by new experimental and especially clinical studies.

Keywords: Degloving injury, TissueSurvival, enoksaparin, ticagrelor



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Degloving yaralanmalar	2
1.1.1.1. Degloving yaralanmalarda klasifikasyon	3
1.1.1.2. Degloving yaralanmalarda tanı	7
1.1.1.3. Degloving yaralanmalarda tedavi	9
1.1.1.4. Degloving yaralanmalarda bölgeye göre tedavi uygulamaları	10
1.1.1.5. Degloving yaralanmalarda sonuç	12
1.1.2. Derinin kanlanması	13
1.1.2.1. Derinin mikrodolaşımı	16
1.1.2.2. Deride kan akımı kontrolü	16
1.2. Yara iyileşmesi	18
1.2.1. Akut inflamatuvar evre:	18
1.2.2. Proliferatif evre:	18
1.2.3. Yeniden şekillenme evresi (Remodelling)	19
1.2.4. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	19
1.2.4.1. Lokal faktörler	19
1.2.4.2. Sistemik faktörler	20
1.2.4. Yara türleri, yara iyileşme türleri, yara komplikasyonları	21
1.2.4.1. Yara türleri	21
1.2.4.2. Yara iyileşme türleri	22
1.2.4.3. Yara komplikasyonları	23

1.3. İnsanda Pıhtılaşma Yolları ve Antitrombotik Sistemler	24
1.3.1. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	26
1.3.1.1. Ticagrelor (<i>AZD6140</i>)	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Denekler	31
2.1.1. Barınma	31
2.1.2. Beslenme	31
2.2. Deneysel Protokol	31
2.2.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık	31
2.2.2. Cerrahi Teknik	32
2.2.3. İlaç Uygulamaları	34
2.2.4. Çalışmanın Sonlandırılması	35
2.2.5. Histolojik İnceleme	35
2.3. İstatistiksel Yöntem	36
3. BULGULAR	37
3.1. Klinik Bulgular	37
3.2. Histopatolojik Bulgular	44
4. TARTIŞMA	50
5. KAYNAKLAR	59
6. ÖZGEÇMİŞ	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler.	17
Tablo 2. Ratların çalışma için gruplandırılması	31
Tablo 3. NPUAP (National Pressure Ulcer Advisory Panel)	36
Tablo 4. Nekroz oranlarını gösteren klinik bulgular	38
Tablo 5. Klinik bulguların istatistiksel anali	42
Tablo 6. Grupların Histopatolojik Skorları	47
Tablo 7. Histopatolojik bulguların istatistiksel analiz	48



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Bacakta degloving yaralanma	4
Şekil 2.	Kolda degloving yaralanma	5
Şekil 3.	Topuk degloving yaralanma	5
Şekil 4.	Ayak degloving yaralanma	6
Şekil 5.	Parmak amputasyonu	7
Şekil 6.	Elde degloving yaralanma	7
Şekil 7.	Derinin kan dolaşımı	14
Şekil 8.	Deri dolaşımının pleksusları	15
Şekil 9.	A.Choke anastomozlar. B:Gerçek anastomozlar. Taylor GI. Derinin Kanlanması	15
Şekil 10.	Derinin mikrodolaşımı	16
Şekil 11.	Koagülasyon şeması	27
Şekil 12.	Heparin-Antitrombin birleşkesinin inhibe ettiği pıhtılaşma faktörleri. En çok Faktör 2a (trombin) ve Faktör 10a etkilenir	27
Şekil 13.	Antitrombinin (AT) 'in DMAH ve heparin ilişkisi.	29
Şekil 14.	Ticagrelorun kimyasal yapısı	30
Şekil 15.	Anestezi verilip cerrahiye hazırlanan Wistar Albino cinsi rat	32
Şekil 16.	Degloving yara oluşturmak için yapılan ölçüm ve çizim	33
Şekil 17.	Kuyruğa yapılan traksiyon	33
Şekil 18.	Degloving yaranın tekrar dikilmesi	34
Şekil 19.	Total deglove edilen kuyruktan alınan biyopsi materyali milimetrik kağıtta görünümü	37
Şekil 20.	Nekroz oranlarını gösteren klinik bulgular	38
Şekil 21.	Grup 1 (kontrol) kuyruk nekroz alanı	39
Şekil 22.	Grup 2 (Ticagrelor) kuyruk nekroz alanı	40
Şekil 23.	Grup 3 (Enoksaparin) de kuyruk nekroz alanı	41
Şekil 24.	Grup 4 (Enoksaparin+Ticagrelor) de kuyruk nekroz alanı	42
Şekil 25.	Klinik bulgularında analiz	43

Şekil 26.	15. gün kontrol grubu X100 büyütme	44
Şekil 27.	15. gün grup 2 (Ticagrelor) X100 büyütme	45
Şekil 28.	15. gün grup 3 (Enoksaparin) X100 büyütme	46
Şekil 29.	15. gün grup 4 (Enoksaparin+Ticagrelor) X100 büyütme	47
Şekil 30.	Grupların Histopatolojik Skorlar Grafiği	48
Şekil 31.	Histopatolojik bulguların istatistiksel görünümü	49



KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	: Adenozindifosfat
MLL	: Kapalı degloving (Morel-Lavallée lesions)
TNF	: Tümör nekroz faktörü,
IL-1	: Interlökin 1
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
PA	: Plazminojen aktivatörü
AT	: Antitrombin
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparinler
DVT	: Derin ven trombozu
HE	: Hematoksilen-Eozin
NPUAP	: National Pressure Ulcer Advisory Panel'ine
PG I₂	: Prostaglandin
Tx A₂	: Tromboksan A ₂

1. GİRİŞ

Deri ve subkutan dokunun, tabanda yapışık olduğu msklofasyal tabakadan ayrılmasına avülsiyon (degloving) yaralanması denir. Genellikle travma sonrası alt ekstremitelerde ciddi problemlere sebep olabildiği gibi (1), en çok yüzük (ring) avülsiyon yaralanması şeklinde görülür (2, 3). Degloving yaralanmalarının acil servisteki ilk tedavisi, avlseflepi tekrar eski yerine dikmektir. Fakat bu durum genelde flebin tümünde veya kısmı nekrozu ile sonuçlanır. Bu flebin yaşıyabilirliğini arttırmak için çok az sayıda deneysel çalışma mevcuttur. Acil kliniklerde çok sık karşılaşılan ve halen mortalite ve morbidite oranları yüksek olan bu yaralnmaların tedavisi çok sıkıntı oluşturmaktadır. Avlsiye flebin yaşaması için flep ile flep yatağı arasındaki kan dolaşımı gereklidir ki, bu da damarlar arasındaki anastomozların yeniden sağlanmasına bağlıdır (4). Bu anastomozların oluşması yaklaşık olarak 72 saat sürer (5). Bu aşamada revaskülarizasyona yardım edecek, mikrodolaşımı arttıracak ve yeni oluşan damarlarda tromboz oluşumunu onleyecek farmakolojik ajanlar yardımcı olabilir.

Enoksaparin, pıhtılaşma faktörleri olan faktör Xa ve IIa nın inhibisyonunu güçlendirir. Faktör Xa protrombinin trombine dönüşümünde katalizör rolü oynar ve sonuç olarak fibrin pıhtı oluşumunu engeller (6). Enoksaparinin hayvan çalışmalarında kanama riskine yol açmaksızın kapiller dansiteyi arttırdığı (%33 civarında) ve konjeste fleplerin sağkalımına yardım ettiği gösterilmiştir (7, 8).

Bir antitromosit ajan olan ticagrelor, ADP-bağımlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu onleyebilen P2Y₁₂ ADP-reseptörü üzerinde etkili ve seçici olarak bağlanan adenosindifosfat (ADP) reseptör antagonisti olarak etki eder (9). Ticagrelor bu etkisi nedeniyle trombüs oluşumu ile oluşan damar tıkanıklığına bağlı gelişen kalp krizini onleme amaçlı kullanılmaktadır (10). İlacın antitrombotik etkisinden yararlanarak pıhtı oluşumunun engellenmesi ve olası kapiller darlığının onlenerek flep yaşıyabilirliğini arttırabileceği, bununda doku sağkalımını sağlayacağı öngörülmektedir.

Bu alışmamızda rat kuyruk modelinde oluşturduğumuz degloving yarası tekrar sütüre edildi. Enoksaparin ve ticagrelor tek tek ve birlikte ratlara verildi 15. gün degloving yarası açısından enoksaparin ve ticagrelorun tek tek ve birlikte

kullanılmasının doku sağkalımı üzerinde etkilerinin ne olduğunu klinik ve histopatolojik olarak tespiti ve analizini yapmayı amaçladık

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Degloving yaralanmalar

Degloving yumuşak doku yaralanmaları deri ve subkutan dokunun geniş bir bölümünün altta yapışmış olduğu fasya ve kaslardan ayrıldığı yara biçimidir. Böyle yaralanmaları vücudun her bölgesinde görebildiğimiz gibi; özellikle bacaklarda, gövde, kafa derisi, yüz ve genital bölgelerde daha sık görmekteyiz (11-13). Lokal degloving yaralanmaları genellikle geniş damar yaralanmaları ile beraber görülür. Massif kanamalar ve deglove yaralanan bölgelerdeki deride pleksusların yırtılması deri ve yumuşak dokuların kısa sürede nekroza gitmesine sebep olur.

Degloving motorluracılar da tekerlekler endüstride ise dönme ve çekme hareketini sağlayan makara sistemlerinin makaslama kuvvetleri ve yüksek hızla oluşturdıkları sürtünme ile ekstremitenin teması sonucu oluşur. Deri, makaslama veya sürtünme kuvvetleriyle yırtıldığı için degloving yaralanmalar genellikle açık olmakla birlikte bazen cilt açılmadan sadece alttaki fasyadan ayrılmasıyla kapalı degloving yaralanmaları da görülebilir. Hudson ve ark. (14) 1992 yılında Kapalı degloving yaralanmaları hakkında en geniş çalışmayı yapmışlardır. Slack (15) 1952 yılında, bacak, ayak ve topukta lastik (tyre) sürtünmesiyle ilişkilendirdiği açık yaraları ilk kez degloving yaralanması olarak tanımlamıştır. Bu çalışmada açık degloving yaralanmasına bağlı olarak sekonder sepsis, subkutanöz kan desteğinin kaybına sekonder deri nekrozu ve gecikmiş deri gangrenini belirlemiştir. Ayrıca açık pelvik ve açık ön kol yaralanmalarını da kaydetmiştir. Entin ve ark. (16) 1955 yılında ratlar ve köpekler üzerine ilk deneysel çalışmayı yapmışlardır. Bu çalışmada degloving yaralanmalarına neden olan üç önemli faktör göstermişler. Birincisi; ekstremitenin üzerinde kompresyon kuvveti oluşturan dönen bir silindir; ikincisi; dönme hareketinin sürtünme ile önemli bir torka sebep olması ve üçüncüsü de; yumuşak dokuları bacadaki rijit kemik yapıdan sıyıran soyucu (stripping) kuvvetlerin olması kompresyon kuvvetleri, dönen cismin rotasyon hızı ve makaslama kuvvetlerinin süresi gibi faktörler degloving yaralanmasının derecesini yani hasarın büyüklüğünü belirlemektedir. Ayrıca Entin, yaşında kısmen önemli olduğunu

Açıklama [s2]: İlk başta deglovingi sonra derinin kanlanması, dolaşımı, yara iyileşmesi ve pıhtılaşmadan bahset. En son kullanacağın ilaçları yaz

Açıklama [s3]: Bunu ilk başta anlataım

Açıklama [s4]: Diğer tez ile kelimeler ve cümleler tıpta tıp aynısı, biraz değiştirmen gerekli

açıklamıştır. Makaslama kuvvetlerine direncin değişimi ve subkutanöz dokunun niteliğindeki sekonder değişikliklerden dolayı yaşlı hastalarda degloving yaralar daha sık görülmektedir. Ayrıca romatoid artrit gibi deride atropati ve subkutanöz dokularda majör problem oluşturan hastalıklardada degloving yaralanmalar daha sık veya hasarın daha büyük olduğunu belirlemişlerdir. Tıbbi duruma sahip hastalarda daha sık görülmektedir. degloving yaralanmalarda nekroz ve sekonder enfeksiyondan önce derin fasyanın dışında olmasına rağmen alttaki kaslarda yaralanma ve damar yırtılmalarına sınıtlarla oluşan hemorajilerde ayrıca gözlenmiştir.

Açıklama [s5]: Diğer tezin aynısı biraz cümleleri değiştir.

Geniş degloving yaralanmalarının erken teşhisi ve tedavisi yapılmadığında enfeksiyon gelişmekte ve ölümcül bir enfeksiyon olan nekrotizan faciite yol açmaktadır. Komplikasyonların şiddeti; yaralanmanın hangi mekanizmayla oluştuğuna, eşlik eden yaralanmalara, anatomik bölgesine, genişliğine, degloving yaralanmasının kapalı mı, açık mı olduğuna bağlı olarak değişir (17).

1.1.1.1. Degloving yaralanmalarda klasifikasyon

Degloving yaralanmaları çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Bu sınıflama temel olarak 4 patern üzerinde yapılır. Bunlar; sınırlı avülsiyon, çevresel (circumferential) olmayan, çevresel (circumferential) tek planda, çevresel (circumferential) çok planda şeklinde tanımlanır. Degloving yaralanmaları tek başına olduğu gibi çoğunlukla birçok tipi birarada bulunur (17). Degloving yaralanmaları kapalı ve açık olarak sınıflandırılır. Morel-Lavallée lesions (MLL) 1868 yılında Maurice Morel-Lavallée tarafından genelde uyluk bölgesinde cildin fasiadan ayrılıp hemolenfatik sıvının burada birikmesi olarak tanımlanmıştır (18).

Bu yaralanma çok önemli bir yaralanma olup genelde pelvik bölge (30%) , uyluk (20%) olmakla birlikte (15, 19-21) diğer anatomik lokalizasyonlardada görülür (22). Bu yaralanmalar spor (23) ve motorlu araç çarpmalarına bağlı olarak gelişir.

Degloving yaralanmaları bulunduğu anatomik lokalizasyona görede klasifiye edilir. Degloving yaralanmaları vücudun her tarafında görebildiği gibi en sık alt ekstremitede görülür (Şekil 1) optimal seviyede uygun tedavisi olmazsa yüksek morbidite ve mortalite potansiyeline sahiptir (24). Yine kafa derisi (25), üst ekstremit (Şekil 2) (13), topuk (Şekil 3) (26) degloving yaralanmaları sık görülür. Bunlarda ciddi kan kaybı ve hemodinamik bozukluklar çok sık görülmektedir.

Ayrıca genital bölge (27) degloving yaralanmalarında sonuçları itibarıyla önemlidir. degloving çocuklarda sıklıkla görülen topuk degloving yaralanmalarında ciddi olabilir ki ayak fonksiyonlarının sağlanması karmaşık cerrahi girişimler gerektirebilir (28, 29).



Şekil 1. Bacakta degloving yaralanma

McGrouther ve Sully (30) 1980 yılında Degloving yaralanmaların dağılımını belirlemek için yaptıkları araştırmada. Sadece geniş kapsamlı degloving yaralanmaları incelemişler. Yaralanmaların çoğunun alt ekstremitede olduğunu göstermişlerdir. Uylukta %63, diz çevresinde %58.6 ve bacakta %77.4 degloving yaralanmaları tespit etmişler. Yaralanmalarda benzer oranda deri kaybının olduğu ve çoğunlukla sirküler olduğunu kaydetmişler. Üst ekstremitede degloving yaralanmaları hemen tamamı çevresel olduğu tespit edilen çalışmada oranı alt ekstremitede yaralarından daha az sıklıkta (1/6) görüldüğünü saptamışlar. Çalışmayı yaparken ek bazı verileride değerlendirmişler ve yaşın düşük zeka seviyesinin ve alkol kullanımının deglovin yaralanmalarda predispozan faktörler olarak belirlemişler.



Şekil 2. Kolda degloving yaralanma

Kudsk ve ark. (31) 1981 yılında degloving yaralanması olan hastaların verilerine göre bölgelere göre sıklığını; bacak %31.6, uyluk %21.1, pelvis %21.1 ve ayak %13.2 olarak belirlemişler bacak degloving yaralanmaları çoğunlukla tibia açık kırıklarıyla birlikte görülür. Saf degloving yaralanmalarında görülebilir her iki yaralanma tipinin farkı tedavilerinin farklılık arzemesidir.



Şekil 3. Topuk degloving yaralanma

Ayak degloving yaralanmaları çocuklarda çok sık görülen degloving yaralanmasıdır. çoğunlukla ayağın araba veya diğer motorlu taşıtların tekerleğinin

altında kalması sonucu ayak dorsum derisinin taban yapılardan sıyrılması şeklinde görülür. Çoğunlukla ayak dorsumu etkilenebildiği gibi bazen sirküler (çevresel) de olabilir. bu durumda ayak dorsum ve taban derisi tamamen sıyrılmıştır. Ayrıca ayakta kemik kırıklarında görülebilirki çoğunlukla degloving yaralarının komplike olması kemik kırığını yaranın minör komponenti olarak değerlendirilmesine sebep olur (Şekil 4) (32).



Şekil 4. Ayak degloving yaralanma

El degloving yaralanmaları sıklıkla parmakları içerir ve klasik olarak yüzük avulsiyon tipi yaralanmalar sonucu ortaya çıkar (Şekil 5). Bu konu Carroll ve ark. (33) 1974 yılında 4 tipe ayırdıkları bir sınıflama yapmışlardır. Sınıflandırmada tip 4 yaralanma açık falangeal kırıkla birlikte görülür ve tedavisi için primer amputasyon seçeneğini öne sürmüşler Urbaniak ve ark. (34) parmak Degloving yaralanmalarını 3 tipe ayırmıştır: Tip 1; dolaşım yeterli, tip 2; dolaşım yetersiz ve tip 3; tam degloving veya tam amputasyon. Tip 2 ve 3 yüzük yaralanmalarında iyi sonuç elde etmek için mükemmel mikrocerrahi gereklidir (2, 34-36). Tip 1 yüzük yaralanmalarında replantasyon veya revaskülarizasyonun mümkün olmadığı durumlarda, bazen avülse cildi tam kat greftolarak kullanmak mümkün olabilir.



Şekil 5. Parmak amputasyonu

Majör degloving yaralanmalar avuç içi ve el dorsumunda göreceli olarak daha az sıklıkta görülür. Tenar kas yapısındaki hasar ile ilişkili palmar bölgede ve el derisinde aşırı degloving vardır. Yumuşak doku tedavisi ile karşılaştırıldığında kırıklar göreceli olarak minör önem taşımaktadır (37) (Şekil 6).



Şekil 6. Elde degloving yaralanma

1.1.1.2. Degloving yaralanmalarda tanı

Deglovin yaralanmalarda teşhis ve bundan sonra izlenecek tedaviye karar vermek genelde zorlu bir süreçtir (25, 38) Bir açık kırık ile ilişkili deglovingin varlığını saptamak genellikle kolaydır. Deglove olan derinin canlılığı ve

deglovingin boyutları gibi faktörler tanı koyulmasından çok tanı sonrası izlenecek tedavi açısından önem arzeder. Küçük alanlardaki deglovingavülsiyeye olan sahasının kan dolaşımının tamamen kaybedilmemesi olası iken ve deglove flebin rezeksiyonu gerekmezken daha geniş alanlarda deglovingde deri kan dolaşımının varlığı şüphelidir ve cerrah deri rezeksiyonunun genişliğine karar vermedegüçlük çeker. Travma sonrası acil şartlarda görülen degloving yaralanmalarda hastalar preoperatif değerlendirilirken, hastanın yaşı, yaralanmanın mekanizması, varolan kronik hastalıkları; subkutanöz doku ve deri atropatisine eşlik eden romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıklar, diyabet, diğer kronik hastalıklar ve özellikle deride değişikliğe sepep olan kortikosteroidler ve diğer ilaçları kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Cerrahi öncesi degloving yarası veya yaraları bir bir incelenmelidir. yaralanma çevreselmi tek plandamı kısaca tipini belirlenmelidir. Ayrıca eşlik eden kas yaralanmaları, kemik kırıkları var mıdır belirlenmelidir. Bütün bunlar belirlenip cerrah tarafından kayıt altına alınmalıdır. Bundan sonra cerrahın deglove sahayı genişletmemeye özen göstermesi önemlidir. Yaşlı hastalarda deriye baskı uygulamak derinin fasyadan sıyrılmasına sebep olabilir. Yara debridmanı yapmak ve kanlanmayan deriyi rezeke etmeye karar vermek oldukça güçtür. Rezeksiyon sınırına karar vermenin en kolay yolu dremal kanlanmanın başladığı yere kadar rezeke etmektir. Ayrıca başka testlerde bu konuda yardımcı olabilir. Bu testler, turnike testi (39) ve fluorescein testidir (30). Turnike testinde Tansiyon aletinin manşonu ekstremitedeki yaralanma bölgesinin proksimaline yerleştirilir ve birkaç dakika için şişirilir. Gevşetildiğinde deride reaktif hipereminin varlığı, derideki solukluğun normale dönmesi ve basınca tepkisinin olması vaskülarize derinin sınırını belirler. fluorescein testinde ise İntravenöz flourescein enjeksiyonu sonrası ultraviyole ışıkla normal vaskülarize doku floresan ışık verir. 1gr % 5 flourescein 200 ml izotonik içinde deglove yaralara 10 dakikada infüzyonla verilir. 10 dakika bekledikten sonra ultraviyole ışıkla bakılıp deglove derideki vasküler renklenme tespit edilir. Sarı ışık alanları sağlam vasküler yapıları, mavi ışık ise tahrip olan vasküler yapıları yani ölü olan deriyi gösterir (30). Her ne kadar sonuçları açısından önemli bir test olsada acil şartlarda bu testin uygulanma şansı çok azdır.

Kapalı degloving (MLL) yaralanmalarında tanı 1/3 hastada gecikmektedir. Klinik tablonun belirsizliği ekimoz ve ödem cilt altındaki yaralanmayı tespit etmeyi güçleştirmektedir.

Muayene ile cilt altındaki kolleksiyonun palpasyonla tespit edilmesi ve uygun görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi tanıya götüren etkenlerdir (31). Ultrasound, BT, MRI kullanılabilecek önemli görüntüleme yöntemi olup. MRI MLL tanısı koymada çok daha etkindir (17).

1.1.1.3. Degloving yaralanmalarda tedavi

Degloving yaralanmalar; tedavisi karmaşık ve bir çok parametreyi birarada düşünmeyi gerektiren yaralanmalardır. Dokuların nekroz oranı, canlı dokuların tespiti ve etkilenen dokuların kan desteğinin boyutu dikkatlice tespit edilmelidir. Genel tedavi prensipleri olarak; yaranın mümkün olan en kısa sürede kapatılması, en uygun kalitede bir deriyle kapatılması, en kısa sürede fonksiyonlara olabildiğince dönülmesi ve sekonder bir girişim oluncaya kadar dokuların korunması prensiplerini içerir (13).

Avülsiyeye yüzük parmak amputasyonlarda en iyi cerrahi tedavi sıklıkla replantasyon ve revaskülarizasyondur. Çoğu zaman deglove deri total kopmuşsa bu parça replantasyonla tekrar yerine konabilir. Her iki prosedür de uygun cerrahi ekipmana ve büyük uzmanlık gerektiren işlemlerdir. Bundan başka travma hastasının sıklıkla hayatı tehdit eden başka yaralanmaları olduğundan, replantasyon ve revaskülarizasyona yeterli zaman ve imkan bulunamaz (17).

Sınırlı degloving yaralanmalarında eğer yaralanmalarda tendon, kemik, eklem açıktaysa serberst doku flepleriyle kapatılabilir. Serbest doku flapleride mikrovasküler cerrahi gerektiren işlemlerdir. Bu flepler ya anterolateral tigh (40) flep gibi sadece deri flebi olabileceği gibi latissimus dorsi kas flebi (41) gibi kas flebi olup kasın üstü deri greftiyle kapatılabilir. Ne yazıkki dünyada çok az merkezde yaygın olarak serbest doku transferi yapan merkez bulunmakta ve deneyimli mikrovasküler cerrahlar azınlıktadır. Replantasyon sonrası skar revizyonu, flep inceltilmesi veya sindaktili açılması gibi cerrahi girişimlerde gerekebilir (13).

Avülsiye deri bazen kısmi kalınlıkta veya tam kalınlıkta deri greftlerinin kaynağı olarak kullanılır. Bunun için avülse deri ye defatting yapılır ve iyice yıkanıp debride edilen yara üzerine konur (42) bu işlem ya avülze flep bağlantı yerinden kesilmeden bazen de pedükül ince ve saha çok genişse kesilerek greft olarak konur.

Kudsk ve ark. (31) 1981 yılında yüksek enfeksiyon insidansı kadar deglove deri yaklaştırılması ve redüksiyonu sırasında bir kaç gün içinde %50 flep nekrozu geliştiğinitespit etmişler. Tedavi amacıyla avülsiye flepten alınan kısmi kalınlıkta ve tam kat derigreftleriyle kapatılan yaranın iyi sonuçlar verdiğini belirtmişler. Deglove derinin elastik özelliğinin kaybolması ve bu flebin altının düz olmayıp girintili çıkıntılı olması split thicknes deri grefti almayı güçlendiren sebep olarak görülmektedir. Bu amaçla Mc Grouther ve Sully (30) Gibson ve Ross 1965 yılında belirttiği özel bir dermatom olan gibbon ross dermatomunun kullanılmasını tavsiye etmişlerdir. Goris ve Nicolai (43) avulsiye deri flebi kesilerek sağlam uyluk üzerinde gerilerek normal el dermatomuyla split thicknes deri greftinin klasik el dermatomuyla alınabileceğini belirtmişlerdir.

Zeligowski ve Ziv (44) 1987 yılında greft alınmadan önce deglove alanın eski yerine sütüre edilip sonra greft alınmasını önermişlerdir. Bazı araştırmacılar ise flebi aldıktan sonra iki tane split deri grefti almışlar. Ardından flebi kaldırıp, alttaki yağ dokusunu defatting yaparak üçüncü grefti almışlar. Bu greftleri +4°C de bir hafta sakladıktan sonra kullandıklarını belirtmişlerdir (45).

Son yıllarda vacuum-assisted closure (VAC) cihazının kullanılmasıyla özellikle alt ekstremitde degloving yaralarında yara yatağının greft koymaya hazırlanmasına olanak sağlamış ve standart uygulama haline gelmiştir (41, 42, 46).

1.1.1.4. Degloving yaralanmalarda bölgeye göre tedavi uygulamaları

Özellikle bacak degloving yaralanmalarında kemik kırıklarda birlikte görülür. Tibia açık kırıklarıyla beraber görülen degloving yaralanmalarında tedavi debridman, deglove dokununu tekrar yerine sütüre edilmesi veya greft seçeneklerinin uygulanması şeklindedir. Ancak tibi kemik olarak açıkta kalmakta çoğu zaman greft uygulamasına izin vermemektedir. Kemik üzerinin kapatılması için lokal ve serbest deri flepleri önerilmektedir. Bacak ve uyluk yaralanmalarındada son yıllarda standart uygulama haline gelen VAC cihazı

uygulanmasıyla tibia üzerinin granülasyon oluştuktan sonra greftlenmeside önerilmektedir (17).

Ayaktaki degloving yaralanmalar da benzer şekilde tedavi edilir. Ayak degloving yaralanmaları özellikle çocuklarda sık görülen yaralanmalardır ve tedavisi özellik arzemektedir. Ayak dorsumundaki yaralanmalarda genellikle tendonlar açığa çıkmakta tedavide greft koyma seçeneği ortadan kalkmaktadır. Bu amaçla ya lokal yada serbest deri, kas flepleri önerilmektedir. Ayak taban derisi özellik arzeden bir deridir ve mümkünse korunması için özel çaba sarfedilmelidir (47). Yine aynı çalışmada Sommerland ve Mc Grouther (47). Çevresel degloving yaralanmalarda ayak taban derisinin korunmasının mümkün olmadığı durumlarda lokal flep kullanılmasını önermişler. Bazı hastalara ayak tabanında total kayıp olan hastalarda elektif diz altı amputasyonunda düşünülebileceğini belirtmişlerdir. Ayak tabanının split thicknes deri greftiyle kapatılması geç dönemde özel ayakkabı kullanılmasına rağmen efektif olmadığını ve reküürrent yaralara sebep olduğu ve ilk operasyondan 2 yıl sa-on-d-ra dizaltı amputasyona yol açtığını kaydetmişlerdir.

Ayak dorsum ve ya taban degloving yaralanmalarında VAC cihazı uygulanmasıdayara hazırlanması ve sonrasında tam kalınlıkta greft uygulanması için önerilmektedir (17).

Üst ekstremitte degloving yaralanmaların tedavi yaklaşımının ana hatları şöyledir;

1. Deglove parçanın kurtarılması için revaskülarizasyonunun arteriyel anastomoz ve arteriovenöz shuntla sağlanması
2. Kurtarılamayan dokuların mikrocerrahi veya cerrahi yöntemle rekonstrüksiyonunun sağlanması (48).

Öncelikli hedefler ise doku kaybının sınırlandırılması, enfeksiyon kontrolü, seri debridmanların yapılması, kompartman sendromunu önlemek için fasyotomi yapılması yumuşak dokuların kapatılması ve sonuçta yumuşak dokuların sekonder rekonstrüksiyonudur (49).

El degloving yaralanmaları yıkıcı olabilir. bir parmak ampütasyonunda replantasyon dışında hiçbir seçenek parmağın fonksiyonel ve kozmetik açıdan doğal durumunu sağlamaz (50) replantasyon ve mikrovasküler cerrahi için birçok seçenek

denenebilir. Dorsal bir cilt kaybı için lokal veya karın flebi, hatta başparmak total amputasyonu için ayak 2.parmak transferi düşünülmelidir (51).

Bazı cerrahlar bilekteki deglove cildin venini radial artere uçyan anastomoz la replanteettikten sonra canlılığını artırmak için desepitelize edip karında bunun için hazırlanan cebe gömerler (52) ve yakın zamanlarda modifiye karın flebi ("compartmented abdominal flap" olarak bilinir). El ve parmak degloving yaralanmalarında tek flep seçeneği olarak sunulur (53). Yine komplet parmak degloving yaralanmalarında parallelogram-shaped free flap kol medialinden kaldırılıp parmağa sarılarak parmak yüzeyinin kapatıldığı rapor edilmiştir (54). Üst ekstremité kompleks degloving yaralanmalarında omental flepler iyi seçenek olabilir. Uzun vasküler pedikülü, geniş ve esnek bir yapıda ve vaskularizasyonunun çok iyi olması kompleks 3 boyutlu defektlerin kapatılmasına ve konturlara yerleşmesine olanak sağlar. Degloving parmakta geçerli bir yaklaşım olarak bir diseke parmak kan akımı yeniden kurmak için venlerin arterilizasyonuda önerilmektedir. Çünkü deglove dokuda ven hasarının çok daha az olduğu ön görülmektedir (55, 56).

Vücudun diğer bölgelerindeki degloving yaralanmalarındada karın, skalp vb gibi, daha önce bahsedilen prensiplere uygun olarak tedavileri düzenlenmelidir (17).

Kapalı degloving tanısı konduktan sonra tedavisi cerrahi ve konservatif olarak yapılır. Hematom perkutanöz aspirasyonla boşaltılıp bandajla kompresyon uygulanması yapılır. Bu uygulama yetmezse cerrahi olarak yaranın açılıp hematomun boşaltılması debridman yapılması ve VAC uygulanması şeklinde yapılır.

1.1.1.5. Degloving yaralanmalarda sonuç

Degloving yaralanmaların tedavi sonuçlarına ait yapılan çalışmalar azdır. Var olan çalışmalarda iki sonuç üzerinde durulmaktadır. Birincisi fonksiyon diğeri ise kozmetik sonuçlardır. Yaranın büyüklüğü kapanma şekli greft veya flep kullanıldığı ve vücut yerine ve fonksiyonlarına göre sonuçlar farklılık göstermektedir. Örneğin flep konulan hastalarda kalın flepler bazı yerlerde sorun olurken (parmak, el bileği), split thickness deri greft konulan hastalarda bölgeye göre yağ dokudan yoksun direk kas üstüne konan greftin oluşturduğu çukur ve greftlerin mavimsi renkte olması bazı yerlerde hipertrofik ağsı görüntüler kozmetik sorunlar olarak belirtilebilir. Buda

hasta memnuniyetinin azalmasına sebep olur (45). Bazı hastalar butip kozmetik problemleri önemsemezken. Bazı bacak degloving yarası olan hastaların sonraki dönemlerde giyim tarzlarını değiştirdikleride belirtilmiştir (30). Fonksiyon açısından ise eklem hareket kısıtlılığı, eklem komşuluğunda olan degloving yaralanmalarında görülebilecek kontraktürlerdir. Bu açıdan erken taedavi sonrası fizik tedavi yapılması önerilebilir.

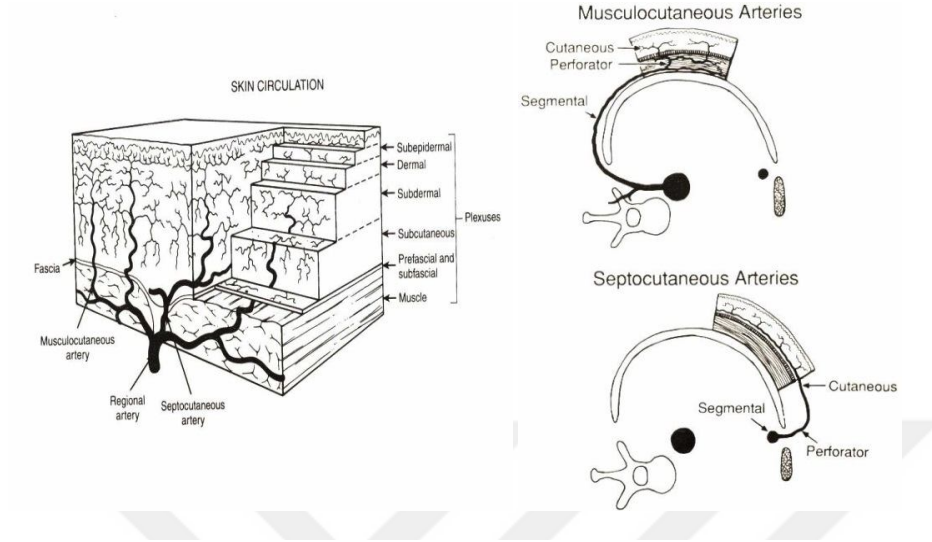
1.1.2. Derinin kanlanması

Deri vücudun en büyük organıdır. Homeostazisi sağlamak için ısı regülasyonu ana görevlerinden biridir. Bu önemli fonksiyon yayılım, iletim ve ısıma ile ısı değişimine imkân tanıyan ve ter bezlerini besleyen, özellikle dermal ve subdermalpleksustaki zengin kutanöz arter ve ven ağı ile sağlanır (57).

Deri kanlanmasının ana kaynağı aortadan çıkan segmenter damarlardır. Segmenter damarlar derin dokulardan yüzeysel dokulara doğru ilerlerken her biri vücudun belirli bölgesini besleyen damarlar verirler. Bu damarlar kaslar arasındaki fibröz septaları izleyerek; bazıları direkt olarak deriye, çoğu ise kas içine giden dallara ayrılırlar. Direkt olarak deriye giden, deri altında yüzeysel olarak seyreden ve direkt deriyi besleyen damarlar direkt kutanöz damarlar, deri altında daha derinde seyreden ve perforarörlerle deriye ulaşan damarlara **septokutan** damarlarvekaslar içinden geçerek deriye ulaşan damarlara ise muskulokutan damarlar adı verilir (Şekil 1). Septokutan damarların bir kısmı. Yüzeysel inferior epigastrik arter ve yüzeysel sirkumfleks iliak arter direkt kutanöz damarlara örnek olarak verilebilir. Bai bölgelerde ise septokutan damarlar a örnek radial arterdir. Muskulokutan damarlar kaslar içerisindeki bağ dokularını takip ederek yüzeyelleşir ve üzerlerindeki deriyi beslerler. Deriye verdikleri perforan dalların çapları vücudun çeşitli bölgelerinde farklılıklar taşır. Örneğin rektus abdominis kasını besleyen derin inferior epigastrik arterin, göbek çevresinde perforan dalları nispeten kalın ve belirgindir. Buna karşın, grasilis kasının üzerindeki deriye verdiği damarlar daha küçük çapta ve çoğu zaman belirsizdir. Bu üç arter tipi üç anatomik seviyede (fasiya, derialtı, deri) beş ayrı pleksus oluşturarak derinin beslenmesini sağlar (57).

Açıklama [s6]: Septokutan, muskulokutan ve direk kutanöz damar diye ayrılıyor. Yani 3 lü.

Açıklama [s7]: Tekrar olmuş, üstte anlatmışsın



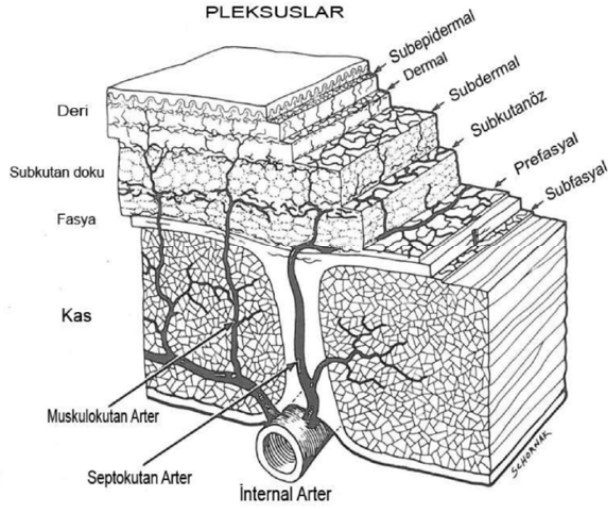
Şekil 7. Derinin kan dolaşımı (58)

Fasiyalpleksusta; kan damarları fasiyanın içinde, altında (subfasiyal) ve üzerinde (prefasiyal) seyrederek. Baskın olan prefasiyalpleksustur. Kan akımı septokütan ve muskulokütan arterlerden gelir. Özellikle ekstremitelerde göze çarpan büyük bir ağdır (57).

Subkutanpleksus; yağ dokusunu yüzeysel (yoğun) ve derin (gevşek) olarak iki tabakaya ayırır. Bu plan anatomik olarak platisma ve skarpafasiyasına denk düşer. Bu sistem özellikle gövdede iyi gelişmiştir (57).

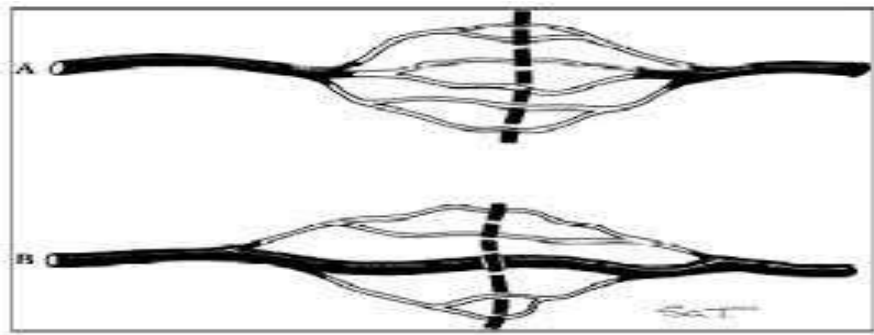
SubdermalPleksus; retikülerdermis'in hemen altında subkutan yağın hemen üzerindedir. Bu bölge deri flebinin kenar kanamasının olduğu bölgedir. Buradan çıkan arteriyollerdermalpleksusu besler.

Dermal -SubepidermalPleksus; papillerdermis'ten başlar, dermoepidermal bileşkeye kadar uzanır. Bu iki pleksus asıl deri kan dolaşımından sorumludur. Dermalpleksusun asıl amacı ısı düzenlemesidir (57).



Şekil 8. Deri dolaşımının pleksusları (58)

Herbiri vücudun belirli bir bölgesindeki deri ve derin dokuları besleyen ana arterler Ian Taylor tarafından kaynak (source) arterler olarak adlandırılmıştır. Kaynak arterler tarafından beslenen her bir bölge bir anjiyozom olarak tanımlanmıştır. Bu anjiyozomları besleyen arterler muskulokutan veya septokutan orijinli olabilir. Komşu anjiyozomlar değişik seviyelerde oluşan anastomozlarla birbiri ile bağlantılıdır. Ian Taylor bu bağlantıları sağlayan damarları “choke” damarları olarak adlandırmıştır (Şekil 9). Venöz dolaşım da arteriyel dolaşıma benzer şekilde organize olmuştur ve bir ana ven tarafından drene edilen vücut bölgesine venozom denmektedir (59).

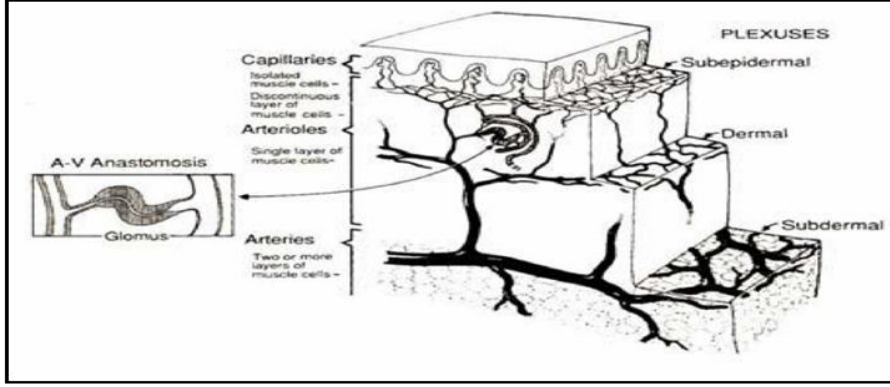


Şekil 9. A.Choke anastomozlar. B:Gerçek anastomozlar. Taylor GI. Derinin Kanlanması (60).

1.1.2.1.Derinin mikrodolaşımı

Mikrodolaşım, kan akımının lokal kontrolünü ve dokuların beslenmesini sağlayan damarlardan oluşur. Mikrodolaşım, 300 μ 'dan küçük arteriollerle başlar ve terminal arterioller, prekapiller sfinkterler, kapillerler, postkapiller venüller, toplayıcı venüller ve musküler venüllerle devam eder (Şekil 10).

Açıklama [s8]: Şekli hemen altına koy



Şekil 10. derinin mikrodolaşımı (58)

Terminal arterler retiküler dermiste kapiller ağı girerek sonlanırlar.

Prekapiller sfinkterler duvarlarında kas bulunan damar ağının son noktasıdır.

Kapiller ağıdaki kan dolaşımını düzenlemede rol oynarlar.

A-V anastomozlar arteriyol ve efferent venlerle bağlantıyı sağlar. A-V anastomozlardan olan kan akımı kapiller yatağına uğramaz ve deriyi beslemekten çok termoregülasyonda rol alır.

İki tip anastomoz vardır. İndirek anostomoz glomerül gibi kıvrımlı yapıda ve dar çaplıdır. Yoğun olarak otonomik sinirlerle innerve olur. Direk anastomoz daha az kıvrımlıdır ve gerçek anastomozdur. Daha seyrek otonomik innervasyonu vardır (61, 62).

1.1.2.2.Deride kan akımı kontrolü

Deri kan akımını etkileyen etkenler damarın kendisinden kaynaklı, kanda dolaşan elementlerden kaynaklı veya her ikisinin etkileşiminden kaynaklı olabilmektedir (62). Derideki dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler nöral innervasyon faktörleri, hümorale faktörler, metabolik faktörler, fiziksel faktörler

olarak sınıflandırılabilir (61). Tablo 1’de deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler topluca gösterilmiştir.

Tablo 1. Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler (19).

NÖROLOJİK	Nörolojik Vazokonstriktörler	Alfa adrenerjik, Seratonerjik
	Nörolojik Vazodilatörler	Beta adrenerjik, Kolinerjik
HÜMORAL	Hüморal Vazokonstriktörler	Nörepinefrin, Epinefrin, serotonin, Prostaglandin F2, Tromboksan A2, Endotelinler
	Hüморal Vazodilatörler	Nitrik oksit, Bradikinin, Histamin, Prostaglandin, Adenozin difosfat, Trombin
METABOLİK	Metabolik Vazokonstriktörler	-
	Metabolik Vazodilatörler	Hipoksi, Asidoz, Hiperkarbi
FİZİKSEL	Fiziksel Vazokonstriktörler	Viskozite, Hipotermi, Myojenik refleks
	Fiziksel Vazodilatörler	Hipertermi, Sempatektomi

Beta adrenerjik ve kolinerjik stimulus, nitrik oksit, bradikinin, histamin, prostaglandin E1, adenozin difosfat (ADP), prostaglandin I2, trombin, hipoksi, asidoz, hiperkarbi, hipertermi ve sempatektomi vazodilatatör etkilidir. α adrenerjik ve serotonerjik stimulus, adrenalin, nöradrenalin, serotonin, prostaglandin F2, Tromboksan A2, endotelinler, viskozite, hipotermi ve miyojenik refleks vazokonstriktör etkilidir. Asetilkolinin vazodilatatör etkisi için Nitrik oksit üreten intakt endotel şarttır. Serotonin, trombin, ADP ve histamin Nitrik oksit salgısını stimüle ederek vazodilatasyona sebep olurlar. Endotelinler endotel tarafından sentezlenen bir grup polipeptiddir ve Nitrik oksitten bağımsız direkt vazokonstriktör etki gösterirler (61-63).

Miyojenik kontrol, arterioler düz kasın kontraksiyonu ile artmış intraluminal basınca etki eden önemli bir regülatuar mekanizmadır. Özellikle 100 mikronun altındaki arteriollerde belirgindir ve artmış basınca karşı normal akımı korur (61, 62).

Sempatik sinir sistemi damarlarda direkt innervasyon yapar ve indirekt çalıştığında bazal vasküler tonusun en önemli koruyucusudur. Bu tonus normal şantlardan veya A-V anastomozlardan akımı sağlar (61, 62). Bunların yanında direkt ve indirekt travmalarda endotel hücre kaybolur veya disfonksiyon oluşur. Sonuç olarak tromboz ve iskemi meydana gelir. İskemi reperfüzyon döngüsünde reperfüzyon reaktif oksijen metabolitlerini oluşturur ve Nitrik oksit üretimini azaltır.

Sonuçta nötrofil adezyonu ve vazokonstriksiyon artar. Reperfüzyon sırasında ilk adım olarak nötrofile bağlı doku yaralanması birçok hücre yüzey molekülleri sayesinde nötrofillerin endotel yüzeyine yapışması ile sağlanır (62).

1.2. Yara iyileşmesi

1.2.1. Akut inflamatuvar evre:

a. Vasküler reaksiyon: Öncelikle vazokonstriksiyon ve bunu takip eden reaktif vazodilatasyon sonucu lenfatik ve vasküler sıvı dokuya geçer. Bu süreçte histamin, serotonin, kininler, PGE1 ve PGE2 gibi mediatörler rol oynamaktadır.

b. Hücresel reaksiyon: Kanamayı durdurmak üzere yara alanına başta trombositler olmak üzere kanın şekilli elemanları göç eder. Trombosit kümelenmesi fibrin tıkaç oluşumu ile sonuçlanır. Ayrıca trombositlerden salgılanan çeşitli proteinler (PDGF-trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF α, β -transforme edici büyüme faktörü, trombosit faktör 4, fibronektin) farklı aşamalarda fonksiyon görür. Nötrofiller antibakteriyel etki gösterir ve canlılığını kaybetmiş dokuyu eritir. Lenfositler, salgıladıkları lenfokinlerle fibroplaziyi uyarır veya inhibe eder. Yara alanına ortalama 5. günde gelen makrofajlar ise yara iyileşmesinin başlıca hücreleridir; bakteri, yabancı cisim, nekrotik materyal vb. fagosite etmelerine ilaveten yeni doku oluşumu için gerekli olan PDGF, TGF α, β , IL-1 (Interlökin 1), TNF (Tümör nekroz faktörü), FGF (Fibroblast büyüme faktörü) gibi sitokinleri salgırlar (64). Ayrıca anjiogenetik faktörlerle neovaskülarizasyona öncülük ederler.

1.2.2. Proliferatif evre:

a) Epitelyal onarım: İlk 24 saat içinde yara kenarlarından veya zedelenmemiş kıl folliküllerinden bazal keratinositler yaralanmış alana göç eder. Trombosit, makrofaj ve fibroblastlardan salgılanan epidermal faktörlerin etkisiyle keratinositler çoğalarak yara yüzeyini kaplar.

b) Dermal onarım: Fibroblastların, 3. günde fibronektin yapılar boyunca yara alanına göç etmesiyle başlar. Fibroblastlar ve genellikle makrofajlardan salgılanan büyüme faktörlerinin katkısıyla kollajen, elastin, fibronektin ve başta proteoglikanlar olmak üzere ekstrasellüler matriks bileşenleri sentezlenir. Fibroblastların, düşük oksijen seviyelerinde canlılığını sürdürebilmelerine rağmen;

kollajen sentez hızı, doku perfüzyon ve oksijenizasyonunun iyi olmasına bağlıdır. Yaralanmadan 1-2 gün sonra, trombosit ve makrofajların salgıladığı anjiogenetik faktörlerin etkisiyle, bölgeye yara iyileşmesinde gerekli maddeleri taşımak üzere neovaskülarizasyon. Endotel hücreleri çoğalarak kapiller tomurcukları oluşturur. Miyofibroblastlar ve fibroblastların yardımıyla 2. haftada yara kenarları merkeze doğru büzüldükten sonra nedbe dokusu meydana gelir.

1.2.3. Yeniden şekillenme evresi (Remodelling)

Bu evre doku zedelenmesinden sonraki 3. haftada başlar, aylar hatta yıllar boyunca devam edebilir. Epidermis ve yeni oluşan ekstrasellüler matrikste bazı değişiklikler meydana gelir. Bu süreç içerisinde, bazal membran ve matriks üzerinde dizilmiş olan bazal hücreler, normal tabakalanmayı oluşturmak üzere farklılaşırlar. Reepitelizasyonu takiben ekstrasellüler matrikste de değişiklikler meydana gelir. Yeni oluşan kollajen liflerin çatısını oluşturan hiyalüronikasit, kondroitinsülfatla yer değiştirir; kollajen liflerin çapraz bağları artar; kollajenaz ile fazla miktarda sentezlenen kollajen yıkılır; tip III kollajen, tip I ile yer değiştirip devaskülarizasyon meydana gelir (65).

Yara iyileşmesinde rol oynayan makrofaj, fibroblast ve endotel hücrelerinin onarım kapasitesi; dokunun oksijenizasyonu, laktat düzeyleri ve ortamdaki büyüme faktörlerine ilaveten beslenme ve endokrin durum gibi sistemik faktörlerden de etkilenir.

1.2.4. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler

1.2.4.1. Lokal faktörler

1- Doku Kan Akımı (Oksijenizasyon): Yara iyileşmesini etkileyen en önemli faktördür. İyi vaskülarize olup oksijenizasyon sorunu olmayan yaralarda iyileşme süratlidir. Vasküleritesi zayıf olan tendon ve kartilajlarda yara iyileşmesi çok geç olmaktadır (66, 67).

2- Yara yerinde hematoma ve seroma gelişimi: Yara uçlarında ayrışmayı artırması ve bakteri üremesi için ortam yaratmasından dolayı yara iyileşmesini geciktirir (67).

3- Enfeksiyon

4- Çok Baskılı Yara Pansumanı: Yaranın kanlanması ve oksijenizasyonuna sebep olacak şekilde baskılı pansuman yapılması yara iyileşmesini geciktirecektir (68).

5-Cerrahi Teknik: Çok sık sütür koyma, sütürlerin sıkı bağlanması, aşırı sütür gerginliği, abdominal fascia yaralanmalarında kollojenaz aktivitesinin olduğu yere yakın sütür koyma hem yara iyileşmesini geciktirecek hem de kötü skar ve nedbe dokusuna yol açacaktır (69).

6-Yabancı Cisimler

7-Nekrotik Doku

8-Lokal Steroid Kullanımı

9-Doku Ödemi

10-Radyoterapi: Endotel injurisi (oblitere tip endarterit gelişir) yaparak, dokuda atrofi gelişimine neden olarak, yoğun fibroze neden olarak, hücre bölünmesi bozarak yara iyileşmesini yavaşlatır. Radyoterapi almış dokuda yara iyileşmesinin eski halinde iyileşebilmesi için gerekli latent periyod 6 ay- bir yıldır (70).

1.2.4.2. Sistemik faktörler

1-Yaş: Yaşın 70'i aşmış olması yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Bunun nedeni olarak kollajen dışı ekstrasellüler matriks protein yapımı azalması ve ek hastalıkların oranının artmasıdır (71).

2-Anemi

3-Beslenme: Özellikle majör cerrahi girişimlerde metabolizma hızlanacağından yara iyileşmesi açısından beslenmenin önemi artar. Operasyon öncesi son 6 ayda vücut ağırlığının %15-25 kaybı yara iyileşmesini bozar. Hipoalbüminemi (Alb<3gr/dl) varlığı yara ayrışma riskini artırır. Kollajen sentezinde rol oynayan C vitamini eksikliği yara iyileşmesini ve yara kontraksiyonunu olumsuz etkileyecektir. Postoperatif ideal yara iyileşmesi için gerekli C vitamini alımı 1gr/gün'dür. Çinko, Bakır, Mg eksikliği durumlarında ise; yara epitelizeasyonu kötüdür. Kronik iyileşmeyen yaralar gelişir (67, 71).

4-Steroidler: Preoperatif dönemde steroid kullanımı yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Bunun nedenleri ise; İnflamatuvar cevabı bozmaları, Kollajen lizisini

arttırmaları, Enfeksiyona normal rezistansı inhibe etmeleri ve Epitelizasyonu bozmalarıdır (56, 71).

5-Sitotoksik ilaçlar: Özellikle methotrexate, 5FU (Fluorourasil), siklofosfamid, nitrojen mustard fibroblast çoğalmasını süprese ederek, kollajen sentezi bozarak yara iyileşmesini olumsuz etkilerler (71).

6-Sepsis

7-Diabetes mellitus: Diabetik kişilerde yara iyileşmesi kötüdür. Kontrolsüz diabette inflamasyon, anjiyogenezis ve kollajen sentezi bozulur. Diabetin anjiyopati ve nöropatik etkileri yara yeri kan dolaşımını olumsuz etkiler (71).

8-Üremi: Kollajen sentezi bozarak yara iyileşmesini negatif etkiler.

9-Ağrı: Özellikle postoperatif ciddi ağrı adrenal ve noradrenalin deşarjı yapar. Buda vazokonstriksiyona yol açarak yara yeri beslenmesini olumsuz etkiler (67, 71).

10- Konnektif doku metabolizma bozukluğu yapan genetik hastalıklar (71); Osteogenezis İmperfekta, Ehler Danlos Sendromu, Marfan Sendromu, Epidermolizis Bülloza

1.2.4. Yara türleri, yara iyileşme türleri, yara komplikasyonları

1.2.4.1. Yara türleri

Yaralar kontaminasyon durumlarına göre, Guglielmo ve arkadaşları tarafından 1981 yılında tanımlanan ve Amerika ve Avrupa'daki birçok cerrahi komisyonlarca kabul gören yara sınıflamasıyla sınıflandırılırlar (70, 72).

a. Temiz yaralar; Cerrahi diseksiyon sırasında yapılan birçok yara steril şartlarda yapılır ve nadiren enfeksiyon gelişir. Temiz yaralarda antibiyotik profilaksisine gerek yoktur. Tiroidektomi, mastektomi, biyopsi, splenektomi, adrenaletomi, sempatektomi, lümen açılmasını gerektirmeyen fitik ameliyatları bu gruba girerler.

b. Temiz kontamine yaralar; Bu yaralarda kontaminasyon deriye ek olarak sindirim, solunum ve ürogenital sistemlerin açılması ile olur. Yani bir cerrahi diseksiyon sırasında eğer mukoza ile kaplı kaviteye giriliyorsa, başlangıçta temiz olan yara buradaki bakterilerle kontamine olur. Histerektomi, kolesistektomi,

komplikasyonsuz ülser için yapılan mide rezeksiyonu bu gruba girerler. Bu tip yaralarda antibiyotik profilaksisi gerekir. Bunun için uygun geniş spektrumlu antibiyotik, ameliyat öncesi dönemde hemen anestezi indüksiyonundan önce verilmelidir. Operasyon süresi uzarsa antibiyotiğin yarılanma süresine göre gerekirse doz tekrarlanır.

c. Kontamine yaralar; Bu yaralar zaten ameliyat sırasında mikroorganizmalarla kontamine olmuştur. Açık yaralanmalar, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve biliyer sisteme ameliyat öncesi olan direkt açılmalar bu tip yaralanmalara örnektir. Bu tip kontamine yaralar daha sonra enfekte olabilir. Kolondan fekaloid materyalin, safra kesesi veya koledoktan enfekte safranin veya kanser nedeniyle rezeksiyon yapılan mideden akan muhteviyatın karın boşluğunu kontamine etmesi ile bu tip yaralar ortaya çıkar. Akut apandisit, akut kolesistit, koledok taşı ve mide kanseri ameliyatları, ince ve kalın barsak rezeksiyonları bu gurubun tipik girişimleridir.

d. Kirli ve enfekte yaralar; Bu tip yaralarda yukarıdaki kaynaklara ek olarak çevreden de bulaşma söz konusudur. Burada artık yarada direkt olarak pürülan materyal vardır. Her çeşit peritonit bu gruba girer.

1.2.4.2. Yara iyileşme türleri

Genel olarak 3 tip yara iyileşmesi vardır: Primer, gecikmiş primer, sekonder yara iyileşmesidir (73, 74).

Primer yara iyileşmesi; Bütünlüğü bozulan dokunun yara dudaklarının yan yana dikiş, stapler veya yapışan bantlarla kapatılma esasına dayanır. Kollajenin ve matris proteinlerinin sentezi depolanması kollajen lifleri arasındaki bağların oluşumu dengeli bir şekilde devam eder. İyileşme minimal ödem, çok ince bir skar ve enfeksiyon olmadan tamamlanır. İyileşme sonrası yara, yaralanma olmadan önceki gücünün %85-90'ını geri kazanır. Skarı çok tatminkar ve iyi görünüşlüdür. Bu tip iyileşme en çok tercih edilendir. Temiz ve temiz kontamine doku defekti olmayan operasyon yaraları buna örnektir

Gecikmiş primer iyileşme; Geniş doku yaralanmalarında, yabancı cisimle ciddi bakteri kontaminasyonu olan yaralarda, yara enfeksiyonunu engellemek amacı

ile yara birkaç gün sonra kapatılır. Bu süreçte yara açık bırakılıp steril serum fizyolojikli petlerle kapatılır. Yara iyilişmesinin normal biyolojik safhaları yaşanır. Yara birkaç gün açık bırakılarak enfeksiyon riski azaltılmış olur. İyileşmenin sonunda primer kapamada ulaşılan gerilme kuvvetine eşit değerler elde edilir. Tersiyer iyileşmede denir. Peritonit yada ampiyeme bağlı kontamine ve kirli postoperatif yaralarda ve 24 saati geçmiş enfekte travmatik yaralarda bu tür iyileşme tercih edilebilir

Sekonder iyileşme; Tam kat yara özellikle doku defekti olan vakalarda açık bırakılarak, granülasyon dokusu ve takiben yara kontraksiyonu ve epitelizasyonu ile iyileşmeye bırakılabilir. Bu yaralara sütüre edilmez. Primer iyileşmede olan inflamasyon, matris oluşumu, epitelizasyon ve skar dokusu matürasyonu süreçleri görülür ancak bazı önemli ayrıcalıkları vardır. Granülasyon dokusu yeni kapiller, proliferen fibroblastlar, kollajen, proteoglikan, fibronektin, laminin içerir. Normalde yara iyileşmesinde kollajen sentezi başlangıçta gerilme kuvvetini sağlarken daha sonra kollajenin matürasyonu ve kollajen lifleri arasındaki bağlar, gerilim kuvvetinin oluşumunda öncelik kazanır. Sekonder iyileşmede önemli olan epitelizasyonun bütünlüğü sağlayacak şekilde tamamlanmasıdır. Epitelizasyonlar skar dokusunun gerilme kuvvetini oluşturmamasından daha önemlidir. Sekonder iyileşme yavaş işleyen bir süreçtir ve epitelizasyonun gelişmesi 4-8 haftayı alabilir. Plonidal sinüs ve perianal fistülotomi olgularında primer kapama tercih edilmeyen durumlarda sekonder iyileşme çok sıkuygulanmaktadır.

1.2.4.3. Yara komplikasyonları

Kanama: Erken kanamanın en sık nedeni yetersiz hemostazdır. Erken masif kanamalarda mutlaka cerrahi girişim ile hemostaz sağlanmalıdır. Geç kanamalarda en sık nedenler hemostaz bozuklukları ve hipertansiyondur ve kendini genelde hematoma olarak gösterirler. Geç kanamaların sık koagülasyon bozukluğu olan, trombositopeni durumlarında, antikoagülan ilaç kullananlarda görülür. Genelde 4-5. günlerde görülür. Yara enfeksiyonlarına, ateş ve yara ayrışmalarına neden olacağı için mutlaka drene edilmelidir (74, 75).

Enfeksiyon; Ortamdaki bakteri ve konak rezistansındaki imbalanstan kaynaklanır. Yara yerinde 10⁵ org/gr'ın üzerinde bakteri olması klinik ve

eksperimental enfeksiyona işaret eder. Postoperatif yara enfeksiyonu en sık 3.5. günlerde görülür. Yara yerinde kızarıklık, pürülan akıntı, hassasiyet, ateş, lökositoz görülür. Basit enfeksiyonlarda dikiş alınarak drenaj yapılabilir. Şiddetli enfeksiyonlarda yara bölgesinin dren kullanılarak veya açık drenaja bırakılarak drene edilmesi gerekir. Yara pansumanı için kullanılan mesh'lerin yaranın drenajı ve oksijenizasyonunu bozmadan uygulanması gerekir. Gram boyama, kültür ve antibiyogram mutlaka yapılmalıdır. Kültür sonucu çıkana kadar gram boyama yardımı ile ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır (76, 77).

Yara açılması; En çok ameliyat sonrası 6. veya 10. günler arasında ortaya çıkar. Malignitesi olan, kaşektik, şiddetli distansiyonu ve kusması olan, akciğer problemleri olan hastalarda sıktır. Yarada enfeksiyon veya hematoma olması yara açılmasına katkıda bulunur (69, 71, 73, 78).

Hipertrofik skar; Aşırı kollajen yapımı sonucu oluşur. Yara ile sınırlıdır. Ortalama olarak cilt seviyesinin 4mm üstündedir. Skar yerinde ödem ve kaşıntı vardır. Zaman içinde geriler, tamamen normale gelebilir (79).

Keloid; İnsizyon hattında kollajen ve glukoprotein depolanması artmıştır. Epidermis aşırı kalınlaşmıştır. Cilt seviyesinin çok üstündedir. Yara sınırlarının dışına çıkmıştır. Spontan gerileme nadirdir. Vücudun bazı anatomik bölgeleri hipertrofik skarlar veya keloidle iyileşme eğilimindedirler. Özellikle sternum ve omuz bölgesi bu konuda örnek olarak verilebilir. Öte yandan göz kapaklarındaki yaralar ise son derece ince bir hat ile skarlaşır (80, 81)

1.3. İnsanda Pıhtılaşma Yolları ve Antitrombotik Sistemler

Trombüs gelişimi normal hemostaz mekanizmalarının sürekli ve uygunsuz bir şekilde uyarılması neticesinde olur. Hemostaz sisteminin aktif hale gelmesinde temel tetikleyici olay damar endotel devamlılığının bozulmasıdır (82). Endotel kaybına yol açan başlıca sebepler şunlardır (83):

- 1) Cerrahi veya travma neticesinde damar devamlılığının bozulması
- 2) Uzun süreli spazm
- 3) Damar üzerine klemp uygulanması

Damar bütünlüğünün bozulması ile hasar gören endotel hücrelerinden salgılanan endotelin gibi vazokonstriktörler ve refleks nörojen mekanizmaların

etkisiyle kısa süreli bir vazokonstriksiyon ile kanama kontrol edilmeye çalışılır. Daha sonra trombositler vepıhtılaşma sistemi devreye girer. Onarım sonrasında, hemostaz ve kan akımının devamlılığının sağlanması ve dengelenmesi, endotel, trombositler ve pıhtılaşma sisteminin birbiri ile uyumlu olarak çalışması sonucu ortaya çıkar; .

Endotel hücresi yaralanma anında hemostaz ve pıhtılaşma olaylarını tetiklerken diğeryandan antitrombosit, antikoagülan ve fibrinolitik fonksiyonlar da görür. Sağlam endotel kanakımındaki trombosit ve pıhtılaşma sistemine ait proteinleri güçlü trombojenik etkiye sahip subendotelial maddelerden ayırır. Bu maddelerden en güçlü etkiye sahip olanı kollajendir. Yaralanma anında sağlam endotel hücrelerine aktive olmuş trombositlerin yapışması prostasiklin (PGI_2) ve nitrik oksit (NO) tarafından önlenir. Endotel membranında bulunan trombomodulin reseptörü trombini bağlayarak hem onu pıhtılaşma kaskadından uzaklaştırır hem de güçlü bir antikoagülan madde olan protein-C'yi aktive eder. Aktive olan protein-C faktör Va ve VIIIa'yı enzimatik yolla parçalar. Endotel hücresi ayrıca bazı plazminojen aktivatörleri salgılayarak oluşan pıhtı artıklarının anastomoz hattından temizlenmesine yardımcı olur.

Endotel hücresi Von Willebrand faktörünü sentezler. Bu faktör trombositlerin kollojene yapışmasında anahtar faktördür. Ayrıca endotel hücresi pıhtılaşma sisteminin ekstrasik yolunu harekete geçiren doku faktörünü de yaralanma anında serbestler.

Endotel devamlılığının bozulmasıyla trombositler subendotelial kollojenlerle temas ederek aktive olur. Von Willebrand faktörü vasıtasıyla trombosit adezyonu gerçekleşir. Daha sonra trombosit yapısında bulunan granüllerden sekresyon meydana gelir ve sekrete edilen ADP gibi maddelerin etkisiyle bölgede trombosit agregasyonu oluşur.

Pıhtılaşma sistemi, bir dizi proenzimlerin birbirini aktive eden aktif enzimlere dönüşmesi olayıdır. Son basamakta eriyebilir bir plazma proteini olan fibrinojen aktif trombin tarafından ağ yapısındaki fibrine dönüştürülür. Trombosit kümeleri pıhtılaşma sisteminin son ürünü olan fibrin tarafından stabilize edilir ve sağlam bir trombus yapısı oluşur.

Fibrinojen intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki ayrı yoldan aktive edilir. İntrinsik yol özetle yüzey teması ile entrinsik yol ise doku hasarı neticesinde aktif hale gelir. Her iki yol faktör X seviyesinde birleşerek ortak bir yoldan ilerlerler.

Oluşan pıhtının yaralanma bölgesinde sınırlı olarak tutulması doğal antikoagülasyon sistemi tarafından sağlanır.

Antitrombinler faktör IXa, Xa, XIa ve XIIa gibi serin proteazları inhibe ederek etki gösterirler. En önemli üyeleri anti-trombin III'tür. Bu maddeler endotel üzerindeki heparin benzeri moleküllere bağlanarak aktif hale gelirler. Heparin ve sentetik türevleri bu maddelere bağlanıp, onları aktive ederek etki gösterirler.

Protein C ve S yine endotel üzerinde yer alan trombomodülin ile aktive olarak faktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederler. K vitamini bu basamakların kofaktörü olarak işlev görür.

Plazmin plazminojenin aktive olmasıyla oluşur, fibrini parçalayarak kandanzaklaştırılmasını sağlar. Plazminojen iki grup plazminojen aktivatörü (PA) tarafından aktive edilir:

1) Ürokinaz benzeri plazminojen aktivatörleri plazmada bulunur ve kandaki plazminojeni aktive eder. Sentetik türevleri fibrinolitik tedavi amacıyla kullanılır.

2) Doku tipi PA (*tissue-PA*) fibrine bağlandığında aktive olur, bu nedenle pıhtı bölgesinde spesifik ve güçlü etki gösterir. Sentetik türevleri fibrinolitik tedavi amacıyla kullanılır.

Ayrıca bakteriyel bir ürün olan streptokinaz da fibrinolitik bir ajan olarak tedavide kullanılır.

1.3.1.Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

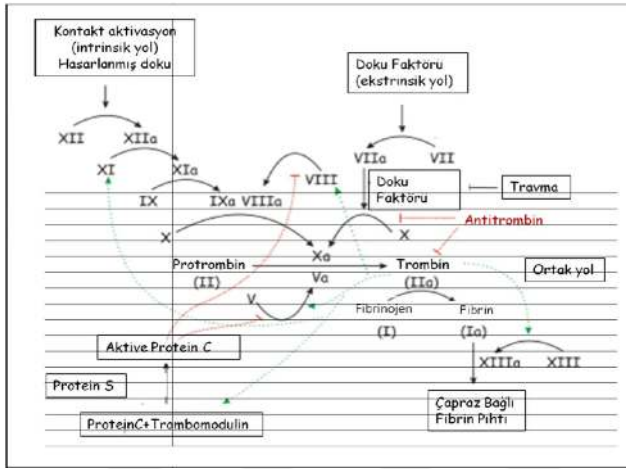
Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tromboz oluşturma riski yüksek olan durumlarda kullanılabilen antikoagülan bir ilaçtır (84).

Heparin pıhtılaşmayı engelleyen doğal bir polisakkarittir. Heparin yapısında değişik boyutlarda moleküler ağırlıktaki zincirlerden oluşur. Bunlar 5000 ve 40000 Dalton arasında değişmektedir. Neredeyse tüm heparin preparatları domuz bağırsak ve akciğer mukozasından elde edilir. Yüksek ve düşük molekül ağırlıktaki kısımların antitrombin (AT) için farklı afiniteleri vardır.

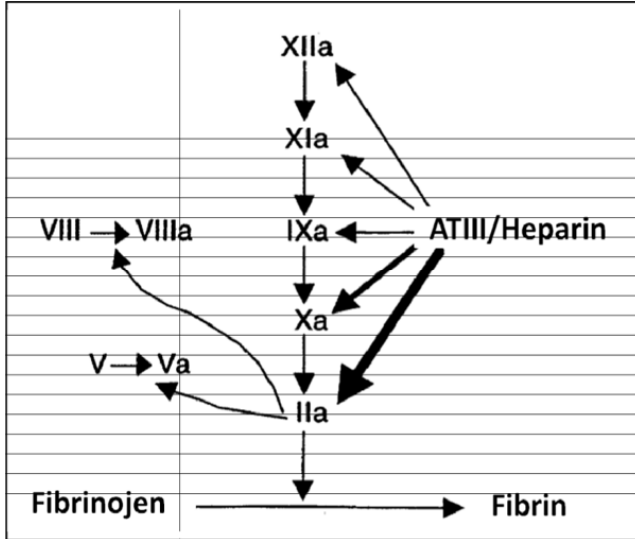
Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) sadece kısa zincirli polisakaritlerden oluşur. Bunların molekül ağırlıkları ortalama olarak 8000 Dalton'dan daha azdır. DMAH çeşitli depolimerizasyon ve bölünme işlemlerinden sonra elde edilir.

Açıklama [s9]: Uzun harfini yazman gerekebilir?

Heparin ve DMAH antikoagulan aktivitelerini antitrombin aktivasyonu ile gösterirler. Antitrombin-Heparin birleşmesiyle bir takım pıhtılaşma faktörleri inaktif hale geçer (Şekil 11-12).



Şekil 11. Koagülasyon şeması (85).



Şekil 12. Heparin-Antitrombin birleşkesinin inhibe ettiği pıhtılaşma faktörleri. En çok Faktör 2a (trombin) ve Faktör 10a etkilenir (86).

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerinin klinikte daha çok tercih edilmesinin 3 temel sebebi vardır: 1.Antifaktör 10a aktivitesine göre kısmen azalmış anti-faktör 2a aktivitesi (87, 88).

2.Deneysel olarak hayvanlarda daha uygun yarar-zarar oranı gösterilmiş (89, 90).

3.Daha üstün farmakokinetik özellik, (91, 92).

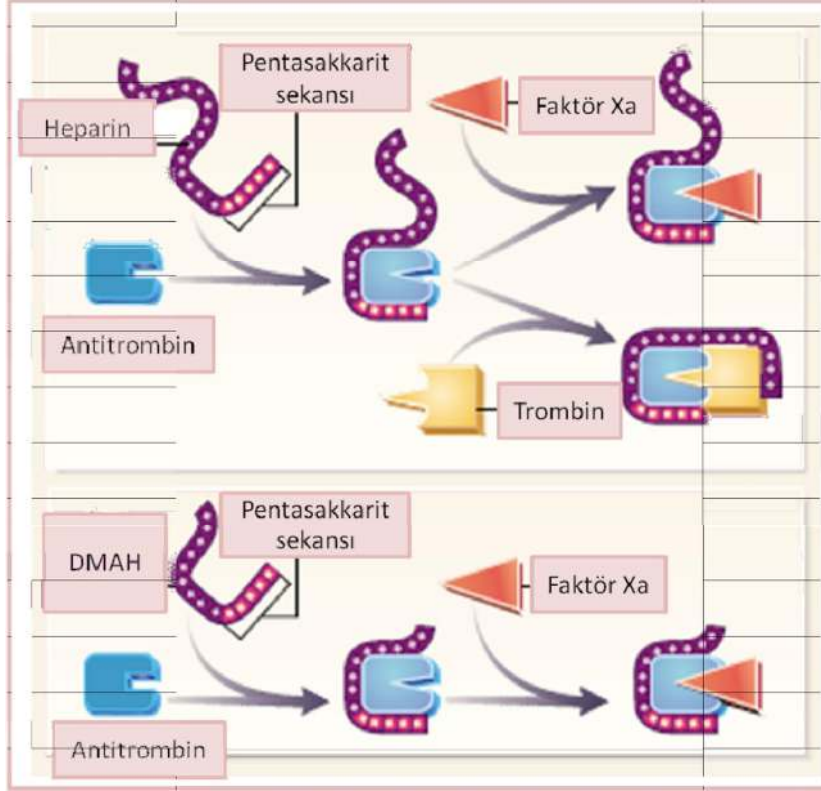
Düşük molekül ağırlıklı heparinlerinin moleküler ağırlığından dolayı AT3'e bağlama etkisi düşük olmakla beraber faktör 10a'yı bağlama özelliği iyidir ve antikoagülan etkisinin çoğu bundan kaynaklanır. AT3'e bağlanması az olduğu için de APTT'de değişiklik gözlenmez. DMAH'in yarılanma süresi 3-4 saat arasındadır. Subkutan yolla, laboratuvar parametreleriyle değerlendirilmeden, günde bir veya iki kez kullanılabilir (84) (Şekil 13).

Klinik uygulamalara bakıldığında tromboembolizme karşı profilakside kullanıma yönelik yayınlar bulunmaktadır. Genel cerrahide genel anestezi öncesi venöz tromboemboliyi azalttığı ve pulmoner emboliyi %70 azalttığı gösterilmiştir (93). Alt ekstremitenin ortopedik cerrahisinde derin ven trombozu (DVT) %50-70 olarak görülmektedir. Akut spinal kord yaralanmasında DVT yaklaşık %40 hastada gelişmektedir. Çoklu travmada DVT %50 olarak izlendiği gösterilmiştir (53). Femoropopliteal bypass greftlerinde de açıklığın sağlanmasında etkili olduğu görülmüştür (94).

Tromboz tedavisinde uygulamalar görülmektedir. Venöz trombozda yapılan meta-analiz çalışmalarında düşük molekül ağırlıklı heparinin trombüs büyümesini heparine kıyasla daha fazla önlediği gösterilmiştir (95, 96). Kararsız anjina tedavisinde de DMAH'nın heparin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (97, 98).

İskemik inme tedavisinde de DMAH plasebo ile kıyaslanmış. Çalışmanın sonunda DMAH verilen grupta daha iyi sonuçlar alındığı görülmüştür (99).

Plastik cerrahi literatüründe daha çok mikrocerrahi sonrası akım devamlılığının sağlanmasında kullanımına yöneliktir. Konjeste tavşan kulak modelinde DMAH'nın flep sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir (8). Deneysel tromboz modelinde DMAH'nın heparin kadar trombozu önlediği gösterilmiştir (100).



Şekil 13. Antitrombinin (AT) 'in DMAH ve heparin ilişkisi.

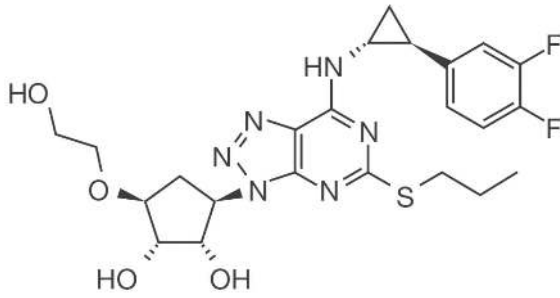
Bu moleküllerin AT ile ilişkisi sonrasında Faktör 10a ile etkileşim artmaktadır. Trombinin AT aracılığıyla inaktivasyonu üçlü heparin-antitrombin-trombin birleşimiyle olmaktadır. Bu da ancak 18 sakkarit ünite uzunluğundaki zincirlerle olur. Bu da DMAH'nın neden trombine karşı inhibitör etkilerinin az olduğunu açıklamaktadır (101).

1.3.1.1. Ticagrelor (AZD6140)

P₂Y₁₂ reseptörünün geri dönüşümlü antagonisti olan AZD6140, oral aktif olan sentetik bir preparattır. Yükleme dozu yapılmadan iki saat içerisinde etkinin başlaması, daha fazla trombositin inhibe etmesi, ilacın kesilmesinden sonra kısa sürede etkisinin kaybolması diğer antitrombosit ilaçlara göre üstünlükleri arasındadır. Sağlıklı gönüllülerde doza bağlı yapılan faz I çalışmalarında, AZD6140'ın 100 mgr veya 400 mgr oral olarak alındığında emilimi hızlı olup, doğrusal ve doza bağlı bir

farmakokinetiğe sahiptir. Tüm trombositlerin inhibisyonuna alımından iki saat sonra ulaşmaktadır (102).

Bir antitrombosit ajan olan ticagrelor, ADP bağımlı trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu önleyebilen P_2Y_{12} ADP reseptörü üzerinden etkili, seçici ve tersinir olarak bağlanan ADP reseptör antagonisti olarak etki eder (9). Ticagrelor bu etkisi ile trombüs oluşumu ile gelişen damar tıkanıklığını azaltarak kalp krizini önleme amaçlı kullanılmaktadır (10).



Şekil 14. Ticagrelorun kimyasal yapısı (63).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Tüm uygulamalar Üniversitemizin Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 2015/09 sayılı toplantıda alınan 104karar no ile onay alındıktan sonra Uygulama ve Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Bu çalışmada 250–270 gram ağırlığında Wistar Albino cinsi, 12-15 haftalık, 32 adet rat kullanıldı. Ratlar her grupta 8 rat olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Tüm ratlarda kuyruk bölgesinde degloving yaralanması oluşturuldu. Sadece degloving yaralanması oluşturulup ilaç verilmeyen ratlar Grup 1 olarak adlandırıldı. Grup 2'de Ticagrelor, Grup 3'de Enoksaparin, Grup 4'de ise Enoksaparin+Ticagrelor birlikte verildi (Tablo 2).

Tablo 2. Ratların çalışma için gruplandırılması

Deneklerin sınıflandırılması			
	n	Enoksaparin	Ticagrelor
Grup 1	8	Verilmedi	Verilmedi
Grup 2	8	Verilmedi	Verildi
Grup 3	8	Verildi	Verilmedi
Grup 4	8	Verildi	Verildi

Açıklama [s10]: Tablo alt yazısı yazmalısın

2.1.1. Barınma

Ratlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde günün 12 saati ışıklı 12 saati karanlık olan, 21- 24° C sıcaklığındaki odalarda, her biri ayrı kafeslerde olacak şekilde toplam 14 adet kafeste 15 gün boyunca barındırıldı.

2.1.2. Beslenme

Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan pelet forumundaki standart rat yemi kullanıldı ve ad libitum yöntemi ile beslendi. İçme suyu olarak musluk suyu verildi. Ratların istedikleri kadar yem yemelerine ve su içmelerine izin verildi.

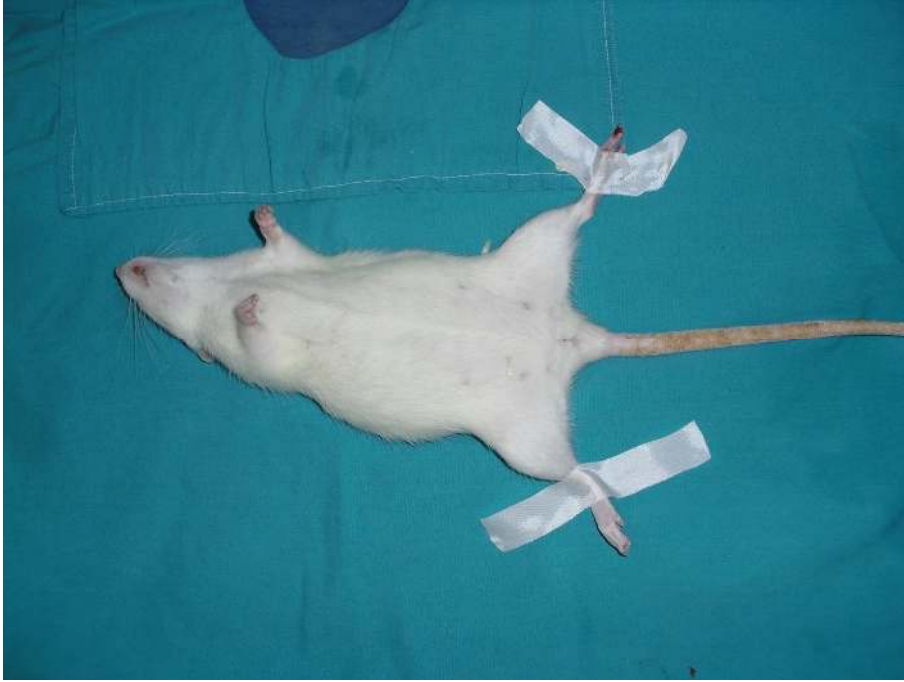
2.2. Deneysel Protokol

2.2.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Ratlara cerrahi uygulama yapmak için 50 mg/kg % 10'luk ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid

(Rompun® flakon, Bayer, İstanbul, Türkiye) intramüsküler yoldan verilerek anestezi verildi. Denekler sırtüstü pozisyonda yere yatırılarak arka bacakları bant yardımı ile zemine yapıştırıldı. Ratın kuyruk bölgesi polivinilpirolidon iyot solüsyon (Batticon solüsyon, Adeka, İstanbul, Türkiye) ile dezenfekte edilerek operasyon hazırlığı tamamlandı (Şekil 15)

Açıklama [s11]: Povidone iyot değilmi bu



Şekil 15. Anestezi verilip cerrahiye hazırlanan Wistar Albino cinsi rat

2.2.2. Cerrahi Teknik

Öztuna ve ark'nm (35) tarif ettiği şekilde kuyruğun başlangıç noktasının 5 cm distalinde cilt ve ciltaltı dokusu kuyruk tendonu ve vasküler yapıları korunarak sirküler şekilde kesildi. Daha sonra başparmak ve işaret parmağı ile orta kuvvette traksiyon uygulanarak cilt ve cilt altı dokunun kesinin altındaki tendon ve vasküler yapılardan distale doğru 3 cm avulsiyon sağlandıktan sonra traksiyon sonlandırıldı. Kuyruk distalinin bağlantıları korundu. Avulsiyon oluşturulduktan on beş dakika sonra avulsiye doku eski yerine 5-0 propilen suture ile primer dikildi.

Açıklama [s12]: Referans no ekle

Polivinilpirolidon iyot solüsyonu ile pansuman yapılarak ameliyat sonlandırıldı (Şekil 16,17, 18)



Şekil 16. Degloving yara oluşturmak için yapılan ölçüm ve çizim



Şekil 17. Kuyruğa yapılan traksiyon



Şekil 18. Degloving yaranın tekrar dikilmesi

2.2.3. İlaç Uygulamaları

Grup 1'e preoperatif ve postoperatif herhangi bir ilaç verilmedi.

Grup 2'ye operasyondan hemen sonra oral gavaj ile ticagrelor tablet (Brilinta[®], AstraZeneca AB, Södertälje, İsveç) salin içinde çözünmüş olarak 20mg/kg yükleme dozu verildi, sonraki günler 2x10mg/kg idame dozu devam ettirildi.

Grup 3'e operasyondan hemen sonra 100 ünite/kg enoksaparin (Clexane[®] 6000 anti-Xa/0.6 ml kullanıma Hazır Enjektör/Aventis Intercontinental, Fransa) subkutan olarak verildi, sonraki günler de aynı dozda devam ettirildi.

Grup 4'e ise operasyondan hemen sonra oral gavaj ile Ticagrelorsalin içinde çözünmüş olarak 20mg/kg yükleme dozundave Enoksaparin 100 ünite/kg subkutan olarak verildi, sonraki günler ticagrelor 2x10mg/10mg enoksaparin 100mg/kgidame dozlarıdevam ettirildi.

Açıklama [s13]: İdame dozları farklı mı?

Ondört gün boyunca her grup gruplarına özgü ilaçlar verilerek ve günlük pansumanları yapılarak takip edildi.

2.2.4. Çalışmanın Sonlandırılması

Ondört günlük tedavinin tamamlanmasını takiben ratlar tekrar cerrahi müdahale için hazırlandı. 50 mg/kg % 10'luk ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® flakon, Bayer, İstanbul, Türkiye) intramüsküler yoldan verilerek anestezileri sağlandı.

Sırayla grup 1, grup 2, grup 3ve grup 4 deneklerin daha önce kuyruk bölgesinde oluşturulan ve sütüre edilen degloving yara bölgelerinde oluşan nekrozun uzunluğu ve genişliği milimetrik olarak ölçülüp not edildi. Mikroskopik inceleme için nekroz bölgesi eksize edilip biyopsi materyeli olarak alındı. Biyopsi materyalleri % 10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde tespit edildi. İşlem sonrasında ratlar karbondioksit solutma yöntemi kullanılarak sakrifiye edildi.

2.2.5. Histolojik İnceleme

Histolojik değerlendirme Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında, Prof. Dr. İbrahim Hanifi Özercan tarafından yapıldı.

Blok olarak alınan doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit içerisinde fikse edilip %5'lik formik asitte bekletildi. Rutin histopatolojik hazırlıklardan sonra parafin bloklara alınan materyaller Leica Rotary mikrotom yardımıyla 5µm'lik vertikal kesitlere ayrıldı. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (HE) ve Hematoksilen Van Giesson boyaları ile boyanıp BX 51 Olympus marka ışık mikroskobu altında tecrübeli bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Tüm preparatlardaki doku lezyonları National Pressure Ulcer Advisory Panel'ine (NPUAP) göre hazırlanan skala ile değerlendirildi (Tablo 3)

Tablo 3. NPUAP (National Pressure Ulcer Advisory Panel)

HİSTOPATOLOJİK STAGE	
Stage 0	Normal cilt
Stage 1	İnflamasyon hakim, sağlam cilt ve sağlam epidermis
Stage 2	Epidermisi parsiyel tutan cilt kaybı
Stage 3	Tam kat cilt kaybı, subkutan doku nekrozu, fasiaya doğru ilerleme gösteren tam tabaka cilt nekrozu
Stage 4	Tam tabaka cilt kaybı ve geniş doku destrüksiyonu ve nekrozu ve tam kat lezyon

Açıklama [s14]: Bu tabloya benzer bir şey daha önceki sayfalarda olduğu için bunu silip, yukarıdaki düzenleyelim

2.3. İstatistiksel Yöntem

Denek takip formları aracılığı ile toplanan veriler, SPSS v20 paket programı kullanılarak veri tabanı oluşturulduktan sonra elektronik ortama aktarılmış ve istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak bir nonparametrik test olan Paired Samples Test kullanıldı. İstatistiksel çalışmada % 95 güvenilirlik düzeyi dikkate alındı. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Kontrol ve ticagrelor grubundan bir enoksaparin+ticagrelor grubundan 2 adet rat çalışmanın ilk günlerinde öldüler. Diğer ratlar değerlendirme sonuna kadar yaşadılar. Ölü ratlar çalışma dışı bırakıldı. Hiçbir ratta yara yerinde enfeksiyona rastlanmadı. Operasyon sonrası ikinci gün tüm ratların kuyruk distallerinde şişme, avulsiye segmentte hafif siyanoz gözlemlendi. Postoperatif 4.günden sonra kuyruktaki avulsiye segmentteki siyanozun daha da belirginleştiği görüldü. Beşinci günden itibaren kuyruktaki avulsiye segmentte iskemik alanların oluştuğu görüldü. Onbeşinci günün sonunda ise kuyruktaki segmentin parsiyel yada totale yakın nekroz olduğu görüldü. İki ratta kuyrukta avulsiye ciltte nekroz gelişmesine sekonder olarak 4 mm'lik dehisens gözlemlendi. Tüm deneklerde cilt nekrozu ölçülebilir düzeye geldi. Nekrozların bir kısmı sirküler bir kısmı parsiyel olduğu tespit edilince alınan biyopsi materyali olarak Sasaki'nin "papertemplate" metodu ile nekroz alanı/total deglove edilen alan, asetat ve milimetrik kağıt yardımıyla yüzde olarak hesaplandıktan sonra makroskopik incelemeler tamamlandı ve her grup için ortalama değerler hesaplandı (resim g) ticagrelor, enoksaparin ve ticagrelor+enoksaparin verilen gruplarda nekroz oranları birbirine yakın olup; nekrozların çoğu sirküler değildi. kontrol grubunun hemen tamamında 1 tane dışında sirküler nekroz mevcuttu ve kontrol grubundakinektotik saha ölçümü diğer gruplardakinden daha fazla bulundu (Tablo 4)

Açıklama [s15]: Grup 1 de ortalama nekroz bu kadar, grup 2 de şukadar, vs... ortalama nekroz miktarlarını yazalım

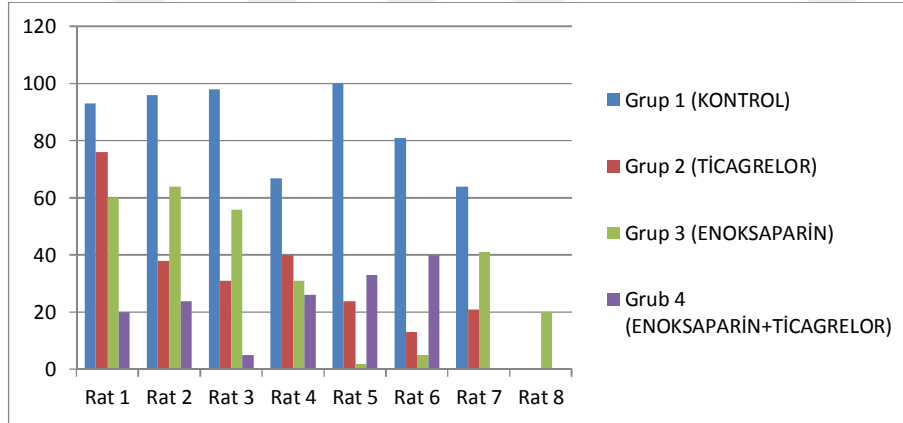


Şekil 19. Total deglove edilen kuyruktan alınan biyopsi materyali milimetrik kağıtta görünümü

Açıklama [s16]: Ne demek istemişsin

Tablo 4. Nekroz oranlarını gösteren klinik bulgular

KLİNİK BULGULAR				
	Grup 1 (KONTROL)	Grup 2 (TİCAGRELOR)	Grup 3 ENOKSAPARİN	Grup 4 (ENOKSAPARİN+T İCAGRELOR)
Rat 1 (%)	5.4 cm ² /5.75 (93)	4.75cm ² /6.25 (76)	3.6cm ² /6 (60)	1.2cm ² /6 (20)
Rat 2 (%)	6 cm ² /6.25 (96)	2.2cm ² /5.75 (38)	4cm ² /6.25 (64)	1.5cm ² /6.25 (24)
Rat 3 (%)	6cm ² /6.1 (98)	1.9cm ² /6 (31)	3.5cm ² /6.25 (56)	0.3cm ² /5.75 (5)
Rat 4 (%)	3.9cm ² /5.75 (67)	2.4cm ² /6 (40)	1.9cm ² /6 (31)	1.6cm ² /6 (26)
Rat 5 (%)	5.75cm ² /5.75 (100)	1.5cm ² /6.25 (24)	0.15cm ² /5.8 (2)	2 cm ² /5.75 (33)
Rat 6 (%)	4.9cm ² /6 (81)	0.8cm ² /5.75 (13)	0.3cm ² /5.7 (5)	2.5cm ² /6.25 (40)
Rat 7 (%)	3.7cm ² /5.75 (64)	1.5cm ² /6 (21)	2.5cm ² /6 (41)	-
Rat 8 (%)	-	-	1.25cm ² /6.25 (20)	-



Şekil 20. Nekroz oranlarını gösteren klinik bulgular

Onbeşinci gün nekroz tamamen sirküler olup en yüksek nekroz oranı %100 en düşük nekroz oranı %64 olarak bulundu. Grup 1 ortalama nekroz oranı %85.5 olarak bulundu (Şekil 21)



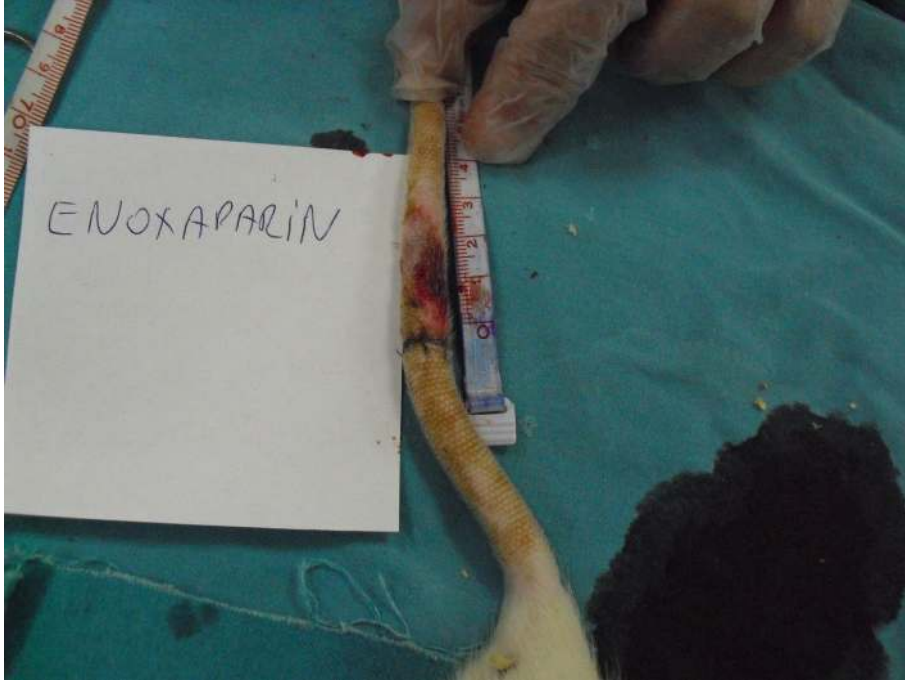
Şekil 21. Grup 1 (kontrol) kuyruk nekroz alanı

Onbeşinci gün grup 2 (Ticagrelor) de nekroz alanları çoğunlukla parsiyel olup iki ratta sirküler görüldü. En yüksek nekroz oranı %76 en düşük nekroz oranı%13 olarak bulundu. Grup 2 (Ticagrelor) de ortalama nekroz oranı %34.7 olarak tespit edildi (Şekil 22)



Şekil 22. 1 Grup 2 (Ticagrelor) kuyruk nekroz alanı

Onbeşinci grup 3 (Enoksaparin) de nekroz alanları çoğunlukla parsiyel olup bir ratta sirküler nekroz görüldü. En yüksek nekroz oranı %64 en düşük nekroz oranı %2 olarak bulundu. Grup 3 (Enoksaparin) de ortalama nekroz oranı %34.8 olarak tespit edildi (Şekil 23)



Şekil 23. Grup 3 (Enoksaparin) de kuyruk nekroz alanı

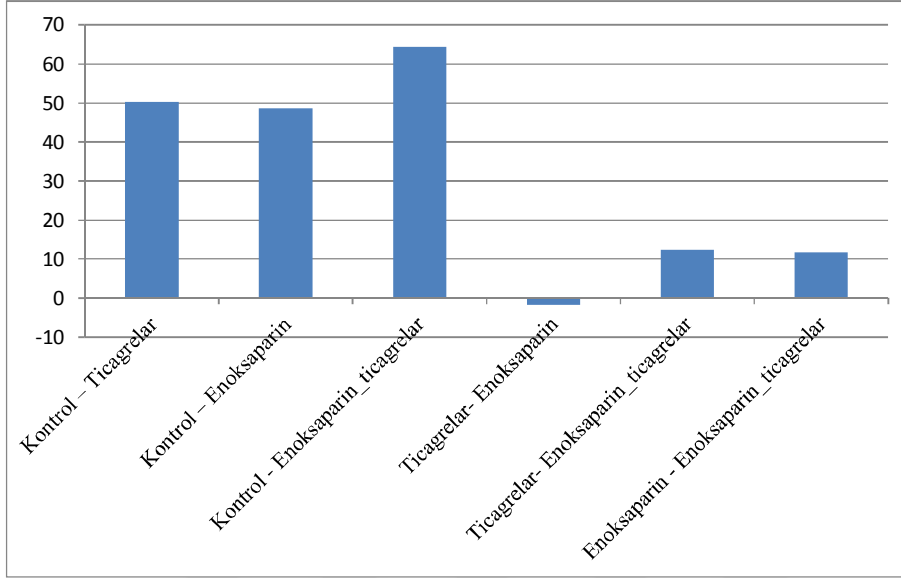
Onbeşinci gün grup 4 (Enoksaparin+Ticagrelor) de nekroz alanları çoğunlukla parsiyel olup iki ratta sirküler nekroz görüldü. En yüksek nekroz oranı %40 en düşük nekroz oranı %5olarak bulundu. Grup 4 (Enoksaparin+Ticagrelor) deortalama nekrozoranı %24.6 olarak tespit edildi (Şekil 24)



Şekil 24. Grup 4 (Enoksaparin+Ticagrelor) de kuyruk nekroz alanı

Tablo 5. Klinik bulguların istatistiksel anali

KLİNİK BULGULAR	Paired Differences		t	p
	Ortalama	Std. sapma		
Kontrol – Ticagrelar	50,2857	22,69886	5,861	,001
Kontrol – Enoksaparin	48,5714	27,59141	4,658	,003
Kontrol – Enoksaparin ticagrelar	64,5000	20,25586	7,800	,001
Ticagrelar- Enoksaparin	-1,71429	20,08909	-,226	,829
Ticagrelar- Enoksaparin ticagrelar	12,3333	28,64030	1,055	,340
Enoksaparin – Enoksaparin ticagrelar	11,6667	37,93503	,753	,485



Şekil 25. Klinik bulgularında analiz

Onbeşinci gün heparin grubu, kontrol, ticagrelor, enoksaparin ve enoksaparin+ticagrelor gruplarının klinik ölçümlerine istatistiksel analiz için Paired Samples Test uygulandı ve p değerinin 0.05 ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Test sonucunda; (Tablo)

Ticagrelar- Enoksaparin grupları arasındaki p değeri 0.829 bulundu ve farkın anlamsız olduğuna karar verildi.

Ticagrelar- Enoksaparin_ticagrelar grupları arasındaki p değeri 0.340 bulundu ve farkın anlamsız olduğuna karar verildi.

Enoksaparin - Enoksaparin_ticagrelar grupları arasındaki p değeri 0.485 bulundu ve farkın anlamsız olduğuna karar verildi.

Kontrol – Ticagrelar grupları arasındaki p değeri 0.001 bulundu farkın anlamlı olduğuna karar verildi.

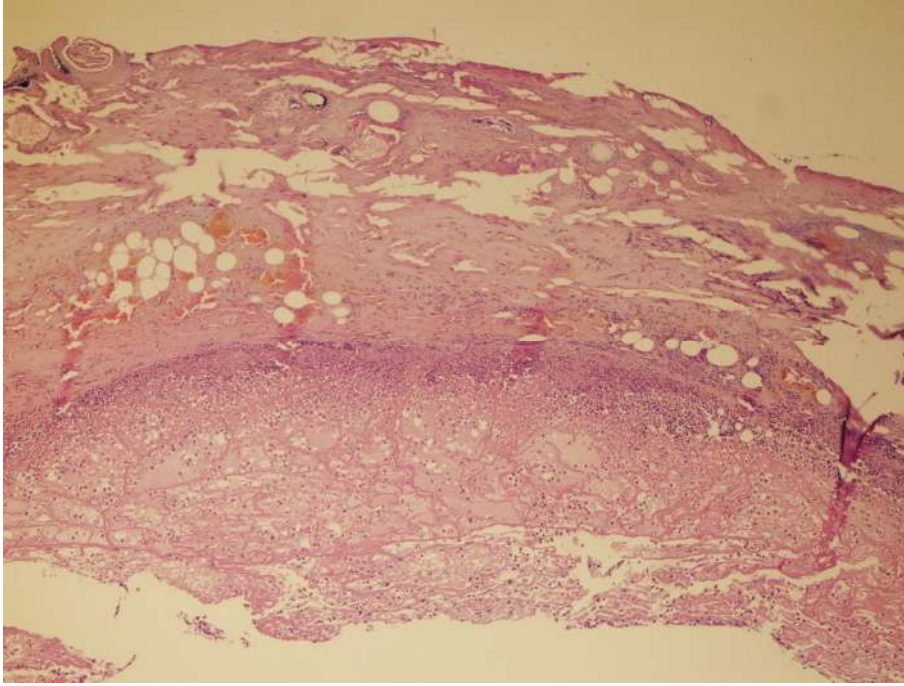
Kontrol – Enoksaparin arasındaki p değeri 0.003 bulundu farkın anlamlı olduğuna karar verildi.

Kontrol - Enoksaparin_ticagrelar arasındaki p değeri 0.001 bulundu farkın anlamlı olduğuna karar verildi.

3.2. Histopatolojik Bulgular

Onbeşinci gün sonunda enoksaparin, ticagrelor ve enoksaparin ve ticagrelor gruplarından alınan doku örneklerinde daha çok inflamasyon ve epidermisi parsiyel tutan cilt kaybı hakimken kontrol grubundan alınan doku örneklerinde daha çok tam kat cilt kaybı ve subkutan doku nekrozu hakimdi az miktarda da parsiyel epidermis kaybı mevcuttu tablo 3

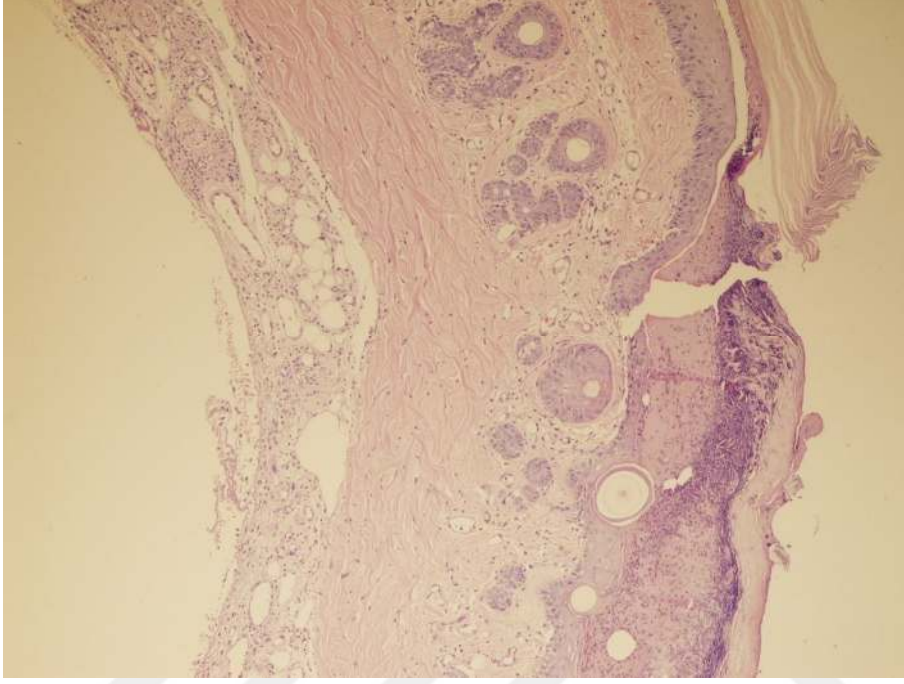
Onbeşinci gün kontrol grubundan alınan örneklerde baskın oranda Tam tabaka cilt kaybı ve geniş doku destrüksiyonu ve nekrozu ve tam kat lezyon ve çoğunluğu stage 4 ve stage 3 olarak değerlendirildi. kontrol grubundan alınan doku örneklerinde en büyük stage 4 olarak en küçük ise stage 2 olarak değerlendirildi (Şekil 26). Kontrol grubunun ortalama histopatolojik değeri 3.4 olarak bulundu (Tablo 6).



Şekil 26. 15. gün kontrol grubu X100 büyütme

Onbeşinci gün grup 2 (Ticagrelor) den alınan örneklerde baskın oranda Epidermisi parsiyel tutan cilt kaybı, Tam kat cilt kaybı, subkutan doku nekrozu, fasiaya doğru ilerleme gösteren tam tabaka cilt nekrozu ve çoğunluğu stage 3 ve stage 2 olarak değerlendirildi. grup 2 (Ticagrelor) den alınan doku örneklerinde en

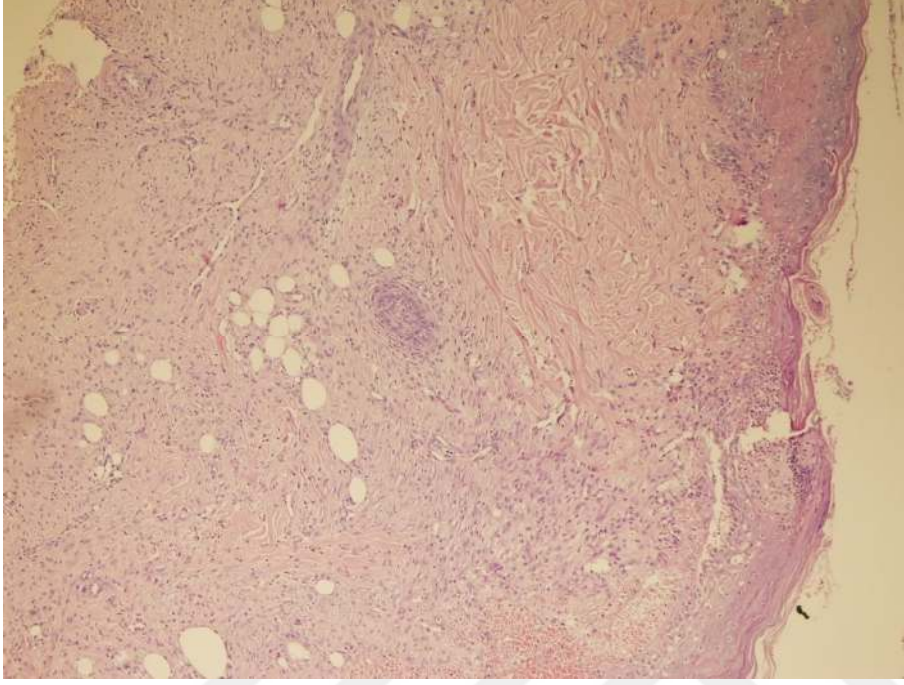
büyük stage 3 olarak en küçük ise stage 2 olarak değerlendirildi (Şekil 27). Grup 2 (Ticagrelor) nin ortalama histopatolojik değeri 2.5 olarak bulundu (Tablo 4).



Şekil 27. 15. gün grup 2 (Ticagrelor) X100 büyütme

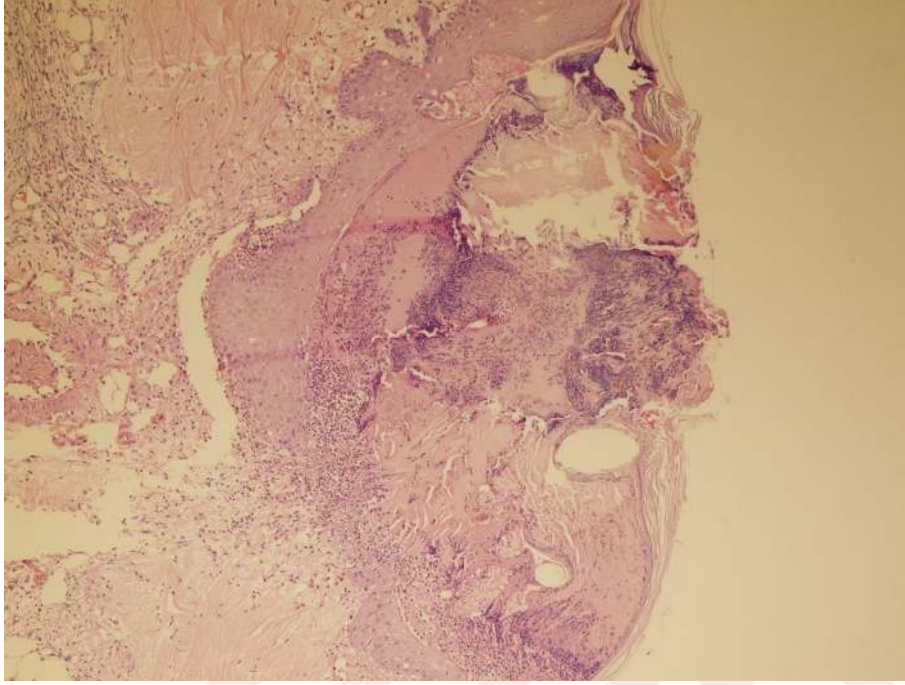
Onbeşinci gün grup 3 (Enoksaparin) den alınan örneklerde baskın oranda, Tam kat cilt kaybı, subkutan doku nekrozu, fasiaya doğru ilerleme gösteren tam tabaka cilt nekrozu ve çoğunluğu stage 3 ve stage 2 olarak değerlendirildi. Grup 3 (Enoksaparin) den alınan doku örneklerinde en büyük stage 3 olarak en küçük ise stage 2 olarak değerlendirildi (Şekil 28).

Grup 3 (Enoksaparin) in ortalama histopatolojik değeri 2.5 olarak bulundu (Tablo 4).



Şekil 28. 15. gün grup 3 (Enoksaparin) X100 büyütme

Onbeşinci gün grup 4 (Enoksaparin+Ticagrelor) den alınan örneklerde baskın oranda, Tam kat cilt kaybı, subkutan doku nekrozu, fasiaya doğru ilerleme gösteren tam tabaka cilt nekrozu ve çoğunluğu stage 3 ve stage 2 olarak değerlendirildi. Grup 4 (Enoksaparin+Ticagrelor) den alınan doku örneklerinde en büyük stage 3 olarak en küçük ise stage 2 olarak değerlendirildi (Şekil 29). Grup 4 (Enoksaparin+Ticagrelor) ün ortalama histopatolojik değeri 2.6 olarak bulundu (Tablo 4).

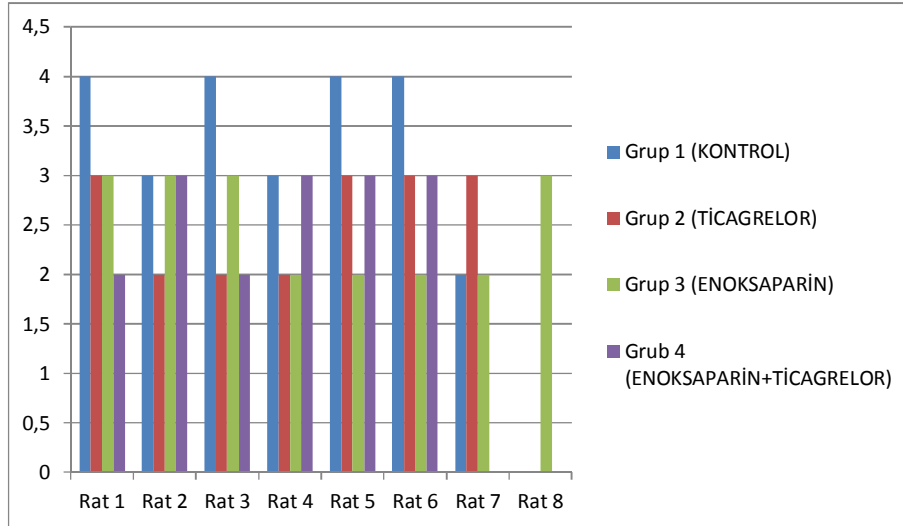


Şekil 29. 15. gün grup 4 (Enoksaparin+Ticagrelor) X100 büyütme

Tablo 6. Grupların Histopatolojik Skorları

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR				
	Grup 1 (KONTROL)	Grup 2 (TİCAGRELOR)	Grup 3 ENOKSAPARİN	Grup 4 ENOKSAPARİN+TİCAGRELOR)
Rat 1	4	3	3	2
Rat 2	3	2	3	3
Rat 3	4	2	3	2
Rat 4	3	2	2	3
Rat 5	4	3	2	3
Rat 6	4	3	2	3
Rat 7	2	3	2	-
Rat 8	1	1	3	-

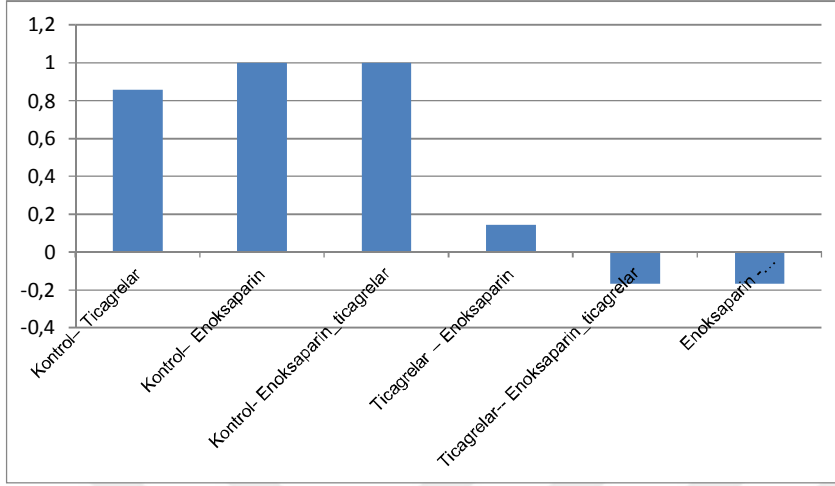
Açıklama [s17]: Bu ratlar öldümü?
Öldüyse bulgular kısmında belirtelim.



Şekil 30. Grupların Histopatolojik Skorlar Grafiği

Tablo 7. Histopatolojik bulguların istatistiksel analiz

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	Paired Differences			
	Ortalama	Std. sapma	t	p
Kontrol- Ticagrelar	,85714	,89974	2,521	,045
Kontrol- Enoksaparin	1,00000	,81650	3,240	,018
Kontrol- Enoksaparin_ticagrelar	1,00000	,89443	2,739	,041
Ticagrelar – Enoksaparin	,14286	,89974	,420	,689
Ticagrelar-- Enoksaparin_ticagrelar	-,16667	,75277	-,542	,611
Enoksaparin - Enoksaparin_ticagrelar	-,16667	,98319	-,415	,695



Şekil 31. Histopatolojik bulguların istatistiksel görünümü

Onbeşinci gün heparin grubu, kontrol, ticagrelor, enoksaparin ve enoksaparin+ticagrelor gruplarının histopatolojik ölçümlerine istatistiksel analiz için **Paired Samples Test** uygulandı ve p değerinin 0.05 ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Test sonucunda; (tablo)

Ticagrelor- Enoksaparin grupları arasındaki p değeri 0.689 bulundu ve farkın anlamsız olduğuna karar verildi.

Ticagrelor- Enoksaparin_ticagrelor grupları arasındaki p değeri 0.611 bulundu ve farkın anlamsız olduğuna karar verildi.

Enoksaparin - Enoksaparin_ticagrelor grupları arasındaki p değeri 0.695 bulundu ve farkın anlamsız olduğuna karar verildi.

Kontrol – Ticagrelor grupları arasındaki p değeri 0.045 bulundu farkın anlamlı olduğuna karar verildi.

Kontrol – Enoksaparin arasındaki p değeri 0.018 bulundu farkın anlamlı olduğuna karar verildi.

Kontrol - Enoksaparin_ticagrelor arasındaki p değeri 0.041 bulundu farkın anlamlı olduğuna karar verildi.

Klinik ve histopatolojik bulguların istatistiksel analizinde ticagrelor, enoksaparin ve enoksaparin+ticagrelor gruplarının kendi aralarında anlamlı bir fark bulunamazken kontrol grubuna oranla, ticagrelor, enoksaparin ve enoksaparin+ticagrelor gruplarının anlamlı bir fark oluşturduğunu **saptadık**.

Açıklama [s18]: Yaşayan yada nekroz alanlarını karşılaştıran bir grafik çizelim. Ülser skorlarında karşılaştıran grafi çizelim. (renkli olsun her grubun rengi farklı olsun)

4. TARTIŞMA

Deri vücudun en büyük organıdır. Homeostazisi sağlamak için ısı regülasyonu ana görevlerinden biridir. Bu önemli fonksiyon yayılım, iletim ve ısı ile ısı değişimine imkân tanıyan ve ter bezlerini besleyen, özellikle dermal ve subdermalpleksustaki zengin kutanöz arter ve ven ağı ile sağlanır (57).

Deri kan akımını etkileyen etkenler damarın kendisinden kaynaklı, kanda dolaşan elementlerden kaynaklı veya her ikisinin etkileşiminden kaynaklı olabilmektedir (62). Derideki dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler nöral innervasyon faktörleri, humoral faktörler, metabolik faktörler, fiziksel faktörler olarak sınıflandırılabilir (61).

Motorlu taşıtların artması endüstriyel alandaki makina kullanımının artması hayatı kolaylaştırmakla beraber ciddi sorunları da beraberinde getirmiştir. bunların en önemlisi travmayla sonuçlanan kazalardır. Degloving yaralanmaları motorlu araç kazalarının veya endüstriyel iş kazalarının sebep olduğu en önemli ve çok sık karşılaşılan acil sorunlardanır. degloving yaralanmalarındaki esas problem motorlu araçlar veya endüstriyel araçların deriyle temaslarında makaslama kuvvetlerinin yüksek ivme oluşturarak sürtünme ve itme kuvvetleriyle deriyi alttaki fasyadan ayırmasıdır. Bunun sonucu olarak derinin beslenmesini sağlayan vasküler yapılar avülsiyeye olan deriyle beraber boydan boya bağlantılarından kopar. Beslenmesi bozulan avülsiyeye deride ileriki günlerde çeşitli oranlarda nekrozlar görülmesi, bu tip yaralanmaların ensık karşılaşılan sonucudur. degloving yaralanmaları çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Ensık yapılan sınıflamada temel olarak 4 patern üzerinde yapılan sınıflamadır. Bunlar; sınırlı avülsiyon, çevresel (circumferential) olmayan avülsiyonlar, çevresel (circumferential) tek planda avülsiyonlar, çevresel (circumferential) çok planda avülsiyonlar şeklinde sınıflanır. Degloving yaralanmaları tek başına (izole) olduğu gibi çoğunlukla birçok tipi birarada bulunur (17). Ayrıca degloving yaralanmaları kapalı (MLL) ve açık olarakta sınıflandırılır. en sık alt ekstremitede görülür optimal seviyede uygun tedavisi olmazsa yüksek morbidite ve mortalite potansiyeline sahiptir (24). Yine kafa derisi (25), üst ekstremité (13), topuk (26) degloving yaralanmalarında sık görülür. Genital bölge (27) degloving yaralanmalarında sonuçları itibariyle önemlidir. bütün degloving yaralanmalarında deriyi besleyen vasküler yapıların yırtılması, eşlik eden kas kemik

kırıklarının olması sonucu ciddi kan kaybı ve hemodinamik bozukluklar çok sık görülmektedir. çocuklarda daha çok görülen topuk degloving yaralanmalarında ciddi olabilir ki ayak fonksiyonlarının sağlanması karmaşık cerrahi girişimler gerektirebilir (28, 29).

Geniş degloving yaralanmalarının erken teşhisi ve tedavisi yapılmadığında enfeksiyon gelişmekte ve ölümcül bir enfeksiyon olan nekrotizan faciite yol açmaktadır. Komplikasyonların şiddeti; yaralanmanın hangi mekanizmayla oluştuğuna, eşlik eden yaralanmalara, anatomik bölgesine, genişliğine, degloving yaralanmasının kapalı mı, açık mı olduğuna bağlı olarak değişir (17).

Genel tedavi prensipleri olarak; yaranın mümkün olan en kısa sürede kapatılması, en uygun kalitede bir deriyle kapatılması, en kısa sürede fonksiyonlara olabildiğince dönülmesi ve sekonder bir girişim oluncaya kadar dokuların korunması prensiplerini içerir (13).

Tedavisinde birçok yöntem olan bu yaralanmalarda dünyada en çok kullanılan yöntem, avulse olmuş kısmın debridmanı ve defekti örtmek için de degloving flepten sağlanan tam veya kısmi kalınlıkta deri grefti ile kapatılmasıdır (56, 103). Ancak Latifi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kapalı açık degloving yaralanmalarda bölgeye göre yapılan ve bir guide olabilecek yayınlarında replantasyon ve revaskülerizasyonu içeren uygulamaları anlatmışlardır. Avülsiyeye yüzük parmak amputasyonlarda en iyi cerrahi tedavi sıklıkla replantasyon ve revaskülerizasyondur. Çoğu zaman deglove deri total kopmuşsa bu parça replantasyonla tekrar yerine konabilir (17). Multidispliner ve gelişmiş mikrocerrahi merkezlerinde lokal, serbest flep tercihleri uygulanarak degloving yaralanmaları tedavi edilebilir. Ancak tüm bu prosedürler uygun cerrahi ekipman ve büyük uzmanlık gerektiren işlemlerdir. Bundan başka travma hastasının sıklıkla hayatı tehdit eden başka yaralanmaları olduğundan, replantasyon ve revaskülerizasyona yeterli zaman ve imkan bulunamaz (17). Tedavi seçeneklerinin karmaşık olması ve hemen her zaman deglove olan parçanın azami ölçüde kullanılmak istenmesi bu deglove flebin sağkalımını arttırmayı gerektirir. deglove flebin yaşaması için flep ile flep yatağı arasındaki kan dolaşımı gereklidir ki bu flep ile flep yatağı arasındaki yeniden gelişen anastomozlara bağlıdır (4). Bu anastomozların oluşması yaklaşık olarak 72 saat sürer (5). Bu aşamada revaskülerizasyona yardım edecek,

mikrodolaşımı arttıracak ve yeni oluşan damarlarda tromboz oluşumunu önleyecek farmakolojik ajanlar flebin sağkalımına yardımcı olabilir. degloving yaralanmalarını bir yönüyle rastgele kaldırılmış ve gelişigüzel kanlanan bir flep olarak değerlendirebiliriz. Ancak flep kaldırılırken sağlanan özenden yoksun olması ve travmanın makaslama kuvvetlerinin ve deglove parçanın maruz kaldığı sürtünme ve gerilmeye bağlı damar endotel hasarlarında olabileceği, normal flep olgusundan daha zor ve handikaplı bir durum meydana getirir. Yinede flep yaşabilirliğini artıracak ajanların bu yaralanmalardada kullanılması uygun bir seçenek olabileceği öngörülebilir.

Tüm yara iyileşmelerinde, ortak bir iyileşme mekanizması vardır. Yaralanma bölgesinde öncelikle fibrin pıhtı oluşumu meydana gelmekte, bu pıhtı içinde kan hücreleri, fibronektin ve trombositler hapsedilip yıkıma uğramaktadırlar. Yıkılan hücrelerden salınan kemotaktik faktörler ve ortama gelen lokal büyüme faktörlerinin etkisi ile iyileşme süreci başlamaktadır (104-105). literatürde degloving yaralanmalarında avulsiye olmuş flebin sağkalımını arttırmaya yönelik az sayıda deneysel çalışma bulunmaktadır. Milcheski ve ark'ı (1) rat arka bacağına oluşturdukları bir degloving yaralanma modeli geliştirmişlerdir. Bu modelde, arka bacağın başlangıç noktasından cildi sirküler olarak kesip distale doğru traksiyon yaparak avulsiyon oluşturmuşlardır. flebi 5 dakika bu pozisyonda tuttuktan sonra, flebi tekrar eski yerine yaklaştırıp sütüre etmişler. Cerrahi sonrasındakontrol grubuna sadece serum fizyolojik solüsyon, ikinci gruba pentoksifilin ve üçüncü gruba allopürinol uygulamışlardır. postoperatif dönemde ratlar 7 gün izledikten sonra avulsiye fleplerde gelişen nekroz alanlarını ölçmüşler, allopürinol ve pentoksifilinin nekroz alanını anlamlı derecede azalttığını bulmuşlardır. Cebesoy ve arkadaşları ise rat kuyruğunda oluşturdukları degloving yaralanmasında heparin ve enoksaparinin avulsiye flep viabilitesini arttırmada etkili olduğunu göstermişler (106). Azboy ve ark. (107) yine deneysel degloving modelinde enoksaparin ve rivaroxabanın doku sağkalımı üzerinde olumlu etkisinin olduğunu gösteren deneysel çalışmaları vardır (107). Öztuna ve ark. (35) pentoksifilinin cilt degloving yaralanmalarının viabilitesi ve iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini göstermişlerdir. Bu çalışmalar örnek alınarak bizde bir antitrombotik ajan olan ticagrelor ile enoksaparinin degloving yaralanmalarında tek tek ve birlikte kullanılarak doku sağkalımı üzerine etkili

olabileceği öngörüsüyle çalışmamızı planladık. .bu çalışmamızda daha önceden tanımlanmış bir deneysel degloving modeli olan rat kuyruklarında distal bazlı deri avulsiyon modeli oluşturduk. Bu model tip I ring yaralanma benzeriydi ve standart model olarak benzer çalışmalarda kullanılmıştı. Tip II ve tip III ring yaralanmalarda iyi sonuç için kusursuz mikrocerrahi tedaviye gereksinim duyulur. Bununla birlikte tip I yaralanmalarda, avulse derinin canlılığını korumak için spesifik tedavi yöntemleri yoktur. Replantasyon, flep cerrahisi ve vasküler cerrahilerde trombozun önlenmesinde ve yara iyileşmesinde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin ve standart heparinlerin ve diğer antitrombotik ajan kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Gerek travma esnasındaki yaralanma, gerekse anastomoz sırasında meydana gelen endotel hasarı damar tıkanmasının başlıca sebebidir (108, 109). Arteriyel ve venöz sistemdeki tromboz oluşumu, trombosit agresyonuna ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. Trombositlerin ve fibrinin bu konudaki etkileri farklıdır.

Trombositler arteriyel trombozdan sorumlu iken venöz trombozlar başlıca fibrinden oluşur (110, 111). Hasarlı bölgeye trombosit agregasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan tromboz damarda tıkanıklığa sebep olmaktadır (108) buda flep nekrozuna yol açmaktadır. Bunu önlemek amacıyla kullanılan başta heparin olmak üzere antitrombotik ajanlar kullanılmıştır. 1961’de Doner ve Judkins ilk olarak heparini perkutanöz transluminal anjioplasti sırasında trombolitik ajan olarak kullanmıştır (112). Sawada, Hatayama ve Sone flebe topikal ve devamlı olarak heparin uygulayarak flebin yaşayabilirliğini arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar heparinin trombosit agregasyonunu bozduğunu ve akımın devam etmesini sağladığını savunmuşlardır (113). Kroll ve ark. (114) retrospektif olarak gözlediği 517 serbest flepte heparin uygulamışlar ve flep kaybı insidansını azalttığını göstermişlerdir. Heparin intravasküler tromboz riskini azaltmakta oldukça etkilidir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ler tromboz gelişme riskinin yüksek olduğu durumlarda kullanılan ilaçlardır (115). Plastik cerrahi literatüründe DMAH ile ilgili deneysel yayınlar daha çok flep konjesyonu ve mikrocerrahide kan akımı devamlılığı ile ilgilidir. Miyavaki ve arkadaşları konjesyon gelişen kulak flep modelinde uyguladıkları DMAH’nın flep sağkalımını arttırdığını göstermişlerdir (8). Chung ve ark. (116) DMAH etkilerini konjesyon gelişen tavşan kulak modelinde

çalışmışlardır. DMAH grubunun kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde flep sağkalımını arttırdığını saptamışlardır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerinin mikrocerrahide akımın korunmasına yönelik yapılan bir çalışmada ezilmiş rat arter modelinde verilen DMAH'nın arter akımında devamlılık sağladığı gösterilmiştir (117). Baska bir rat tromboz modelinde DMAH, heparin ile kıyaslandığında trombozu heparin kadar etkili bir şekilde önlediği, kanama gibi komplikasyonların da DMAH ile daha az görüldüğü gösterilmiştir (118).

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerinin antikoagulan özellikleri yanında antiinflamatuvar etkileri de bulunmuştur (119, 120). Bu anti inflamatuvar etkiye özellikle düşük dozda ulaşıldığı görülmüştür (121).

Flep dışında özellikle degloving yaralanmalarında DMAH ile ilgili deneysel çalışmalar yapılmıştır. Cebesoy ve ark. (106) heparin ve enoksaparin degloving yaralanmaları üzerine cilt viabilitesine artırması üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir. Heparin grubunda ortalama nekroz uzunluğu 5,5mm, enoksaparin grubunda ortalama nekroz uzunluğu 5.6mm serum fizyolojik grubunda ortalama nekroz uzunluğunu 10.2mm saptamışlar. İstatistiksel olarak her iki ilacın serum fizyolojikle arasında anlamlı fark bulmuşlar $p<0.005$. Yine, Azboy ve ark. (107) enoksaparin ve rivaroxabanın cilt degloving yaralanmalarında doku sağkalımı üzerinde olumlu etkisinin olduğunu gösteren deneysel çalışmalarında enoksaparin grubunda ortalama nekroz uzunluğu 4 ± 2 mm, rivaroxaban grubunda ortalama nekroz uzunluğu 5 ± 2 serum fizyolojik grubunda ortalama nekroz uzunluğunu 14 ± 5 mm saptamışlar. İstatistiksel olarak her iki ilacın serum fizyolojikle arasında anlamlı fark bulmuşlar $p<0.005$ (107) enoksaparin açısından yaptığımız çalışmamızı desteklemiştir. Nitekim bizim çalışmamızda enoksaparin kullanımının degloving yaralanmasında doku sağkalımını artırdığını gördük. Kontrol grubunda ortalama nekroz oranı %85.5, enoksaparin grubunda ortalama nekroz oranı %34.8 bulundu ve istatistiksel olarak kontrol grubuyla arasında anlamlı bir fark vardı $p<0.005$.

Asetil salisilik asit siklooksijenazı asetiller, böylece TxAII ve PG I₂ sentezi azalır (122). Salemark ve ark. (123) yaptıkları araştırmalarda aspirinin antitrombotik ajan olarak etkisini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre aspirinin uygulama zamanına bağlı olarak faydalı ve zararlı sonuçlarının olduğunu göstermişlerdir. ADP

ve TxAII trombüs oluşumunun başlangıç ve ilerleme safhasında anahtar rol oynarlar. TxAII sentez inhibitörleri mural trombüs insidansını azaltmaktadırlar (124). Sasaki ve Pang ratlarda nonsteroid anti-inflamatuar tromboksan sentez inhibitörleri kullanarak bunların flep yaşayabilirliğini artırdığını göstermişlerdir (125).

Clopidogrel selektif ve güçlü bir şekilde ADP nin neden olduğu trombosit agregasyonunu inhibe eden bir antitrombosit ajandır (126). Akan ve ark (127) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada clopidogrel'in anastomoz üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Yapısal olarak tiklopidinle ilişkili bir tyenopiridin bileşiği olan clopidogrel geri dönüşümsüz trombosit inhibisyonuna neden olur. Ticagrelor ise aynı etkiyi daha hızlı ve geri dönüşümlü olarak yapmaktadır (128).

Antikoagulan terapide önemli bir faktör de ilaca bağlı gelişen istenmeyen kanamalardır.

Akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada istenmeyen kanama oranı klopidogrel kullanılan hastalarda, ticagrelor kullanılan hastalara göre daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (129). Biz de ticagrelorun degloving yaralanması sonrası yapılacak cerrahi işlemler sonrasında kullanımının daha güvenli ve daha etkili olabileceği tezi üzerinden giderek bu ilacı seçtik. biz Ticagrelor uygulanan grupta kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda doku sağkalımını anlamlı derecede arttırdığını bulduk. Kontrol grubunda %85.5 olan nekroz oranı ticagrelor grubunda %34.7 oranındaydı.

Ticagrelor kullanımının diğer ilaçlara göre daha maliyetli olması bir dezavantaj gibi görünse de ilacın reversible olmasından dolayı postoperatif dönemde istenmeyen kanamaların daha kolay kontrol altına alınabilmesi büyük bir avantaj olarak daha çok ön plana çıkmasına yol açmıştır. Ticagrelor kullanımının oral alım kolaylığı, etkisinin hızlı ortaya çıkması (30 dakika), mikrovasküler cerrahi veya travma sonrası damarlarda oluşabilecek trombüsleri başarılı bir şekilde engellemesi nedeniyle rutin kullanıma aday bir ilaç olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki fleplerde bir rat dışında tümünde sirküler tam kat nekroz alanı tespit ettik. Enoksaparin, ticagrelor, enoksaparin+ticagrelor gruplarında ise sirküler olmayan parsiyel nekroz alanları tespit ettik. Daha önce literatürde tanımlanmış kuyrukta oluşturulan degloving yaralanması modellerinde kuyrukta oluşan nekroz sirküler olduğu için nekroz miktarlarını uzunluk hesabıyla

yapmışlardı (35, 106, 107). Milcheski ve ark.'nın (1) bacak yaralanma modelinde nekrotik kenarlar düzensiz olduğundan, grupların karşılaştırılması için nekrotik alanları ölçmüşlerdi. bu nedenle biz de nekroz uzunluğundan ziyade nekroz alanının hesaplanmasının daha doğru olacağını düşündük.

Biz deglove olmuş cilt segmentini blok olarak rezeke ettikten sonra milimetrik kağıt yardımıyla nekroz olan alanları ve total alanı hesaplayarak nekroz oranını hesapladık. Çalışma sonunda kontrol grubunda ortalama nekroz oranı %85.5, enoksaparin grubunda ortalama nekroz oranı %34.8, ticagrelor grubunda ortalama nekroz oranı %34.7 ve ticagrelor+enoksaparin grubunda ortalama nekroz oranı %24.6 bulundu. Yaptığımız istatistiksel analizde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel karşılaştırmasında fark vardı ($p<0.005$). enoksaparin, ticagrelor, enoksaparin+ticagrelor gruplarının kendi aralarında istatistiksel bir fark bulamadık ($p>0.005$). ancak klinik sonuçlarda enoksaparin ve ticagrelor gruplarında ortalama nekroz oranları birbirine çok yakın %34.7, %34.8 olmasına; karşın ticagrelor+enoksaparin grubunda ortalama nekroz oranı daha düşük ve %24.6 olarak bulundu. Anbuda bize enoksaparin, ticagrelorun tek tek veya birlikte kullanımının doku sağkalımını arttırdığını ve her bir ilacın tek kullanımının birbirine üstünlüğünün olmadığı sonucunu verdi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile klinik olarak kombine tedavinin tek tek kullanıma göre daha üstün olduğunun gösteren bulgular belki daha geniş serileri içeren çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçları doğurabilir.

Histopatolojik değerlendirmede tüm örnekleri rat kuyruklarının degloving yaralanma oluşturulan sahanın distalinden veya parsiyel nekroz bölgelerinden aldık. Böylece iyileşme bölgesini daha iyi değerlendirdik. 15.gün sonunda yapılan histopatolojik değerlendirmede enoksaparin grubu ticagrelor grubu ve ticagrelor+enoksaparin grubunda inflamasyon hücreleri ve sağlam epidermis görünümü hakimdi. Bu üç grubun mikroskopik görüntüleri birbirleriyle uyumlu görüntüdeydi. Ülser skorlamasına göre; ticagrelor grubu ortalama 2.5, enoksaparin grubu ortalama 2.5, ticagrelor+enoksaparin ortalama 2.6 histopatolojik değer olarak bulundu. kontrol grubunda tam kat cilt kaybı ve epidermisi parsiyel tutan cilt kaybı hakimdi ülser skoruna göre ortalama histopatolojik değer 3.4 olarak bulundu. enoksaparin, ticagrelor tek tek ve birlikte kullanımı bu süre zarfında degloving

yaralanmaların iyileşmesini pozitif yönde etkilemişti. İstatistiksel çalışma sonucunun bizi desteklediğini gördük, enoksaparin grubu ticagrelor grubu ve ticagrelor+enoksaparin grubun kontrol grubuyla istatistiksel karşılaştırılmasında fark vardı ($p<0.005$). enoksaparin grubu ticagrelor grubu ve ticagrelor+enoksaparin grubunun kendi aralarında yapılan istatistiksel karşılaştırılmasında ise bir fark saptanmadı ($p>0.005$). Bu sonuçta bize histopatolojik olarak enoksaparin ve ticagrelorun tek tek ve birlikte kullanımının degloving yaralanmaların iyileşmesinde olumlu etkilerinin birbirlerine üstünlüğü olmadığını gösterdi. Patolojik inceleme açısından daha çok nekroz alanlarının olduğu veya yakın bölgelerinden parça aldık ve inceleme nekroz bölgelerinde oldu. Parsiyel nekroz olan kuyruk bölgelerinde nekroz olmayan bölgelerdeki incelemeleri yapmış olsaydık farklı sonuçlar elde edebileceğimizi söyleyebiliriz.

Deneyin tüm aşamaları tamamlanıp değerlendirme yapıldığında sonuçların enoksaparin ve ticagrelorun tek tek ve birlikte kullanımının degloving yaralanmaların iyileşmesini olumlu etkilediği yönündeki öngörümüzü desteklediğini gördük. Klinik ve histopatolojik sonuçlar tek tek ele alındığında veya birlikte düşünüldüğünde enoksaparin ve ticagrelorun tek tek ve birlikte kullanımının degloving yaralanmaların viabilitesi ve iyileşmesi üzerine pozitif etkilerinin olduğu ve öngörümüzü çok güçlü bir şekilde desteklediğinisöyleyebiliriz. Klinik olarak ticagrelor ve enoksaparin birlikte kullanılmasının nekroz oranlarını daha fazla azaltması bu konuda sonraki deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesini gerektirmektedir.

Sonuç olarak;

1- Degloving yaralanmaları sık karşılaşılan ve uygun tedavisi edilmezse mortalite ve morbiditesi yüksek yaralardır.

2- Yaygın kullanılan DMAH'ler ve standart heparinler yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir.

3- Enoksaparin ve ticagrelor antitrombotik ilaçlardır ve çalışmamız sonucunda degloving yaralanmaların viabilitesinde olumlu etkileri görülmüştür.

4- Hangi tür antitrombotik ilaç kullanılırsa kullanılsın kanama ve hematoma oluşma riskine karşı her zaman dikkatli olunmalıdır.

5- Ticagrelor kullanımının oral alım kolaylığı, etkisinin hızlı ortaya çıkması (30 dakika) ve kanama etkisinin ilaç kesilmesiyle hemen son bulması özellikle çok

geniş açık alanların oluşumuna sebep olan degloving yaralanmalarında kullanılmaya aday bir ilaçtır.

6- Enoksaparin ve ticagrelorun birlikte kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen klinik olarak nekroz oranını daha fazla azaltması bu veya benzer kombine tedavi seçeneklerinin düşünölebileceğini göstermektedir.

7- Degloving yaralanmalarının gelişigözel beslenen bir flep olarak değerdendirilmesi ve flep yaşayabilirliğini arttıran ajanların kullanılması üzerinde düşünölmesi ve çalışılması gereken bir olgudur

8- Degloving yaralanmalarında ilaç kullanımıyla ilgili insanlarda yapılmış klinik çalışmalar olmayıp yaptığımız deneysel çalışmamızın klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Milcheski DA, Nakamoto HA, Tuma P, Nóbrega L, Ferreira MC. Experimental model of degloving injury in rats: effect of allopurinol and pentoxifylline in improving viability of avulsed flaps. *Ann Plast Surg* 2013; 70: 366-369.
2. Adani R, Pataia E, Tarallo L, Mugnai R. Results of replantation of 33 ring avulsion amputations. *J Hand Surg Am* 2013; 38: 947-956.
3. Chi Z, Gao W, Yan H, Li Z, Chen X, Zhang F. Reconstruction of totally degloved finger with a spiraled parallel ogrammedial arm free flap. *J Hand Surg Am* 2012; 37: 1042-1050.
4. Musgrave RH, Lehman JA. Composite grafts. Georgiade G, Georgiade NG, Riefkohl R, Barwick WJ (eds). *Textbook of plastic, maxillofacial and reconstructive surgery*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992: 47-50.
5. Cram AE, Chang P. Clinical applications of free skin grafts. In: Janusz Bardach, editor. *Local flaps and free skin grafts*. St Louis, MO: Mosby 1992: 157-160.
6. Ibbotson T, Goa KL. Enoxaparin: an update of its clinical use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs* 2002; 62: 1407-1430.
7. Ertaş NM, Goldman C, Deitcher S, Siemionow M. Dose response of enoxaparin at the cremaster muscle flap micro circulation. *Microsurgery* 2005; 25: 147-151.
8. Miyawaki T, Jackson IT, Elmazar H, Bier UC, Barakat K, Andrus L, et al. The effect of low-molecular-weight Heparin in the survival of a rabbit congested skin flap. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1994-1999.
9. Wilmington D. Astra-Zeneca; Brilinta (ticagrelor) Tablets, prescribing information. July 2011. Available at:

www1.astrazeneca.com/pi/brilinta.pdf. Accessed February 28, 2012. Erişim Tarihi: 10.10.2015

10. Fuller R, Chavez BPT. Ticagrelor (brilinta), an antiplatelet drug for acute coronary syndrome. *PT* 2012; 37: 562-568.
11. Wójcicki P, Wojtkiewicz W, Drozdowski P. Severe lower extremities degloving injuries-medical problems and treatment results. *Pol Przegl Chir* 2011; 83: 276-282.
12. Antoniou D, Kyriakidis A, Zaharopoulos A, Moskoklaidis S. Degloving injury. *Eur J Trauma* 2005; 31: 593-596.
13. Krishnamoorthy R, Karthikeyan G. Degloving injuries of the hand. *Indian J Plast Surg* 2011; 44: 227-236.
14. Hudson DA, Knottenbelt JD, Krige JE. Closed degloving injuries: Results following conservative surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1992; 89: 853-855.
15. Slack CC. Friction injuries following road accidents. *Br Med J* 1952; 262-264.
16. Entin MA. Roller and wringer injuries. Clinical and experimental studies. *Plast Reconstr Surg* 1955; 15: 290-311.
17. Latifi R, El-Hennawy H, El-Menyar A, Peralta R, Asim M, Consunji R, Al-Thani H. The therapeutic challenges of degloving soft-tissue injuries, *J Emerg Trauma Shock* 2014; 7: 228-232.
18. M. Morel-Lavallée *Decollements traumatiques de la peau et des couches sous s* [French] *Arch Gen Med* 1863; 1: 172-200.
19. Hudson DA. Missed closed degloving injuries: Late presentation as a contour deformity. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 334-337.
20. Tseng S, Tornetta P. Percutaneous management of Morel-Lavallée lesions. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 92-96.

21. Tsur A, Galin A, Kogan L, Loberant N. Morel-Lavallée syndrome after crush injury. *Harefuah* 2006; 145: 111-113.
22. Hak DJ, Olson SA, Matta JM. Diagnosis and management of closed internal degloving injuries associated with pelvic and acetabular fractures: The Morel-Lavallée lesion. *J Trauma* 1997; 42: 1046-1051.
23. Tejwani SG, Cohen SB, Bradley JP. Management of Morel-Lavallée lesion of the knee: Twenty-seven cases in the national football league. *Am J Sports Med* 2007; 35: 1162-1167.
24. Yan H, Gao W, Li Z, Wang C, Liu S, Zhang F, Fan C. The management of degloving injury of lower extremities: Technical refinement and classification. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 604-610.
25. Arne BC. Management of scalp hemorrhage and lacerations. *J Spec Oper Med* 2012; 12: 11-16.
26. Graf P, Biemer E. Degloving injuries of the soft tissues of the heel. An indication for microvascular revascularization. *Chirurg* 1994; 65: 642-645.
27. Suresh Kumar Shetty B, Jagadish Rao PP, Menezes RG. Traumatic degloving lesion of male external genitalia. *J Forensic Leg Med* 2008; 15: 535-537.
28. Künzel RA, Marathovouniotis N, Kellner MW, Boemers TM. Severe degloving injury to both feet in a child. *Unfallchirurg* 2013; 116: 171-175.
29. Liu DX, Li XD, Wang H, Qiu KF, Du SX. Reconstruction of total degloving injuries of the foot in children. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 209-214.
30. McGrouther DA, Sully L. Degloving injuries of the limbs: Long-term review and management based on whole-body fluorescence. *Br J Plast Surg* 1980; 33: 9-24.
31. Kudsk KA, Sheldon GF, Walton WL. Degloving injuries of the extremities and torso. *J Trauma* 1981; 21: 835-839.

32. McCarthy MC, McCarthy JG. Plastic Surgery Philadelphia: W.B. Saunders, 1990.
33. Carroll RE. Ring injuries in the hand, Clin Orthop 1974; 104: 175-82.
34. Urbaniak JR, Evans JP, Bright DS. Microvascular management of ring avulsion injuries. J Hand Surg Am 1981; 6: 25-30.
35. Oztuna V, Eskandari MM, Unal S, Colak M, Karabacak T. The effect of pentoxifylline in treatment of skin degloving injuries: an experimental study. Injury 2006;37: 638-641.
36. Qi W, Chen KJ. Use of two dorsal middle phalangeal finger flaps for thumb or index finger reconstruction. J Hand Surg Eur 2013; 38: 387-393.
37. Green DP. Operative Hand Surgery (ed.) Churchill Livingstone: New York. 1993.
38. Prendiville JB, Lewis E. The pneumatic-tyre torsion avulsion injury. Br J Sur 1955; 42: 582-587.
39. Erzincan T. Standart Heparin Ve Enoksaparin'in Degloving Yaralanmalar Üzerine Etkisinin Klinik Ve Histopatolojik Yönden Araştırılması (Ratlarda Deneysel Çalışma) Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, 2010.
40. Yu G, Lei HY, Guo S, Yu H, Huang JH. Treatment of degloving injury of three fingers with an anterolateral thigh flap. Chin J Traumatol 2011; 14: 126-128.
41. Kim YH, Ng SW, Youn SK, Kim CY, Kim JT. Use of latissimus dorsi perforator flap to facilitate simultaneous great toe-to-thumb transfer in hand salvage. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011; 64: 827-830.

42. Meara JG, Guo L, Smith JD, Pribaz JJ, Breuing KH, Orgill DP. Vacuum-assisted closure in the treatment of degloving injuries. *Ann Plast Surg* 1999; 42: 589-594.
43. Goris RJ, Nicolai JPA. A simple method of taking skin grafts from the avulsed flap in degloving injuries. *Br J Plast Surg* 1982; 35: 58-59.
44. Zeligowski AA, Ziv I. How to harvest skin graft from the avulsed flap in degloving injuries. *Ann Plast Surg* 1987; 19: 89-90.
45. Cohen SR, LaRossa D, Ross AJ, Christofersen N, Low HT. A trilaminar skin coverage technique for treatment of severe degloving injuries of the extremities and torso. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 780-784.
46. Wong LK, Nesbit RD, Turner LA, Sargent LA. Management of a circumferential lower extremity degloving injury with the use of vacuum-assisted closure. *South Med J* 2006; 99: 628-630.
47. Sommerlad BC, McGrouther DA. Reservicing the sole: Long-term follow-up and comparison of techniques. *Br J Plast Surg* 1978; 31: 107-111.
48. Lo S, Lin YT, Lin CH, Wei FC. A new classification to aid the selection of revascularization techniques in major degloving injuries of the upper limb. *Injury* 2013; 44: 331-335.
49. Mittlmeier T, Krapohl BD, Schaser KD. Management of severe soft-tissue trauma in the upper extremity - shoulder, upper and lower arm. *Oper Orthop Traumatol* 2010; 22: 196-211.
50. Doctor AM, Mathew J, Ellur S, Ananthram AA. Three-flap cover for total hand degloving. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 402-405.
51. Ju J, Li J, Wang H, Hou R. Classification and treatment of whole hand degloving injury. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2012; 26: 453-456.

52. Nazerani S, Motamedi MH, Nazerani T, Bidarmaghz B. Treatment of traumatic degloving injuries of the fingers and hand: Introducing the "compartmented abdominal flap". *Tech Hand Up Extrem Surg* 2011; 15: 151-155.
53. Chi Z, Gao W, Yan H, Li Z, Chen X, Zhang F. Reconstruction of totally degloved fingers with a spiraled parallelogram medial arm free flap. *J Hand Surg Am* 2012; 37: 1042-1050.
54. Seitz IA, Williams CS, Wiedrich TA, Henry G, Seiler JG, Schechter LS. Omental free-tissue transfer for coverage of complex upper extremity and hand defects-the forgotten flap. *Hand (NY)* 2009; 4: 397-405.
55. Wang X, Zhang P, Zhou Y. Replantation of a circumferentially degloved ring finger by venous arterializations. *Indian J Orthop* 2013; 47: 422-424.
56. Adani R, Pataia E, Tarallo L, Mugnai R. Results of replantation of 33 ring avulsion amputations. *J Hand Surg Am* 2013; 38: 947-956.
57. Özkaya Ö. Amniotikmembranınflepyaşayabilirliğine etkisi. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye, 2007.
58. Acartürk TO, Dinçyürek HD, Korkmaz Solmaz G, Dağlıoğlu K. Kademeli olarak flebi kaldırarak geciktirme ve bölgesel arterin flebedahil edilmesinin önemi. 31. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ulusal Kongresi. Adana-Türkiye, 17-21 Ekim 2009: 259.
59. Taylor GI. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *British Journal of Plastic Surgery* 1987; 40: 113-141.
60. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, 6.Baskı. Grabb and Smith's. Plastic Y. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 35-41.

61. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. McCarthy JG (editor). Plastic surgery. Philadelphia: W.B. Saunders 1990; 1: 275-327.
62. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, VanderKam VM (editors). Plastic surgery indications operations and outcomes. St. Louis, Missouri: Mosby 2000; 1: 261-288
63. Fisher J, Gingrass MK. Basic Principles of Skin Flaps. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS (eds). Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Third edition. Baltimore: Maryland. Williams& Wilkins, 1997: 19-28.
64. Tokarek R, Bernstein EF, Sullivan F: Effect of therapeutic radiation on wound healing. Clin Dermatolog 1994; 12: 57-70.
65. Mustoe TA, Porras-Reyes BH. Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues. Clinics in Plastic Surgery 1993; 20: 465-472.
66. Barbul A. Wound healing. Schwartz's Principles of Surgery. Mc Graw Hill Eight edition. 2005; 223.
67. Onat DA, Saraçoğlu F. Yara İyileşmesi. Temel Klinik Bilimler. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd.Şti. 1989: 635-636.
68. Long J (ed). Masters of Surgery Lippincott Chapter 8. Philadelphia: Williams/Wilkins. 5 (ed.) 2007: 177-191.
69. Sherris DA, Kern EB. Sutures and Knots. Basic Surgical Skills, Mayo Foundation for medical Education and research. Rochester 1999: 1-7
70. Wenzel PR. Preoperative antibiotic prophylaxis. N Eng J Med 1992; 326: 337- 339.
71. Sherris DA, Kern EB. Basic Surgical Skills, Mayo Foundation for medical Education and research. Rochester 1999: 8-12.

72. Kuehn BM. Chronic wound care guidelines issued. JAMA 2007; 297: 938-939.
73. Peacock EE. Wound Repair. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1984:148-162.
74. Byrne DJ, Napier A, Cuschieri A. Rationalizing whole body disinfection. Hosp Infect 1990; 15: 183-187.
75. Cheng MT, Chang MC, Wang ST, Yu WK, Liu CL, Chen TH. Efficacy of dilute betadine solution irrigation in the prevention of postoperative infection of spinal surgery. Spine 2005; 30: 1689-1693.
76. Parish LC, Bolton L. Wound infection: facts to face. Skinmed 2007; 6: 53-54.
77. Tunevall TG. Postoperative wound infections and surgical face masks in a controlled study. World J Surg 1991; 15: 383-388.
78. Burger JW, Lange JF, Halm JA, Kleinrensink GJ, Jeekel H Incisional hernia: early complication of abdominal surgery. World J Surg 2005; 29: 1608-1613.
79. Khouri RK, Mustoe TA. Trends in the treatment of hypertrophic scars. Adv. Plast Reconstr Surg 1991: 8-4.
80. Mustoe TA, Cooter R, Gold M. International clinical guidelines for scar management. Plast Reconst Surg 2002; 110: 560-572.
81. Klin K. Wounds, Wound Infections, and Early Postoperative Complications in Abdominal and Vascular Surg. 2006; 11-12: 4-109.
82. Özbay G. Kan akımı bozuklukları ve şok. Temel Patoloji, 2. Basım. İstanbul: Nobel, 1995: 61-81.
83. Tosun U. Fibrin Yapıştırıcı Yardımıyla Ven Grefti Kılıflı Anastomoz Tekniği: Geleneksel Uç Uca Anastomoz Tekniği İle Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, 2005.

84. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
85. URL: <http://www.thefullwiki.org/coagulation>. Partial thromboplastin time: Wikis. Erişim tarihi:10.10.2015.
86. Hirsh J. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64-94.
87. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9: 575-583.
88. Johnson EA, Kirkwood TB, Stirling Y, Perez-Requejo JL, Ingram GI, Bangham DR et al. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Res* 1976; 35: 586-591.
89. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, Cerskus A, Santos AV, Gent M. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparins and heparin. *Blood* 1982; 59: 1239-1245.
90. Bradbrook ID, Magnani HN, Moelker HC, Morrison PJ, Robinson J, Rogers HJ et al. ORG 10172: a low molecular weight heparinoid anticoagulant with a long half life in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 667-675.
91. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
92. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
93. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of

- subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-1173.
94. Edmondson RA, Cohen AT, Das SK, Wagner MB, Kakkar VV. Low molecular weight heparin versus aspirin and dipyridamole after femoropopliteal bypass grafting. *Lancet* 1994; 344: 914-918.
 95. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994; 309: 299-304.
 96. Lensing AEA. Treatment of deep venous thrombosis with lowmolecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-607.
 97. Klein W. Low molecular weight heparin in the initial and prolonged treatment of unstable coronary artery disease — the fragmin in unstable coronary heart disease study (FRIC). *Eur Heart J* 1996; 17: 306-311.
 98. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452.
 99. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Lowmolecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1588-1593.
 100. Malm K, Dahlbäck B, Arnljots B. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) effectively prevents thrombosis in a rat model of deep arterial injury. *Plast Reconstr Surg* 2003. 111: 1659-1666.
 101. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.

102. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038-1047.
103. Takeucci M, Sasaki K, Nozaki M. Treatment of degloved injury by arteriovenous anastomosis: a case report. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 174-177.
104. Thomopoulos S, Soslowsky LJ, Flanagan CL, Tun S, Keefer CC, Mastaw J, et al. The effect of fibrin clot on healing rat supraspinatus tendon defects. *J Shoulder Elbow Surg* 2002; 11: 239-247.
105. Williams IF, Nicholls JS, Goodship AE, Silver IA. Experimental treatment of tendon injury with heparin. *Br J Plast Surg* 1986; 39: 367-372.
106. Cebesoy O, Isik M, Erzincan T, Pamukcu U, Bilgin F, Subasi M. Analysis of the effects of heparin and enoxaparin on degloving injuries. *Bratisl Lek Listy*. 2014; 115: 550-553.
107. Azboy I, Demirtaş A, Bulut M, Alabalik U, Uçar Y, Alemdar C. Effects of enoxaparin and rivaroxaban on tissue survival in skin degloving injury: an experimental study. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014; 48: 212-216.
108. Blomgren I, Blomqvist G, Ejekær A. Hand function after replantation or revascularization of upper extremity injuries. *Scand Plast Reconstr Surg* 1988; 22: 93-96.
109. Vilson NV, Salisbury JR, Kakkar VV. Effect of low molecular weight heparin on intimal hyperplasia. *Br J Surg* 1991; 78: 1381-1383.
110. Zhongwei C, Hanliang Y. Current procedures in China on replantation of severed limbs and digits. *Clin Orth Relat Res* 1987; 215: 15-23.

111. Verstraete M, Boogaerts MA. Haematological disorders. Speight TM (Ed.) Avery's Drug Treatment. 3rd ed, Auckland: Adis Pres Ltd, 1987: 958-964.
112. Lee KS, Suh JD, Han SB, Yoo JC. The effect of aspirin and prostaglandin E1 on the patency of microvascular anastomosis in the rats. *Hand Surg* 2001; 6: 177-185.
113. Sawada Y, Hatayama I, Sone K. The effect of continuous topical application of heparin on flap survival. *Br J Plast Surg* 1992; 45: 515-518
114. Kroll SS, Miller MJ, Reece GP. Anticoagulants and hematomas in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 643-647.
115. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
116. Chung TL, Holton LH, Silverman RP. The effect of fondaparinux versus enoxaparin in the survival of a congested skin flap in a rabbit model. *Ann Plast Surg* 2006; 56: 312-315.
117. Eom JS, Koh KS, Al-Hilal TA, Park JW, Jeon OC, Moon HT, Byun Y. Antithrombotic efficacy of an oral low molecular weight heparin conjugated with deoxycholic acid on microsurgical anastomosis in rats. *Thromb Res* 2010; 126: 220-224.
118. Malm K, Dahlbäck B, Arnljots B. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) effectively prevents thrombosis in a rat model of deep arterial injury. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1659-1666.
119. Bazzoni G, Beltrán Nuñez A, Mascellani G, Bianchini P, Dejana E, Del Maschio A. Effect of heparin, dermatan sulfate and related oligoderivatives on human polymorphonuclear leukocyte function. *J Lab Clin Med* 1993; 121:268- 275.
120. Tyrell DJ, Kilfeather S, Page CP. Heparin beyond its traditional role as an anticoagulant. *TIPS*, 1993; 16: 198-204.

121. Dotan I, Hallak A, Arber N, Santo M, Alexandrowitz A, Knaani Y et al. Low-dose lowmolecular weight heparin (enoxaparin) is effective as adjuvant treatment in active ulcerative colitis: an open trial. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2239-2244.
122. Senderoff DM, Israell D, Zhang WX. Iloprost improves survival of ischemic experimental skin flaps. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 490-495.
123. Salemark L, Wislander JB, Dougan P, Arnlfots B. Time of low-dose acetylsalicylic acid administration influences in vivo platelet function and thrombus formation following arteriotomy and intimestomy; an experimental study in small arteries of rabbits. *Microsurgery* 1990; 11: 209-214.
124. Buckley RC, Davidson SF, Das SK. Effects of ketorolac tromethamine (Toradol[®]) on a functional model of microvascular thrombosis. *Br J Plast Surg* 1993; 46: 296-299.
125. Sasaki GH, Pang CY. Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability of acute skin flaps: effects on viability and mode of action. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 335-340.
126. Herault JP, Dol F, Galch C, Bernat A, Herbert JM. Effect of clopidogrel on thrombin generation in platelet-rich plasma in the rat. *Thromb Haemost* 1999; 81: 957-960.
127. Akan M, Karanfil H, Çakır B, Kadılar V, Aköz T. Ratlarda Clopidogrel'in Mikrovasküler Anastomozlarda Kan Akımı Üzerine Etkisi. *Türk Plast Rekons ve Estetik Cerrahi Dergisi* 2008; 16: 42-46.
128. Fuller R, Chavez BPT. Ticagrelor (brilinta), an antiplatelet drug for acute coronary syndrome. *PT* 2012; 37: 562-568.
129. Birkeland K, Parra D, Rosenstein R. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: focus on ticagrelor. *J Blood Med* 2010; 1: 197-219.

6. ÖZGEÇMİŞ

1969 Mardin Mazıdağı/Çankaya köyünde doğdum. İlk, orta ve lise tahsilimi Diyarbakır da tamamladım 1987-1994 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesini okudum. Mezuniyet sonrası 1994-1997 yıllarında Bingöl doğum ve çocuk bakım hastanesinde çalıştım.1997 yılı Eylül TUS sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Bölümünü kazanıp aynı yıl göreve başladım. 2000 Ocak ayında bazı zorunluktan dolayı üniversitedeki görevimden ayrıldım. Daha sonra Diyarbakırda özel bir hastanede acil doktoru olarak çalıştım. Mayıs 2013'te Fırat Üniversite Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümünde ihtisasımı tamamlamak için tekrar göreve başladım. Evli ve 5 çocuk babasıyım.