

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DORSAL ADA FLEBİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİ
ÜZERİNDE CERRAHİ DELAY FENOMENİ VE QUERCETİN
UYGULAMASININ ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Kübra Bİ

TRABZON - 2024

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DORSAL ADA FLEBİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİ
ÜZERİNDE CERRAHİ DELAY FENOMENİ VE QUERCETİN
UYGULAMASININ ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Kübra Bİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU**

TRABZON - 2024

TEŞEKKÜR

Bu uzun ve meşakkatli eğitim hayatı boyunca bana yol gösteren, destek olan ve gerçek bir mentor olan tüm öğretmenlerime,

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimde çok emeği olan hocam Prof. Dr. Muhammet URALOĞLU'na, aynı zamanda tez hocam olan Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU'na ve Prof. Dr. Ü. Naci KARAÇAL'a,

Hastanede geçirdiğim süre boyunca benden yardımlarını esirgemeyen tüm hastane personeline,

Tezimin hazırlanmasında değerli katkıları olan sayın Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRKMEN USTA ve Doç. Dr. Selim DEMİR'e,

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, her zaman desteklerini hissettiğim değerli anneme ve babama sonsuz teşekkürler.

Dr. Kübra Bİ

ÖZET

RATLARDA DORSAL ADA FLEBİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNDE CERRAHİ DELAY FENOMENİ VE QUERCETİN UYGULAMASININ ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş: Flepler kendi kan desteği ile birlikte alıcı bölgeden verici bölgeye transfer edilen bir doku ünitesidir. Flepler kompozisyonuna (kutanöz, muskulokutanöz, fasyokutanöz, osseokutanöz), defekt ile olan ilişkisine (lokal, bölgesel, uzak, serbest), kan desteğinin mahiyetine (random, aksiyel) ve defekti kapatmak için gerekli flep hareketine (ilerletme, pivot, transpozisyon ve interpolasyon) göre sınıflandırılmaktadır. Burada bahsedilen pediküllü kutanöz ada flepleri de defekte yakın olan ancak komşu olmayan bir bölgeden, flep pedikülü korunarak ve pivot nokta etrafında döndürülerek defekte ilerletilir. Özellikle kompleks defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılan pediküllü ada fleplerinde parsiyel flep nekrozu cerrahi sonucunu olumsuz olarak etkileyen önemli bir komplikasyondur. Bu komplikasyonun önlenmesinde, deri kanlanması geçerli olan anjiyozom konseptini göz önünde bulundurmak gerekir. Bu konsepte göre cilt ve altındaki derin dokudan oluşan kompozit ünite, tek bir arteriyel kaynak ve onun dallarından beslenir. Bu kompozit ünite anjiyozom olarak isimlendirilir. Bu konsepte göre insan vücudunda gerçek arteriyel anastomozlar veya choke arteriyel anastomozlar ile bağlantılı 40 anjiyozom tanımlanmıştır. Choke arteriyel anastomozlar, bu anjiyozomlar arasında normalde kapalı olarak bulunan, kan akımını regüle eden ve cerrahi delay sonrası potansiyel olarak dilate olarak gerçek arteriyel anastomozlara dönüşen damarlardır. Cerrahi delay ise flebi bulunduğu vasküler yataktan ayırmadan 7-14 gün önce yapılan ve pediküllü fleplerde flep sağkalımını artırmaya yönelik tüm cerrahi girişimlerdir. Bu girişimler choke arteriyel anastomozların dilate olmasını ve flepte neovaskülarizasyonu sağlayarak flep distal nekrozunu azaltmakta ve dolayısıyla flep sağkalımını artırmaktadır. Quercetin ise antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antialerjik, antitrombotik, antiaterosklerotik, antitümoral ve vazodilatatör etkileri olan bir flavonoiddir. Bu özellikler nedeniyle kardiyovasküler hastalıklara karşı ve radikal aracılı hasar sonucu oluşması muhtemel pek çok hastalığa karşı flavonoidlerin etkin bir rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Bu çalışmada, Quercetin' in vazodilatasyon etkisinin flep dolaşımına olumlu şekilde etki göstereceği ve flep sağkalımını artırıcı, distal nekroz yüzdesini ise azaltıcı etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Amaç: Quercetin'in vasküler yapılar üzerindeki vazodilatatör etkisi aracılığıyla flep sağkalımına olan etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda, DCIA (Derin sirkümfleks iliak arter) bazlı dorsal ada flebi kullanılan ratlarda Quercetin uygulamasının vasküler yapılar üzerinde vazodilatasyon sağlayıp flep sağkalımı üzerinde olumlu etkisinin olabileceği hipotezini kurduk. Ayrıca Quercetin uygulamasının ve cerrahi delay uygulamasının flep sağkalımı üzerindeki etkilerinin de karşılaştırılması, Quercetin' in flep sağkalımı konusunda cerrahi delay uygulaması kadar etkili olup olmadığının tespiti amaçlanmaktadır. Bu amaçla ratlarda uyguladığımız dorsal ada flep modelinde Quercetin uygulamasının ve cerrahi delay uygulamasının etkileri makroskopik olarak ve histopatolojik olarak karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Bu deneysel çalışmada Wistar tipi, 300-350 gr ağırlığında toplam 32 adet erişkin erkek rat, random olarak her grupta 8 adet Rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol grubu, Grup 2 cerrahi delay grubu, Grup 3 Quercetin grubu ve Grup 4 cerrahi delay+Quercetin grubu olarak belirlendi. Grup 1'deki ratların dorsum sağ lateralinden DCIA bazlı pedikülü korunarak flep ada flebi şeklinde eleve edildikten sonra flep kendi yerine tekrar suture edildi ve 1 hafta boyunca intraperitoneal (İP) olarak SF verildi. Grup 3' teki ratlara flep elevasyonundan 1 saat önce 50 mg/kg İP Quercetin uygulaması sonrasında flepler aynı şekilde eleve edilerek tekrar yerlerine suture edildi ve Quercetin uygulaması 1 haftaya tamamlandı. Grup 2' deki ratlara cerrahi delay için DCIA perforatör tarafındaki cilt korunup flep etrafındaki diğer 3 kenara insizyon yapıldı. Flebin kaudal tarafındaki insizyon sırasında lateral torasik arter görüldü ve bağlandı. İnsizyonlar tekrar suture edildi. 1 haftalık cerrahi delay süresi sonunda flepler DCIA perforatörü üzerinden eleve edildi ve tekrar yerlerine suture edildi. Flep elevasyonu sonrası 1 hafta İP SF uygulaması yapıldı. Grup 4'teki ratlara da aynı şekilde cerrahi delay uygulaması yapıldıktan ve 1 hafta cerrahi delay süresi beklendikten sonra 50 mg/kg Quercetin flep elevasyonundan 1 saat önce intraperitoneal olarak ratlara uygulandı ve sonrasında flep elevasyonu yapıldı ve flepler tekrar yerlerine suture edildi. Quercetin uygulaması aynı dozda 1 haftaya tamamlandı. Tüm gruplarda, flep elevasyonundan sonraki 1 hafta sonunda fleplerin nekroz oranları makroskopik olarak değerlendirildi ve flep nekroz yüzdeleri hesaplandı. Fleplerden örnekler alındı ve histopatolojik olarak incelendi. Histopatolojik olarak 0,1 mm üzerindeki damarlar ve konjesyon olan damarlar sayıldı. Ayrıca inflamasyon, epidermal hasar ve dermal fibrozis açısından skorlama yapıldı. Vasküler dilatasyon açısından damar lümen çapları ölçüldü.

Bulgular: Makroskopik olarak distal nekroz oranlarında Quercetin uygulanan gruplarda ve cerrahi delay yapılan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı miktarda azalma olduğu bulundu. Sadece Quercetin uygulanan grup ile sadece cerrahi delay yapılan gruplar karşılaştırıldığında ise distal nekroz oranındaki azalmanın sadece Quercetin uygulanan grupta daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu; ancak sadece Quercetin uygulanan grup ile Quercetin+cerrahi delay uygulanan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Vazodilatasyon etkisi değerlendirildiğinde, Quercetin ve cerrahi delay uygulamalarının vasküler lümen çapında istatistiksel olarak anlamlı miktarda artış sağladığı ancak Quercetin uygulaması ile cerrahi delay arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Ayrıca Quercetin uygulanan gruplardaki inflamasyon, epidermal hasar ve dermal fibrozisteki azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Nekroz ile en distaldeki viable flep dokusu arasındaki geçiş bölgelerinde hesaplanan damar sayısı ve konjesyone damar sayısı açısından ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Sonuç olarak Quercetin uygulaması ratlarda DCIA bazlı dorsal ada flebi modelinde flep sağkalımı üzerinde, uzun yıllardır güvenle uygulanan cerrahi delay uygulaması gibi olumlu şekilde etkili olmuştur. Vazodilatasyon sağlayarak, inflamasyon, epidermal hasar ve dermal fibrozisi azaltarak fleplerdeki distal nekroz oranlarını azaltıcı şekilde etki göstermiştir. Bu çalışmada, Quercetin' in fleplerdeki distal nekroz oranlarını azaltma üzerindeki etkisi, cerrahi delay uygulamasından daha fazla olmuştur; ancak vazodilatasyon yapıcı etkisi açısından Quercetin ve cerrahi delay uygulamaları arasında fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ada Flebi, Cerrahi Delay, Flep Sağkalımı, Quercetin.

SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFECT OF DELAY PHENOMENON AND QUERCETIN APPLICATION ON THE VIABILITY OF DORSAL ISLAND FLAPS IN RATS

Introduction: Flaps are tissue units that are transferred from the recipient area to the donor area with their blood supply. Flaps can be classified according to their composition (cutaneous, musculocutaneous, fasciocutaneous, osseocutaneous), relationship with the defect (local, regional, remote, free), nature of blood supply (random, axial), and flap movement required to close the defect (advancement, pivot, transposition, and interpolation). The pedicled cutaneous island flaps mentioned here are advanced into the defect from an area close to the defect but not adjacent to it, preserving the flap pedicle and rotating it around the pivot point. Partial flap necrosis is an important complication that negatively affects the surgical outcome, especially in pedicled island flaps used in the reconstruction of complex defects. In preventing this complication, it is necessary to consider the angiosome concept for skin blood supply. According to this concept, the composite unit consisting of the skin and the underlying deep tissue is fed by a single arterial source and its branches. This composite unit is called an angiosome. According to this concept, 40 angiosomes associated with true arterial anastomoses or choke arterial anastomoses have been identified in the human body. Choke arterial anastomoses are vessels that are normally closed between these angiosomes, regulate blood flow, and potentially dilate into true arterial anastomoses after surgical delay. Surgical delay is all surgical interventions performed 7-14 days before separating the flap from its vascular bed and aiming to increase flap survival in pedicled flaps. These interventions ensure dilation of choke arterial anastomoses and neovascularization of the flap, thus reducing flap distal necrosis and therefore increasing flap survival. Quercetin is a flavonoid with antioxidant, anti-inflammatory, antiviral, antiallergic, antithrombotic, antiatherosclerotic, antitumoral, and vasodilator effects. Due to these properties, it is thought that flavonoids may play an effective role against cardiovascular diseases and many diseases that are likely to occur as a result of radical-mediated damage. In this study, it was thought that the vasodilatation effect of Quercetin would have a positive effect on flap circulation and may have an effect of increasing flap survival and decreasing the percentage of distal necrosis.

Objective: The effect of Quercetin on flap survival through its vasodilator effect on vascular system is unknown. In our study, we hypothesized that Quercetin application in rats performing DCIA (deep circumflex iliac artery) -based dorsal island flap may provide vasodilation on vascular system and have a positive effect on flap survival. It is also aimed to compare the effects of Quercetin application and surgical delay procedure on flap survival and to determine whether Quercetin is as effective as surgical delay procedure on flap survival. For this purpose, the effects of Quercetin application and surgical delay procedure were evaluated comparatively macroscopically and histopathologically in the dorsal island flap model we applied in rats.

Materials and Methods: In this experimental study, a total of 32 adult male Wistar-type rats weighing 300-350 g were randomly divided into 4 groups, with 8 rats in each group. Group 1 was determined as the control group, Group 2 as the surgical

delay group, Group 3 as the Quercetin group, and Group 4 as the surgical delay + Quercetin group. After preserving the DCIA-based pedicle from the right lateral dorsum of the rats in Group 1 and elevating the flap as an island flap, the flap was re-sutured in its place and SF was administered intraperitoneally (IP) for 1 week. After 50 mg/kg IP Quercetin was administered to the rats in Group 3 1 hour before flap elevation, the flaps were elevated in the same way and sutured back into place, and Quercetin application was completed within 1 week. For the surgical delay in the rats in Group 2, the skin on the DCIA perforator side was protected and incisions were made on the other 3 edges around the flap. During the incision on the caudal side of the flap, the thoracodorsal artery was visualized and ligated. The incisions were re-sutured. After a 1-week surgical delay, the flaps were elevated over the DCIA perforator and sutured back into place. After flap elevation, IP SF application was performed for 1 week. After surgical delay was applied to the rats in Group 4 in the same way and after waiting for a surgical delay period of 1 week, 50 mg/kg Quercetin was administered to the rats intraperitoneally 1 hour before flap elevation, and then flap elevation was performed and the flaps were sutured back into place. Quercetin application was completed for 1 week at the same dose. In all groups, the necrosis rates of the flaps were evaluated macroscopically at the end of 1 week after flap elevation and the flap necrosis percentages were calculated. Samples were taken from the flaps and examined histopathologically. Histopathologically, vessels larger than 0.1 mm and vessels with congestion were counted. Additionally, evaluations were made in terms of inflammation score, epidermal damage score, and dermal fibrosis score. Vessel lumen diameters were measured in terms of vascular dilatation.

Results: It was found that there was a statistically significant decrease in macroscopic distal necrosis rates in the Quercetin-applied groups and the surgical delay groups. When the group in which only Quercetin was applied and the groups in which only surgical delay was applied were compared, it was found that the decrease in the rate of distal necrosis was greater in the group in which only Quercetin was applied and this difference was statistically significant; However, the difference between the Quercetin-only group and the Quercetin+surgical delay group was not statistically significant. When the vasodilatation effect was evaluated, it was found that Quercetin and surgical delay applications provided a statistically significant increase in vascular lumen diameter, but the difference between Quercetin application and surgical delay was not statistically significant. Additionally, the decrease in inflammation, epidermal damage, and dermal fibrosis in the Quercetin-applied groups was also found to be statistically significant. No statistically significant difference was found in terms of the number of vessels and the number of congested vessels in the transition zones between necrosis and the most distal viable flap tissue.

Conclusion: As a result, it was observed that Quercetin application in the DCIA-based dorsal island flap model in rats had a positive effect on flap survival, as in the surgical delay application that has been used safely for many years. It had the effect of reducing distal necrosis rates in the flaps by providing vasodilation, reducing inflammation, epidermal damage, and dermal fibrosis. In this study, Quercetin had a greater effect on reducing distal necrosis rates in flaps than surgical delay; However, no difference was found between Quercetin and surgical delay applications in terms of vasodilator effect.

Key Words: Island Flap, Surgical Delay, Flap Survival, Quercetin.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
RESİMLER DİZİNİ.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Fleplerin Kısa Tarihçesi	4
2.2. Derinin Vasküler Anatomisi	6
2.2.1. Anjiozom	7
2.2.2. Fasyokutanöz Pleksus	8
2.3. Fleplerin Sınıflandırılması	9
2.3.1. Fleplerin Vaskülaritesine Göre Sınıflandırılması	10
2.3.2. Fleplerin Doku Bileşimine Göre Sınıflandırılması	12
2.3.3. Fleplerin Transfer Hareketinin Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması.....	17
2.4. Flep Fizyolojisi	24
2.4.1. Sistemik Faktörler	25
2.4.2. Lokal Faktörler (Oto-regülasyon)	25
2.5. Flep Sağkalımı	26
2.5.1. Fiziksel faktörler	26
2.5.2. Farmakolojik Faktörler	26
2.6. Flep Takibi	28
2.7. Ratlarda Dorsal Flepler ve Dorsal Derinin Vasküler Anatomisi	30
2.8. Quercetin.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Deney Hayvanları	40
3.2. Deney Protokolü ve Örneklerin Alınması	41
3.3. Deney Grupları	48

3.4. Makroskopik Olarak Flep Nekroz Yüzdelерinin Hesaplanması	49
3.5. Histopatolojik Yöntem.....	50
3.6. İstatiksel Verilerin Analizi	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Klinik Bulgular	52
4.2. Makroskopik Değerlendirme Bulguları	52
4.3. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları	53
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	67



KISALTMALAR DİZİNİ

AP-1	: Aktivatör Protein 1
APSAC	: Asillenmiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleksi
ASA	: Asetilsalisilik asit
cm	: Santimetre
COX	: Sİkoloksijenaz
CRP	: C reaktif protein
DCIA	: Derin sirkumfleks iliak arter
dk	: Dakika
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
gr	: Gram
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IFN gama	: İnterferon gama
IL-1	: İnterlökin-1
IL-4	: İnterlökin 4
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin-8
İP	: İntraperitoneal
kg	: Kilogram
L	: Litre
LOX	: Lipooksijenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
LTA	: Lateral torasik arter
m²	: Metrekare
MAPK	: Mitojenle aktiveştirilen protein kinaz
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mRNA	: mesajcı Ribonükleik asit

NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
�	: Mikron
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PI3K	: Fosfatidilinositol-3-Kinaz
PIA	: Posterior interkostal arter
PKC	: Fosfoprotein kinaz C
SF	: Serum Fizyolojik
Th-1	: Yardımcı T hücre 1
Th-2	: Yardımcı T hücre 2
TLR4	: Toll benzeri reseptör 4
TNF alfa	: Tümör nekroz faktörü alfa
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
TRAM	: Transvers rektus abdominis kası
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Z-Plastide Teorik Olarak Açık ve Santral Bacak Uzunluk Arasındaki Kazanç İlişkisi	21
Tablo 2. Arteriyel Yetmezlik ve Venöz Konjesyon Özellikleri	29
Tablo 3. Rat Dorsum Derisinin Besleyici Arterlerinin Özellikleri	32
Tablo 4. Tüm Gruplardaki Makroskopik Olarak Fleplerin Nekroz Yüzdeleri.....	53
Tablo 5. Tüm Gruplardaki Flep Nekroz Yüzdelerinin Posthoc Karşılaştırması-Dunnett Düzeltmesi	53
Tablo 6. Tüm Gruplardaki İnflamasyon, Epidermal Hasar ve Dermal Fibrozisin 3 Üzerinden Skorum Sonuçları	54
Tablo 7. Tüm Gruplardaki Ortalama Damar Sayısı ve Ortalama Konjesyone Damar Sayılarının Sonuçları	55
Tablo 8. Tüm Gruplardaki Ortalama Damar Lümen Çaplarının Sonuçları.....	56
Tablo 9. Tüm Gruplardaki Ortalama Damar Lümen Çap Uzunluklarının Posthoc Karşılaştırması-Dunnett Düzeltmesi.....	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Kutanöz Vasküler Anatomi.....	7
Şekil 2.	Taylor ve Palmer’ın Tariflediği Birbiriyle Bağlantılı 40 Anjiyozom Bölgesi.....	8
Şekil 3.	Saint-Cyr, Wong ve Schaverien’in Tanımladığı Perforazom Konsepti	8
Şekil 4.	Nakajima ve Arkadaşları Tarafından Tanımlanan Fasyokutanöz Pleksusu Besleyen 6 Damar Tipi. A: Müsküler Damarın Direkt Kutanöz Dalı, B: Septokutanöz Perforatör, C: Direkt Kutanöz, D: Myokutanöz Perforatör, E: Direkt Septokutanöz, F: Müsküler Damardan Gelen Perforatör Kutanöz Dal	9
Şekil 5.	Nakajima ve Arkadaşları Tarafından Tanımlanan Fasyokutanöz Pleksusu Besleyen Damarların Direkt ve İndirek Perforatörler Olarak Sınıflaması. Bu Perforatörlerin Hepsisi Aynı Kaynak Arterden Köken Alırlar Ancak İndirek Perforatörler Derin Fasyayı Delmeden Önce Kas Ya Da Septum Gibi Diğer Ara Dokuların İçinden Geçerler	9
Şekil 6.	Direk ve İndirek Perforatörler. A: Direkt Kutanöz Perforatörler, Sadece Derin Fasyayı Deler ve Direkt Kutanöz Perforatör Flebinin Besleyici Arteridir. B: İndirek Kas Perforatörü Derin Fasyayı Delmeden Önce Kas İçinde Seyreder ve Septokutanöz Perforatör Flebinin Besleyici Arteridir. C: İndirek Septal Perforatör Derin Fasyayı Delmeden Önce İntermüsküler Septum İçinde Seyreder ve Muskulokutanöz Perforatör Flebin Besleyici Arteridir.....	10
Şekil 7.	Thatte ve Thatte’ye Göre Venöz Flep Sınıflaması.....	11
Şekil 8.	Mathes ve Nahai Tarafından Tanımlanan Fasyokutanöz Flep Sınıflaması.....	12
Şekil 9.	Mathes ve Nahai Tarafından Tanımlanan Kas Flebi Sınıflaması	13
Şekil 10.	Kompaund Fleplerin Vaskülarizasyonlarına Göre Sınıflaması.....	15
Şekil 11.	Cerrahi Delay Yapılan Flepte Gözlenen Değişiklikler. A: Cerrahi Delay Yapılmayan Flep, a ve b Damarları Arasındaki Choke Anastomozların Genişlememiş Olduğu ve Distal Nekroz Yüzdesinin B Flebine Göre Daha Fazla Olduğu Gözlenmekte. B: Cerrahi Delay Yapılan Flep, Flep Elevasyonu Öncesi a Damarına Ligasyon Yapılan Flepte a ve b Damarları Arasındaki Choke Anastomozlarda Dilatasyon Olduğu ve distal Nekroz Yüzdesinin A Flebine Göre Azalmış Olduğu Görülmekte	17
Şekil 12.	Tek Pediküllü Rektangüler İlerletme Flebi. Laterallerden Burow Üçgenlerinin Eksizyonu Flep İlerletilmesine Yardımcı Olur ve Köpek Kulağı Oluşumunu Engeller	18

Şekil 13.	V-Y İlerletme Flebi. Üçgenin Her İki Bacağı ,Defektin Çapından 2-3 Kat Daha Uzun Olmalı ve Üçgenin Tabanı Defektin Genişliğine Eşit Olmalıdır.....	18
Şekil 14.	Rotasyon Flebi. Flebin Kenarı Defekt Üçgenin Tabanında 4-5 Kat Uzun Olmalıdır. Flep Aşırı Gerginse Geriye Kesme Ya Da Burow Üçgen Eksizyonu Yapılabilir	19
Şekil 15.	Transpozisyon Flebi, LMT: Maksimum Gerginlik Hattı	19
Şekil 16.	Rotasyon Fleplerinde Rotasyon Arkı. Pivot Nokta Etrafında Transpoze Edilen Flebin Rotasyon Miktarı Arttıkça Efektif Flep Uzunluğu Azalır. Bu Nedenle Flep Dizayn Edilirken Rotasyon Miktarı Da Mutlaka Göz Önünde Bulundurulmalıdır.....	19
Şekil 17.	Bilobe Flep. *: Pivot Nokta, 2: Defekti Kapatacak Olan Primer Flep Defektle Aynı Çaptadır, 1: Primer Flebin Defektini Kapatacak Olan Sekonder Flep İse Primer Flebin Çapının Yarıısı Kadardır. Böylelikle Defekt Primer Fleple, Primer Flebin Defekti İse Sekonder Fleple Kapatılır. Sekonder Flebin Defekti İse Primer Onarılır	20
Şekil 18.	Klasik 60 Derece Açılı Z-Plasti	21
Şekil 19.	Karşılıklı Semisirküler Fleplerin Planlaması ve Sirküler Defektin Rekonstrüksiyonu.....	21
Şekil 20.	W-Plasti.....	22
Şekil 21.	Romboid (Limberg) Flep. BD Mesefesi Her Kenarda Da Eşit Uzunluğa Sahip Olup Kendi Mesafesi Kadar D Noktasından E Noktasına İlerletilir. EF Çizgisi CD'ye Paralel Seyreder ve Yine Aynı Uzunluktadır. Flep İnsizyon ve Elevasyon Sonrası Defekte Transpoze Edilir	22
Şekil 22.	Pediküllü Propellar Flep.....	23
Şekil 23.	Littler Nörovasküler Ada Flebi	23
Şekil 24.	Ratlarda Dorsal Derinin Vasküler Anatomisinin Lateral Bakıdan Anjiyogram Görüntüsü. Derin Sirkümfleks İliak Arter (A), Posterior İnterkostal Arter (B) ve Lateral Torasik Arter (C)	31
Şekil 25.	Ratlarda Dorsal Derinin Vasküler Anatomisinin Anterior Bakıdan Anjiyogram Görüntüsü. Sağdaki Ok 12. PIA'dan Kaynak Alan Kutanöz Perforatörü ve Soldaki ok İse Kostaabdominal Arterden Kaynak Alan Kutanöz Perforatörü Göstermektedir. 1,4 ve 12 İse Kosta Seviyelerini Göstermektedir	32
Şekil 26.	Ratlarda Tüm Dorsum Derisinin Vasküler Anatomisini Gösteren Anjiyogram Görüntüsü. Üst Oklar: LTA, Orta Oklar: PIA, Alt Oklar: DCIA. Bu Görüntüde Sağdaki Middorsum 12. PIA'dan, Soldaki ise Kostaabdominal Arterden Gelen Kutanöz Perforatör ile Beslenmektedir ve Bu Durumda LTA'nın Vasküler Bölgesi Solda Sağa Göre Daha Geniş Olmaktadır. Komşu Vasküler Bölgeler Arasında Zengin Bir Anastomoz Ağı (Gerçek ve Choke)	

Gör÷lmektedir. Ayrıca Orta Hattı Transvers Olarak Kateden Anastomozlar da İzlenmektedir. Kesikli Çizgi ile de Rat Dorsal Ada Flebinin Sınırları Tek Bir Flep Olacak Şekilde Çizilmiştir..... 33

Şekil 27. Ratlarda Dorsal Ada Flebinin Planlanması. İki Ayrı 11 x 3 cm'lik Flep Ya Da 1 Tane 11 x 6 cm'lik Flep Planlanabilir. Flepler LT: Lateral Torasik Arter, IC: Posterior İnterkostal Arter ve DCI: Derin Sirkümfleks İliak Arter Olacak Şekilde 3 Vasküler Bölgeyi İçermekte ve DCI Arter Bazlı Olacak Şekilde Eleve Edilmektedir..... 34

Şekil 28. Quercetin'in Kimyasal Yapısı..... 36



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. 3. Grup ve 4. Gruptaki Ratlara Uygulanan Quercetin.....	41
Resim 2. Rat Dorsum Cildi Sağ Lateralde Planlanan DCIA Bazlı Dorsal Ada Flebi Tasarımı	43
Resim 3. Cilt, Cilt Altı ve Panniculus Carnosus Da İçerecek Şekilde Yapılan Tam Kat Flep İnsizyonları.....	44
Resim 4. Dorsal Ada Flebinin Besleyici 3 Arteri. 1: Lateral Torasik Arter (LTA), 2: Posterior İnterkostal Arter (PIA), 3: Derin Sirkümfleks İliak Arter (DCIA).....	44
Resim 5. LTA ve PIA Kesildikten Sonra Ada Flebinin DCIA Pedikülü Üzerinden Elevasyonu.....	45
Resim 6. Flebin, 3/0 Keskin İpek Sütürle Tekrar Yerine Adapte Edilmesi	45
Resim 7. Fleplerin Ayrı Ayrı ve Grup Şeklinde Eşit Mesafeden Fotoğraflanması.....	46
Resim 8. Cerrahi Delay İnsizyonları. Flebin 3 Kenarına (Medial, Lateral ve Distal) İnsizyon Yapılıp, DCIA Pedikül Tarafına (Proksimal) İnsizyon Yapılmadı	46
Resim 9. Cerrahi Delay İnsizyonları Sırasında Görülen LTA. Flebin Süperolateralinden Flebe Giren LTA (Siyah Ok ile Gösterilen), cerrahi Delay Sırasında Bağlanarak Kesildi.....	47
Resim 10. Cerrahi Delay İnsizyonları Sonrasında Sütürasyon. İnsize Edilen 3 Kenar, Flep Elevasyonu Yapılmadan 3/0 Keskin İpek Sütürler ile Sütüre Edildi.....	47
Resim 11. Cerrahi Delay Süresi Bittikten Sonra Flep Elevasyonu. 1 Haftalık Cerrahi Delay Süresi Beklendikten Sonra, Daha Önce İnsize Edilmeyen DCIA Pedikül Tarafındaki Flep Kenarı Da İnsize Edilerek Flep Diseksiyonu ve Elevasyonu Yapıldı.....	48
Resim 12. Flep Elevasyonu Sonrası Tekrar Adaptasyon ve 1 Hafta Sonrasında Fotoğraflama. Flepler, Elevasyon Sonrası Tekrar 3/0 Keskin İpek Sütürler ile Yerlerine Adapte Edildi (1. Resim) ve 1 Hafta Sonra Nekroz ve Flep Sağkalımı Açısından Fotoğraflandı (2. ve 3. Resim).	48
Resim 13. Tüm Grupların Toplu Olarak Fotoğraflanması. Sırasıyla Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'teki Tüm Flepler Toplu Olarak Eşit Mesafeden Fotoğraflandı.....	53
Resim 14. Grup 1'den Şiddetli Epidermal Hasar (x100) ve Dermal Fibrozisin (x200) Olduğu Alanlar	57
Resim 15. Grup 1'den Şiddetli İnflamasyonun Olduğu Bir Alan (x100).....	57

Resim 16. Grup 1'den Konjesyone Damarların Görüldüğü Alanlar (x100) ve (x200)	57
Resim 17. Grup 4'ten Yaygın vasküler Yapıların Görüldüğü bir alan (x200)	58
Resim 18. Grup 3'ten Dilate Bir Damarın Görüldüğü Bir Alan (x200) ve Aynı Damarın Lümen Çapının ToupView 3.7 Programında Ölçülmesi.....	58



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doku defeklerinin rekonstrüksiyonu Plastik Cerrahi ameliyatları arasında önemli bir yer tutar ve bu amaçla sıklıkla kullanılan flepler kendi vasküler desteği ile donör alandan alıcı alana transfer edilen doku üniteleridir (1). Özellikle travma sonrası, yanık sonrası, onkolojik cerrahiler sonrası oluşan defektlerin ya da konjenital anomalilerin rekonstrüksiyonunda sıklıkla kullanılan flepler hayati yapıları örtme, kontür devamlılığı sağlama, form ve fonsiyon oluşturma, alıcı sahadaki enfeksiyonla mücadele etme ve estetik ünitelerin rekonstrüksiyonunu sağlama amaçlarıyla tercih edilen önemli bir rekonstrüksiyon yöntemidir (2).

Flep ile rekonstrüksiyon sonucunda parsiyel ya da total flep nekrozu, dehissans, kanama, hematoma, enfeksiyon ve cerrahi sonucu ile flep sağkalımını olumsuz olarak etkileyebilecek minör ve majör pek çok komplikasyon görülebilmektedir (3,4). Flep sağkalımını etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında hastanın genel sağlık durumuyla ilgili özellikler ve cerrahiyle ilgili faktörler sayılabilmektedir. Hastaya ait risk faktörleri arasında vasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, obezite, hematolojik bozukluklar, immünsupresyon, pulmoner disfonksiyon ve tütün kullanımı sayılabilmektedir (3). Flep sağkalımını etkileyen cerrahiyle ilgili faktörler olarak ise venöz tromboz ve konjesyon, arteriyel tromboz ve yetmezlik, kötü cerrahi/mikrocerrahi teknik, flebin yanlış planlanması, flep diseksiyon ve elevasyon hataları, diseksiyon sırasında pedikül hasarı oluşturulması, anatomik varyasyonlar, hatalı donör/alıcı damar seçimi, pediküle hematoma gibi kitlesel bir etkinin eksternal basısı, pedikülde katlanma veya kendi etrafında dönme olması ya da yanlış konfigürasyonu, flebin gergin adaptasyonuna bağlı pedikülde avülsiyon olması gibi durumlar sayılabilir (3–5). Bu komplikasyonları önleyebilmek ya da azaltabilmek için preoperatif olarak hastaya bağlı risk faktörlerinin dikkatli incelenmesi, titiz bir cerrahi teknik ve yakın bir flep takibi gerekmektedir.

Flep sağkalımını ve flebin yaşayan uzunluğunu artırmak amacıyla flep elevasyonu öncesi delay yöntemleri uygulanabilmektedir. Delay yöntemleri minimal invaziv delay, cerrahi dışı delay ve cerrahi delay olarak gruplandırılabilir. Minimal invazif delay yöntemi olarak sempatik sinir denervasyonu, oklüde edici sütür atılması ve flep kenarları boyunca uygulanabilen cilt klemplemesi yapılabilmektedir

(6–9). Cerrahi dışı delay yöntemleri ise sistemik veya topikal farmakolojik ajan uygulanması, aseptik inflamasyonun indüksiyonu, ısıyla koşullandırma, elektromanyetik ışınlama, Nd:YAG lazer, Pulsed-dye lazer ve KTP (Potasyum, titanyl, fosfat) lazer aracılı olarak veya vakum cihazı aracılı subatmosferik basınç tekniği şeklinde uygulanabilmektedir (10-22). Cerrahi delay ise flep kan akımının bir kısmının flep transferi öncesinde cerrahi olarak kesintiye uğratılarak flep dolaşımının ve flep sağkalım yüzdesinin artırılmasının amaçlandığı bir cerrahi tekniktir (23). Cerrahi delay, flep transferi öncesi flepte kritik seviyede olmayan bir iskemik ön koşullama oluşturarak flepteki vaskülarizasyonu artırmakta, vasküler dilatasyon sağlamakta ve sonuçta random paternli fleplerde güvenli uzunluk/genişlik oranı ile aksiyel paternli fleplerde daha büyük hacimlerde fleplerin transferini olanaklı kılmaktadır (24). Bu etkisi için ortaya atılan ve günümüzde kabul edilen teorilerden biri de komşu vasküler bölgeler (anjiozom) arasında bulunan choke arteriyel anastomozların dilate olmasını sağlayarak flepteki kan dolaşımının artmasına yol açmalarıdır (25). Cerrahi delay süresi için kesinleşmiş ortak bir konsensus olmamakla birlikte literatürde, cerrahi delay sonrası vaskülarizasyonda 48-72 saat arasında dramatik bir artış olduğu, vaskülarizasyon artışının 7. güne kadar devam ettiği ve 7. Günden sonra plato çizdiği gösterilmiştir (26).

Bitkisel gıdalarda yaygın olarak bulunan flavanoidler pek çok biyolojik aktivitesi olan doğal içeriklerdir (27). En iyi tanımlanmış flavanoidlerden biri olan Quercetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon) antiinflamatuvar, antiviral, antitrombotik, antiaterosklerotik, antioksidan, antialerjik, antitümöral, antihipertansif ve vasodilatör etki gibi pek çok biyolojik özelliği olan bir bitkisel metabolittir (27,28) . Özellikle meyvelerde bulunan en bol diyet flavonoidlerinden biri olan Quercetin yeşil yapraklı sebzelerin yanı sıra birçok tohum, karabuğday, fındık, narenciye, brokoli, zeytinyağı, elma, soğan, yeşil çay, kırmızı üzüm, kırmızı şarap, kiraz, çilek, yaban mersini ve kızılıncık gibi meyvelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmakla birlikte Akdeniz diyetinin de önemli bir bileşenidir (28). Antioksidan etkisi nedeniyle Quercetin daha önce pek çok çalışmada, fleplerdeki iskemi-reperfüzyon modellerinde çalışılmıştır ancak vazodilatasyon etkisinin flep damarlarındaki ve choke arteriyel anastomozlardaki etkisi aracılığıyla flep sağkalımı üzerindeki etkisi açısından incelenmemiştir (29–35).

Bu çalışmanın amacı, rekonstrüktif cerrahide sıklıkla kullanılan aksiyel paternli ada fleplerinin sağkalımını, ratlarda dorsal ada flebi modeli üzerinde cerrahi delay yapılarak ve vazodilatasyon etkisi de olan Quercetin uygulanarak flep sağkalımı ve distal flep nekrozu üzerindeki etkilerini araştırmak ve karşılaştırmaktır. Bu amaçla ratta dorsal ada flebi modelinde, makroskopik olarak distal flep nekroz yüzdesi hesaplanmıştır. Histopatolojik olarak ise en distaldeki viabl flep dokusunda inflamasyon skoru, epidermal hasar skoru ve dermal fibrosiz skorları hesaplanmıştır. Ayrıca yine aynı alanda damar sayısı ve konjesyone damar sayısı hesaplanmış ve damar lümen çapları ölçülerek vaskülarizasyon ve vazodilatasyon açısından incelenmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilerek cerrahi delay ve Quercetin uygulamalarının flep sağkalımı üzerindeki etkileri incelenerek karşılaştırılmalı olarak tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Flep, form ve fonksiyon oluşturmak amacıyla kendi vasküler desteği ile birlikte vücudun bir alanından başka bir alanına transfer edilen doku ünitesidir (1,2). Flepler, dudak, göz kapağı, burun, yanak gibi estetik ünitelerin rekonstrüksiyonunda daha iyi sonuçlar sağlaması, kompleks doku defekti olan alanlarda tüm defektif tabakaların rekonstrüksiyonunun gerçekleştirilmesini mümkün kılması, hacimsel olarak defekt olan alanlarda kontür deformitesinin düzeltilmesini sağlaması, motor fonksiyon kaybı durumunda fonksiyonel onarım sağlayabilmesi, alıcı sahadaki enfeksiyonla mücadele edebilmesi gibi pek çok avantajı nedeniyle rekonstrüktif cerrahide sıklıkla tercih edilen cerrahi tekniklerdir (1,2).

2.1. Fleplerin Kısa Tarihçesi

Bilinen en eski flepler günümüzde random paternli kutanöz flep olarak adlandırdığımız herhangi bir bilinen kan damar desteği olmaksızın sadece subdermal vasküler pleksus baz alınarak cilt flebinin eleve edildiği ve belirli en-boy kısıtlamasına sahip fleplerdir (36,37). Bu fleplerin sınıflaması 1970' li yıllarda Daniel tarafından flebin nasıl transpoze edildiğine (ilerleme, rotasyon veya transpozisyon), geometrik konfigürasyonlarına (tüp formasyonu oluşturulmuş) veya transfer edileceği yere (lokal veya uzak) göre yapılmıştır (38).

Fleplerin mutlak en-boy oranı kısıtlamasına göre elevasyonu 1970 yılında Milton tarafından flebin sağkalımının ilgili flep bölgesinin vasküler desteğine bağlı olduğunun gösterilmesiyle değişmeye başlamıştır (39).

1972 yılında Orticochea tarafından kasın cilt flebi içerisine dahil edilerek daha büyük boyutlarda flep elevasyonu yapılmasının, flebe cerrahi delay yapılmasına gerek kalmadan total flep sağkalımı ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (40).

1973 yılında McGregor ve Morgan tarafından vücudun bazı bölgelerinde farklı ve nispeten büyük deri altı damarlarının bulunduğu ve bu damarların öngörülebilir bir seyir izlediklerinin keşfedilmesiyle deriye giden dolaşımın anatomik temeli, aksiyel ve random paternli fleplerin ayrımı ve fleplerin vasküler destekleriyle transferi daha iyi açıklanmıştır (41). McGregor ve Morgan, görece geniş kutanöz flepler bile,

eğer kendi vasküler aksı boyunca yönlendirilirlerse, total flep sağkalımının elde edilebileceğini göstermişlerdir ve bu flepleri aksiyel flepler (deltopektoral flep ya da kasık flebi gibi) olarak adlandırmışlardır (41).

1977 yılında McCraw, Dibbell, Carraway tarafından kasın flebe dahil edilmesinin flep sağkalımı ile ilişkisi gösterilmiş ve kastan cilde giden damarlar “muskulokutanöz” arterler olarak adlandırılmıştır (42).

Muskulokutanöz fleplerin standart rekonstrüktif seçenek haline gelmesi 1970’li yılların sonunu bulmuş olmasına rağmen, aslında 1906 yılında Tansini, 1955 yılında Owens ve 1968 yılında Hueston muskulokutanöz fleplerle ilgili ve kas ile deriyi birlikte içeren kompaund fleplerle ilgili çalışmalar yayınlamışlardır (43–45).

1981 yılında Pontén, alt ekstremité yumuşak doku rekonstrüksiyonunda kullandığı fasiyokutanöz flepleri tanımlamıştır (46), ancak 1918 yılında Esser ve Schwerer, 1920 yılında ise Gillies yaptıkları çalışmalarda derin fasyanın cilt flebine dahil edilmesinin daha büyük boyutlarda flep sağkalımı sağlayabileceğinden bahsetmişlerdir (47,48).

1983 yılında Manchot, daha büyük kutanöz arterlerin kaslar arasındaki boşluklardan geçerek intermusküler veya septokutanöz perforatörler olarak seyrettiğinden ve bu damarların fasyal pleksusa büyük ölçüde katkı sağladığından bahsetmiştir (49).

1986 yılında Nakajima, 1995 yılında Batchelor ve 1998 yılında yine Nakajima tarafından yapılan çalışmalarda fasiyokutanöz fleplerin yaşaması için gerekli olan fasyal pleksusun dermal, subdermal, yüzeysel adipofasyal (Scarpa fasyasının üstünde) ve derin adipofasyal katmanlardaki subfasyal, intrafasyal ve suprafasyal vasküler pleksusların birleşimini temsil ettiği ve tüm bu vasküler yapıların birbiriyle devamlı olduğu gösterilmiştir (50–52).

Mikrocerrahi olarak serbest doku transferi yaygın olarak kullanılmaya başlandıkça flep seçeneklerinde de hızlı bir artış yaşanmıştır. 1971 yılında Ger, alt ekstremité yaralanmalarında kas transferinden, 1975 yılında Taylor, Miller ve Ham serbest vaskülarize kemik transferinden, 1999 yılında Taylor üst ekstremitéde serbest vaskülarize sinir transferinden, 1982 yılında Robinson ve MacLeod mikrovasküler serbest jejenum transferinden bahsetmişlerdir (53–56). Böylelikle deri, kas, kemik,

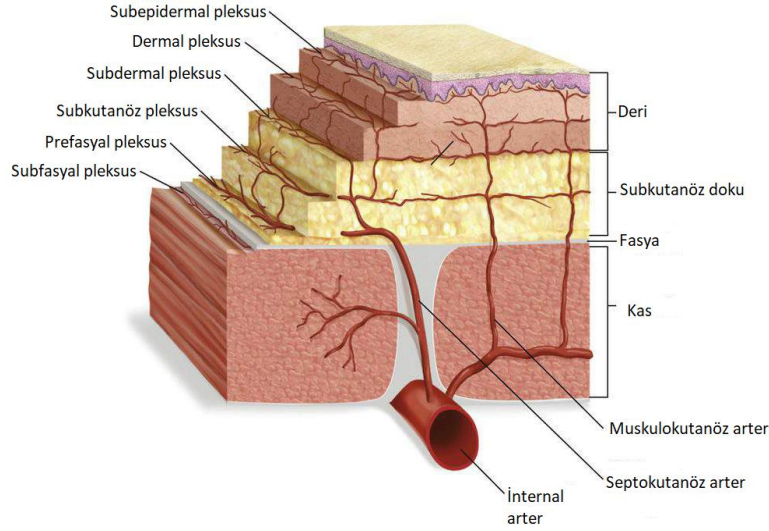
sinir, visseral organlar da dahil olmak üzere pek çok doku flep donör sahaya uzak bölgelerdeki defektlere transfer edilebilmiştir.

İlk defa 1989 yılında Koshima ve Soeda tarafından tanımlanan perforatör flep konsepti ile cilt ve cilt altı dokuyu besleyen arterin seyri sırasında içinden geçtiği kas gibi dokuların diseksiyonla korunarak sadece arterin beslediği cilt ve cilt altı dokunun elevasyonu sağlanmıştır (57). 2003 yılında Geddes, Morris ve Neligan, 2006 yılında Blondeel, Hallock ve Morris perforatör fleplerin anatomisinden, sınıflamasından, cerrahi tekniğinden ve klinik uygulamalarından bahsetmişlerdir (58,59).

2.2. Derinin Vasküler Anatomisi

Deri ve deri altı dokuların vasküler anatomisini bilmek güvenilir bir flep elevasyonu ve transferi yapabilmek için kritik bir öneme sahiptir. Deri, termoregülasyon ve immünolojik görevleri nedeniyle kendi metabolik ihtiyacından da fazla bir vasküler desteğe sahiptir (38). Bu da kutanöz fleplerin sağkalımına olumlu bir etki göstermektedir. Derin yerleşimli adı bilinen bir arter ve eşlik eden veni kas, septa ya da fasyayı katederek süperfisiyel vasküler pleksusları oluşturur ve bu pleksus da deri ve deri altı dokuları 3 boyutlu bir ağ şeklinde beslemektedir (38). Derinin ağırlıklı vasküler desteği, özellikle suprafasyal ve subdermal tabakalarda yoğunlaşmıştır (Şekil 1) (38). Epidermis ise yüksek metabolik aktivitesi için gerekenleri dermal vasküler pleksustan difüzyon yoluyla alır (38).

1990 yılında Daniel ve Kerrigan tarafından tanımlanan derinin vasküler anatomisine göre, subkutanöz ve myokutanöz arterlerden kaynaklanan mikrovasküler pleksus, çok sayıdaki kollateral damar ağı ile deriye paralel olarak seyretmektedir (60). Bu tanımlamaya göre, septokutanöz arterler, kaslar arasındaki septal fasyalarda seyredirler ve özellikle ekstremitelerdeki ince-uzun kasların arasında bulunurlar (60). Myokutanöz arterler ise, doğrudan kasların içinden geçerler ve özellikle gövdedeki geniş-düz kasların içinde gözlenirler (Şekil 1) (60).



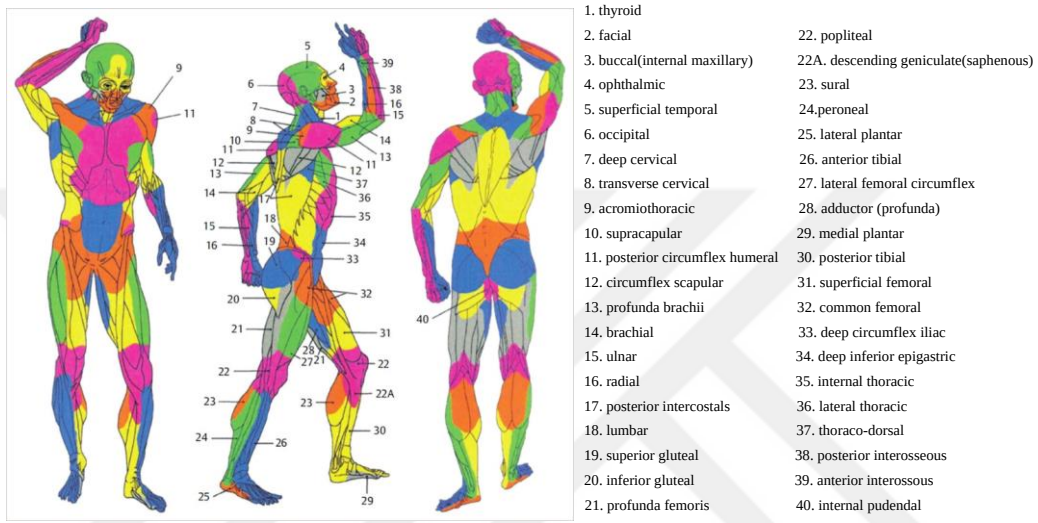
Şekil 1. Kutanöz Vasküler Anatomi (2)

Deri kanlanması için günümüzde kabul edilen 2 teori vardır. Bunlar; Anjiyozom konsepti ve fasiyokutanöz pleksustur.

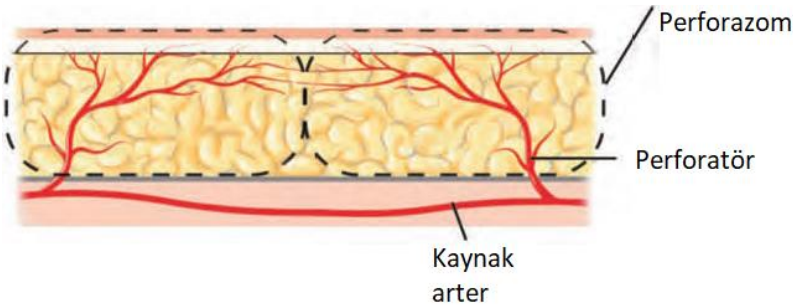
2.2.1. Anjiyozom

Taylor ve Palmer' in 1987 yılında tanımladıkları anjiyozom konseptine göre cilt ve cilt altındaki derin dokudan oluşan kompozit ünite, tek bir kaynak arter (segmental ya da dağıtıcı) ve buna eşlik eden ven tarafından beslenmektedir (61). Yaptıkları çalışmaya göre insan vücudunda benzer kalibreli gerçek anastomozlar veya düşük kalibreli choke anastomotik damarlar ile bağlantılı 40 anjiyozom bölgesi tanımlamışlardır (Şekil 2) (61). Her anjiyozom eşleşen arteriyozom (arteriyel alanlar) ve venozom (venöz alanlar) olarak alt gruplara ayrılabilir (44,45) . Burada bahsedilen choke damarlar komşu anjiyozomlar arasında kan akımını regüle ederler. Özellikle cerrahi delay uygulanması ya da sempatik tonus azalması durumlarında dilate olarak gerçek anastomotik damar çaplarına ulaşabilirler (61,62). Anjiyozomların sınırlarının ve bunları besleyen kaynak arterlerin yerlerinin bilinmesi özellikle flep sağkalımını artırmak ve flep nekrozlarını azaltmak/önlemek için flep planlaması sırasında rehberlik etmektedir. Anjiyozom konsepti günümüzde perforazom konseptine dönüşmüştür. 2009 yılında Saint-Cyr, Wong ve Schaverien tarafından yapılan çalışmada kaynak arterlerden köken alan 350' den fazla perforatör ve her perforatörün kendi 3 boyutlu

vasküler bölgesini beslediği perforazomlar tanımlanmıştır (Şekil 3) (63). Her bir perfarozom da, anjiyozom konseptinde bulunan choke damar analogu damarlar aracılığıyla komşu perforazomlar ile bağlantılıdır (61,63). Birden çok perforazom bir araya gelerek bağlantılı olduğu kaynak arterin anjiyozom bölgesini oluşturmaktadır (61,63). Perforazomlarla uyumlu olarak her bir perforatör üzerinden serbest ya da pediküllü olarak flep elevasyonu yapılabilir (63).



Şekil 2. Taylor ve Palmer'ın Tariflediği Birbiriyle Bağlantılı 40 Anjiyozom Bölgesi (61)



Şekil 3. Saint-Cyr, Wong ve Schaverien'in Tanımladığı Perforazom Konsepti (63)

2.2.2. Fasyokutanöz Pleksus

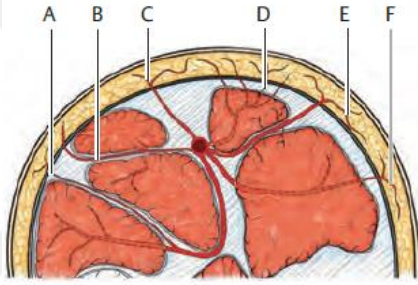
Subfasyal, intrafasyal, suprafasyal, subkutanöz ve subdermal vasküler pleksustan oluşan iletişim ağı vücut boyunca devam eder ve dermal, subdermal, süperfisyal ve adipofasyal katmanı içerir. Tüm deri flepleri derin fasyayı direk ya da

indirek olarak delen perforatörlerce beslenen fasyokutan pleksustan baz almaktadırlar. 1986 yılında Nakajima ve arkadaşları derin fasyayı delerek fasyokutanöz pleksusu besleyen 6 farklı damar tipi tanımlamışlardır (Şekil 4-5) (50).

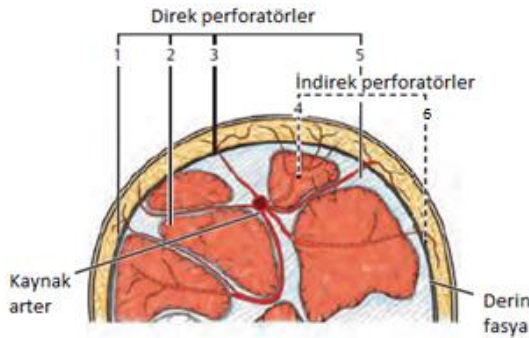
2.3. Fleplerin Sınıflandırılması

Flepler 1990 yılında Daniel ve Kerrigan tarafından yapılan ve hala kullanılan sınıflamaya göre pek çok farklı şekilde sınıflandırılabilirler (60). Bunlar:

- 1) Vaskülaritesine göre
- 2) Flep içeriği ve doku bileşimine göre
- 3) Transfer hareketinin mekanizmasına göre



Şekil 4. Nakajima ve Arkadaşları Tarafından Tanımlanan Fasyokutanöz Pleksusu Besleyen 6 Damar Tipi. A: Müsküler Damarın Direkt Kutanöz Dalı, B: Septokutanöz Perforatör, C: Direkt Kutanöz, D: Myokutanöz Perforatör, E: Direkt Septokutanöz, F: Müsküler Damardan Gelen Perforatör Kutanöz Dal (50)



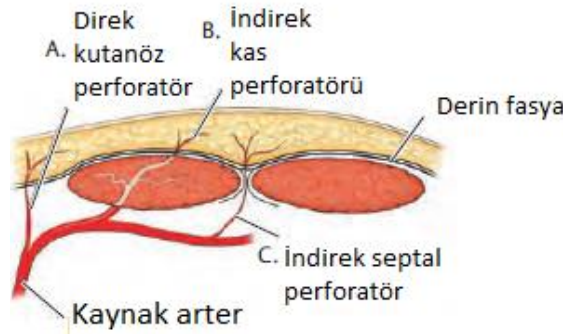
Şekil 5. Nakajima ve Arkadaşları Tarafından Tanımlanan Fasyokutanöz Pleksusu Besleyen Damarların Direkt ve İndirek Perforatörler Olarak Sınıflaması. Bu Perforatörlerin Hepsi Aynı Kaynak Arterden Köken Alırlar Ancak İndirek Perforatörler Derin Fasyayı Delmeden Önce Kas Ya Da Septum Gibi Diğer Ara Dokuların İçinden Geçerler (50).

2.3.1. Fleplerin Vaskülaritesine Göre Sınıflandırılması

1973 yılında McGregor ve Morgan tarafından kutanöz flepler random flepler ve aksiyel paternli flepler olarak sınıflandırılmıştır (41). Bu sınıflamaya göre, random flepler subdermal pleksus bazlı olarak beslenirler. Geleneksel olarak 3:1 uzunluk: genişlik oranına dikkat edilerek flep dizaynı yapılması gerekir. Aksiyel paternli flepler ise flebin longitudinal aksı boyunca uzanan tek direk kutanöz arter bazlı olarak beslenirler. Ada flepleri ise daha uzak bir mesafeye flep transferini kolaylaştırabilmek için üzerinde cilt olmayan tek pedikül üzerinden eleve edilen aksiyel paternli fleplerdir (41).

2.3.1.1. Perforatör Flepler

Perforatör flepler, izole perforatör damar ya da damarlar tarafından beslenen deri ve deri altı doku ünitesinden oluşmaktadırlar. Kaynak arterleri derin fasyayı delmeden önce kas ya da septum gibi derin dokuların içinden geçebilmektedir. 3 farklı perforatör damar seyrine göre 3 kategoriye ayrılmaktadırlar ve bunlar; direk kutanöz perforatör, indirek kas perforatörü ve indirek septal perforatördür (Şekil 6) (64).



Şekil 6. Direkt ve indirek Perforatörler. A: Direkt Kutanöz Perforatörler, Sadece Derin Fasyayı Deler ve Direkt Kutanöz Perforatör Flebinin Besleyici Arteridir. B: indirek Kas Perforatörü Derin Fasyayı Delmeden Önce Kas İçinde Seyreder ve Septokutanöz Perforatör Flebinin Besleyici Arteridir. C: indirek Septal Perforatör Derin Fasyayı Delmeden Önce İntermusküler Septum İçinde Seyreder ve Muskulokutanöz Perforatör Flebin Besleyici Arteridir (64)

2.3.1.2. Nörokutanöz ve Venokutanöz Flepler

Bu flepler, perforatör arterlere eşlik eden kutanöz sinir ve ven bazlı olarak eleve edilmektedirler (65). Bu yapılar derinin adipofasyal tabakasında birlikte seyrederler (66). Lokal ya da bölgesel ekstremité defektlerinin rekonstrüksiyonunda sıklıkla pediküllü flep olarak kullanılan sural sinir (nörokutanöz) ya da safenöz ven flepleri (venokutanöz) bunlara örnek olarak gösterilebilmektedir.

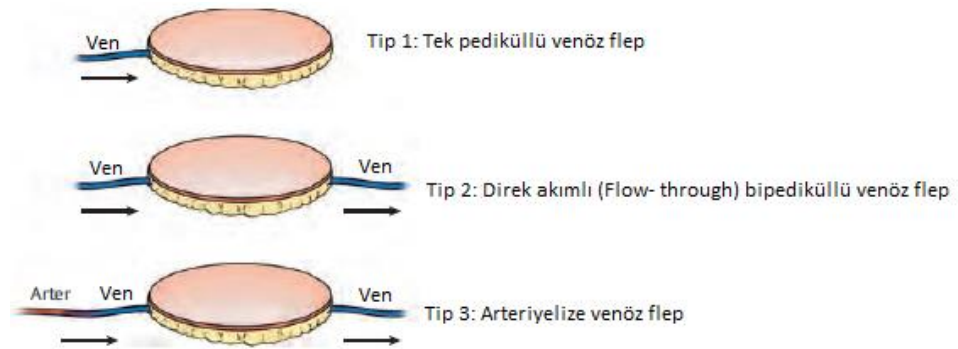
2.3.1.3. Venöz Flepler

Cilt flepleri venöz pedikül ile de beslenebilmektedir ve Thatte ve Thatte' nin 1993 yılında yaptığı sınıflamaya göre 3 farklı tipte sınıflandırılmaktadırlar (Şekil 7) (67).

Tip 1: Tek vasküler yapı olarak kaudal yerleşimli bir venin olduğu, tek pediküllü venöz fleptir.

Tip 2: Kaudalden sefalik yöne doğru akımın devamını sağlayan afferent ve efferent venlerin olduğu bipediküllü venöz fleptir.

Tip 3: Proksimalden arteriyovenöz anastomoz ile arteriyelize olmuş bir venin geldiği, distalden ise başka bir ven ile drenajın sağlandığı venöz fleptir.



Şekil 7. Thatte ve Thatte'ye Göre Venöz Flep Sınıflaması (68)

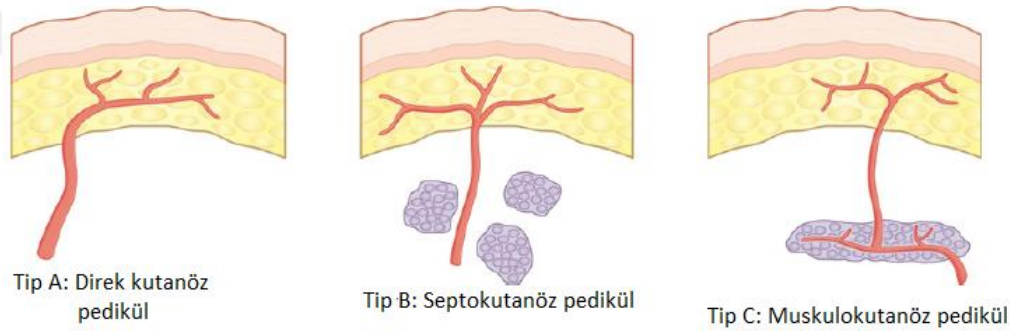
Venöz fleplerin perfüzyon mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte etkili olduğu düşünülen pek çok mekanizma öne sürülmektedir. Bunlar; plazmatik imbibisyon, perfüzyon basıncı, arteriyovenöz anastomozların

yerleşimi, perivenöz arteriyel ağlar, venler arasında bulunan bağlantılar ve venöz kapakların bypass edilmesidir (69).

2.3.2. Fleplerin Doku Bileşimine Göre Sınıflandırılması

2.3.2.1. Fasyal ve Fasyokutanöz Flepler

Fasyal ve adipofasyal flepler, derin fasyanın üzerindeki deri komponentini dahil etmeden, derin fasyanın subkutanöz yağ dokusuyla birlikte ya da yağ dokusunun dahil edilmeden eleve edilmesiyle kullanılan fleplerdir. Fasyokutanöz flepler ise, deri ve altındaki derin fasyanın oluşturduğu doku ünitesinin birlikte eleve edilmesiyle kullanılan fleplerdir ve fasyokutanöz plexus tarafından beslenirler. Mathes ve Nahai 1981 yılında fasyokutanöz flepleri, flebi besleyen pediküle göre şu şekilde sınıflamıştır: direk kutanöz pedikül, septokutanöz pedikül ve muskulokutanöz pedikül (Şekil 8) (70).



Şekil 8. Mathes ve Nahai Tarafından Tanımlanan Fasyokutanöz Flep Sınıflaması (71)

2.3.2.2. Kas ve Muskulokutanöz Flepler

Kas flepleri, kas dokusunun dominant vasküler pediküllerine göre serbest ya da pediküllü olarak transfer edilmesiyle oluşturulur. Muskulokutanöz flepler dominant bir vasküler pedikül tarafından beslenen deri ve altındaki kastan oluşan bir doku ünitesidir. Kas flepleri ya da muskulokutanöz flepler özellikle enfekte, travmatik ya da radyasyona maruz kalmış alanlarda fasyokutanöz ya da kutanöz fleplerden daha çok tercih edilmektedirler. Bunun nedenleri;

-Muskulokutanöz flepler eleve edildikten sonra dokunun her seviyesindeki kan akımında ve kollajen birikiminde belirgin bir artış gösterirler (72).

-Muskulokutanöz fleplerle rekonstrüksiyon yapılan defektif alanlarda bakteriyel kontaminasyonda belirgin azalma gözlenmektedir (73).

Mathes ve Nahai 1981 yılında kas fleplerini dolaşım paternlerine göre sınıflamıştır (Şekil 9) (74). Bu sınıflamaya göre;

Tip 1: Tek bir dominant vasküler pedikül vardır. Örneğin; Tensor fasya lata, gastrokinemius, vastus lateralis

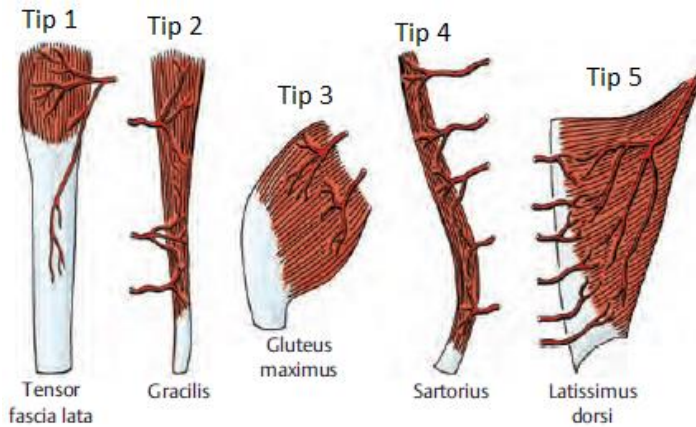
Tip2: Dominant vasküler pedikül ile birlikte minör vasküler pediküller vardır. Örneğin; Gracilis, biceps femoris, rektus femoris, trapezius vastus medialis

Tip 3: İki dominant vasküler pedikül vardır. Örneğin; Gluteus maksimus, pektoralis minor, rektus abdominis

Tip 4: Segmental vasküler pediküller vardır. Örneğin; Sartorius, tibialis anterior

Tip 5: Dominant vasküler pedikül ile birlikte sekonder segmental vasküler pediküller vardır. Örneğin; Latissimus dorsi, pektoralis majör

Bu sınıflamaya göre en güvenilir dolaşım paterni Tip1, 3 ve 5 iken, Tip 2 ve 4 daha az güvenilir bir dolaşım paternine sahiptir. Bunun nedeni ise yeterli rotasyon arkını sağlayabilmek için distal kasa giden vasküler pedikül kesilmek zorundadır (74).



Şekil 9. Mathes ve Nahai Tarafından Tanımlanan Kas Flebi Sınıflaması (74)

2.3.2.3. Vaskülarize Kemik Flebi

Vaskülarize kemik flepleri besleyici damarlarına göre serbest ya da pediküllü olarak defektif kemik alanına transfer edilebilmektedirler. Bu amaçla sıklıkla kullanılan flepler; fibula flebi (pedikülü: peroneal arter), iliak krest flebi (pedikülü: derin sirkumfleks iliak arter), skapula flebi (pedikülü: sirkumfleks skapular arterin transvers dalı) ve radius flebidir (pedikülü: radial arter).

2.3.2.4. Visseral Flepler

Omentum, kolon ve jejunum dominant pedikül ya da vasküler arkları baz alınarak visseral flep olarak transfer edilebilmektedir. Kolon ve jejunum özellikle farigoözefageal rekonstrüksiyonda kullanılabilir (75). Omentum ise pediküllü olarak sternal defektlerde ya da diğer göğüs ön duvar defektlerinde kullanılabilirken, serbest flep olarak ise özellikle baş-boyun bölgesindeki, alt ekstremitedeki defektlerde ya da meme rekonstrüksiyonunda kullanılabilir (76–78).

2.3.2.5. İnnerve Flepler

Fonksiyonel kas flepleri ve duysal flepler, alıcı sahadaki motor ya da duysal sinirin flepteki motor ya da duysal sinire koapte edilmesi ile mümkün olmaktadır. Fonksiyonel kas transferlerinde özellikle grasilis, latissimus dorsi ve serratus kasları kullanılabilir. Transfer sonrası uygun motor sinir koaptasyonu ile de kas fonksiyonunun restorasyonu sağlanabilir. Fonksiyonel kas transferleri özellikle fasiyal paralizi olan hastalarda fasiyal reanimasyon için ya da kronik brakial pleksus yaralanmalarında dirsek fleksiyonu rekonstrüksiyonunda sıklıkla kullanılmaktadır (79–81).

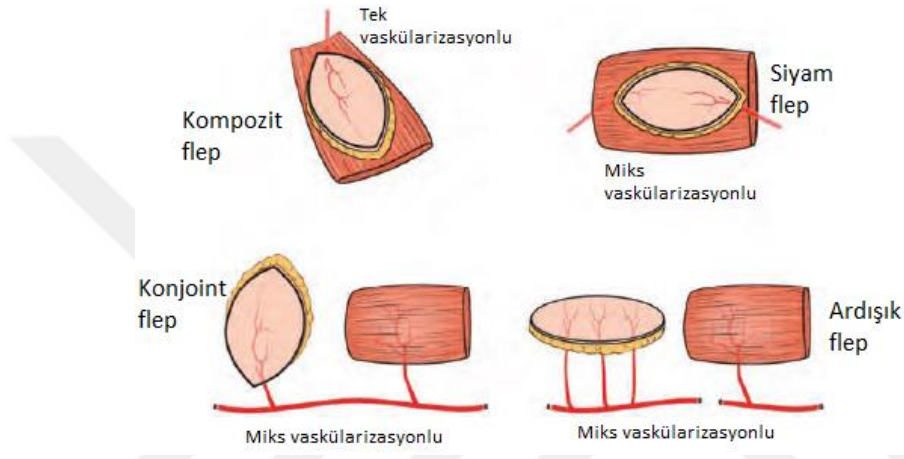
2.3.2.6. Kompaund ve Kompozit Flepler

Kompaund flepler, kemik, deri, fasya veya kas gibi farklı doku komponentlerini birlikte içeren doku üniteleridir ve kompleks defektlerde tek aşamalı

rekonstrüksiyonu mümkün kılmaktadırlar. Kompaund flepler vaskülarizasyonlarına göre 2 gruba sınıflandırılmaktadırlar (Şekil 10) (82):

-Tek vaskülarizasyonlu flep, kompozit flep olarak adlandırılmaktadır. Tek vasküler kaynaktan köken alan multipl doku komponentlerinin birleşmesinden oluşmaktadır.

-Miks vaskülarize flepler ise Siyam, konjoint ve ardışık flepler olarak subtiplere ayrılmaktadır.



Şekil 10. Kompaund Fleplerin Vaskülarizasyonlarına Göre Sınıflaması (82)

2.3.2.7. Prelamine ve Prefabrike Flepler

Prelaminasyon, özel bir kompozit flep elde edebilmek amacıyla, ilk aşamada parsiyel flep elevasyonu ile flepte değişiklik yapılan, yapısal değişiklik oluşturulan ve diğer doku tabakaları ile birleştirilen, iki aşamalı bir cerrahi tekniktir. Değişiklik yapılan doku tekrar kendi yerine adapte edilerek iyileşmeye bırakılır ve transfer ikinci aşamaya bırakılır. Prelaminasyon özellikle alın flebi ya da radial ön kol flebi kullanılarak yapılan nazal rekonstrüksiyonlarda nazal lining ve kıkırdak çatıyı da eş zamanlı rekonstrükte edebilmek amacıyla deri grefti ve kıkırdağın da flebe dahil edilebilmesi amacıyla kullanılmaktadır (83–85).

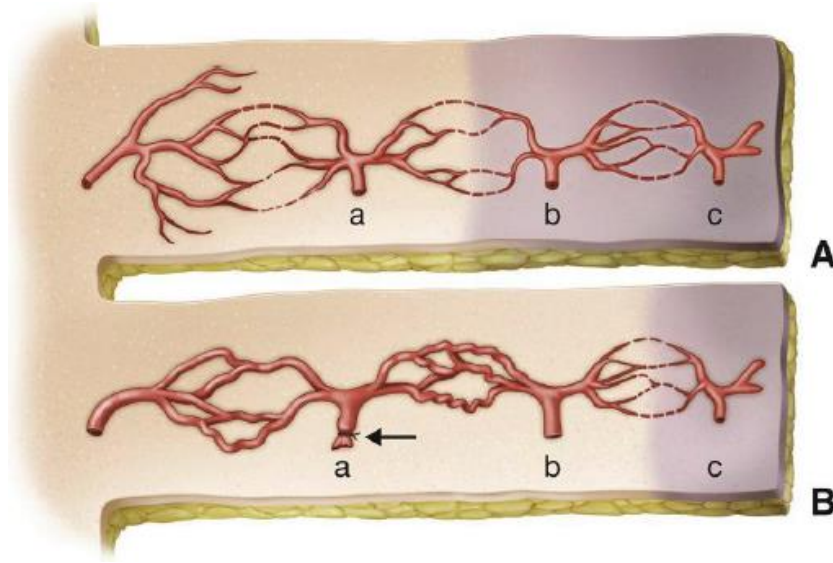
Prefabrikasyon ise bir dominant vasküler pedikülün planlanan flep alanına gömülerek aksiyel bir flep haline getirildiği farklı bir flep manipülasyon yöntemidir. Flebin o bölgeye taşınan vasküler pedikül üzerinden eleve edilebilmesi için en az 6

hafta beklemek gerekir ve bu yöntem nadiren kullanılan çok da güvenilir olmayan bir yöntemdir (86,87).

2.3.2.8. Cerrahi Delay Uygulanan Flepler

Cerrahi delay, flep transferi öncesi bir aşamada flep kan akımının bir kısmının kesintiye uğratılması işlemidir. Özellikle flebin distal perfüzyonundan endişe edildiği durumlarda cerrahi delay kullanılmaktadır. Cerrahi delay, transfer öncesi bir aşamada flebi parsiyel eleve ederek ve flebin vasküler desteğinin bir kısmını keserek flepte subletal bir iskemi oluşturmakta ve bunun sonucunda damar dilatasyonu, iskemik ön koşullama ve neovaskülarizasyon sağlayarak flep distalindeki perfüzyonu artırmaktadır (88). Dolayısıyla cerrahi delay işleminin amacı, flebin yaşayan uzunluğunu artırmak ve flebin dolaşımını iyileştirerek flep elevasyonunun yaratacağı iskemik etkiyi azaltmak/ortadan kaldırmaktır (88). Cerrahi delayın şu 5 mekanizma ile etki ettiği kabul edilmektedir; sempatektomi, vasküler reorganizasyon, reaktif hiperemi, hipoksemiye alıştırma ve non-spesifik inflamatuvar reaksiyon. Cerrahi delay için 2 teori kabul edilmektedir ve bu iki teori flep sağkalımına değişik oranlarda katkı sağlamaktadır (88):

- 1) Cerrahi delay, dokuyu subletal iskemiye alıştırarak, dokunun normalde gerekenden daha düşük bir kan dolaşımıyla hayatta kalmasını sağlamaktadır.
- 2) Cerrahi delay, komşu anjiozomları birleştiren choke anastomotik bağlantılarda dilatasyon sağlayarak kan dolaşımının artmasını sağlamaktadır.



Şekil 11. Cerrahi Delay Yapılan Flepte Gözlenen Değişiklikler. A: Cerrahi Delay Yapılmayan Flep, a ve b Damarları Arasındaki Choke Anastomozların Genişlememiş Olduğu ve Distal Nekroz Yüzdesinin B Flebine Göre Daha Fazla Olduğu Gözlenmektedir. B: Cerrahi Delay Yapılan Flep, Flep Elevasyonu Öncesi a Damarına Ligasyon Yapılan Flepte a ve b Damarları Arasındaki Choke Anastomozlarda Dilatasyon Olduğu ve distal Nekroz Yüzdesinin A Flebine Göre Azalmış Olduğu Görülmektedir (2)

Cerrahi delay sonrası flep elevasyonu hayvan modellerinde 3. gün kadar erken bir sürede yapılabilmekle birlikte klinik olarak delay süresi flebin anatomik bölgesine, öngörülen flep sağkalım oranına ve alıcı saha özelliklerine göre uzatılabilmektedir (26,88). Delay yapılan flep bölgesine gelen kan akımı 1. haftadan sonra maksimum seviyeye ulaşmakta ve bu sayede çoğu flep 1 - 3 haftalık delay süresi sonrası güvenle eleve edilebilmektedir (26,88).

2.3.3. Fleplerin Transfer Hareketinin Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması

Flepler rekonstrükte edilecek defekte olan yakınlığına göre lokal flepler, rejyonel (bölgesel) flepler ve uzak flepler olarak sınıflandırılırlar.

2.3.3.1. Lokal Flepler

Kapatmak için şiddetli bir gerginlik oluşturmanın gerekeceği geniş defektlerde, defekte bitişik dokulardan defektin kapatılması için eleve edilen fleplerdir. Lokal

flepler, ilerletme, transpozisyon, rotasyon ve interpolasyon hareketi veya bu temel hareketlerin kombinasyonları ile bitişik bir defekte hareketlendirilir (1,2,89).

1) İlerletme Flebi: Rotasyon ya da laterale hareketlendirme olmadan, deriyi gererek flebin defektin içine tek yönlü olarak ilerletilmesidir. İlerletme derinin elastikiyet avantajının kullanılmasıyla ve flep laterallerinden Burow üçgenlerinin eksizyonu ile sağlanabilmektedir (89). Tek pediküllü ilerletme flebi, V-Y ilerletme flebi ve bipediküllü ilerletme flepleri örnek olarak sayılabilir (Şekil 12-13).

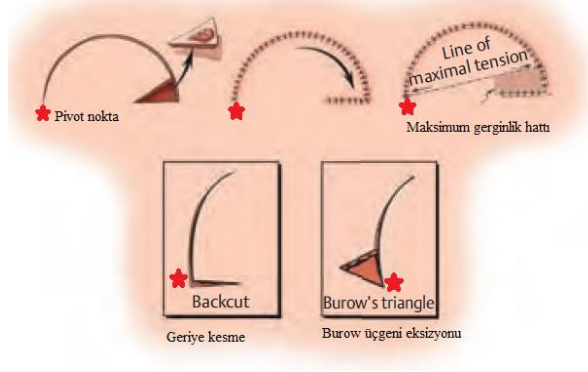


Şekil 12. Tek Pediküllü Rektangüler İlerletme Flebi. Laterallerden Burow Üçgenlerinin Eksizyonu Flep İlerletilmesine Yardımcı Olur ve Köpek Kulağı Oluşumunu Engeller (89).



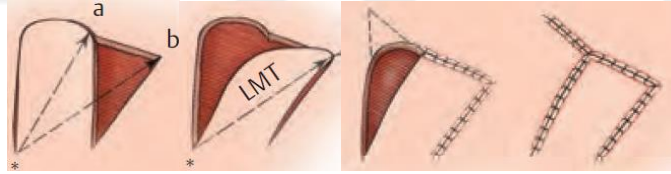
Şekil 13. V-Y İlerletme Flebi. Üçgenin Her İki Bacağı ,Defektin Çapından 2-3 Kat Daha Uzun Olmalı ve Üçgenin Tabanı Defektin Genişliğine Eşit Olmalıdır (89).

2) Rotasyon Flebi: Defekti kapatabilmek için, flebin pivot nokta etrafında defekte doğru semisirküler olarak dönmesi gerekmektedir. Rotasyonu artırabilmek için pivot noktada back-cut insizyon yapılabilir ya da pivot noktadan laterale doğru Burow üçgen eksize edilebilir (Şekil 14) (1,2,89). Flep donör saha primer olarak ya da deri grefti ile kapatılabilmektedir.

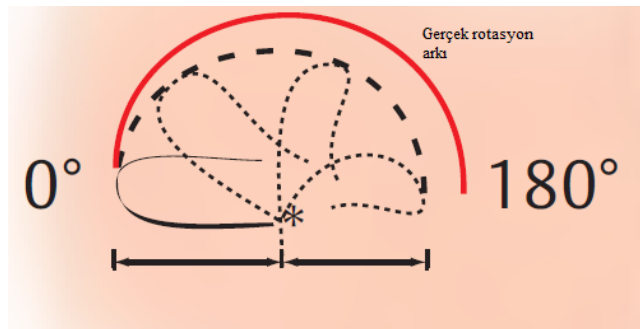


Şekil 14. Rotasyon Flebi. Flebin Kenarı Defekt Üçgenin Tabanında 4-5 Kat Uzun Olmalıdır. Flep Aşırı Gerginse Geriye Kesme Ya Da Burow Üçgeni Eksizyonu Yapılabilir (89).

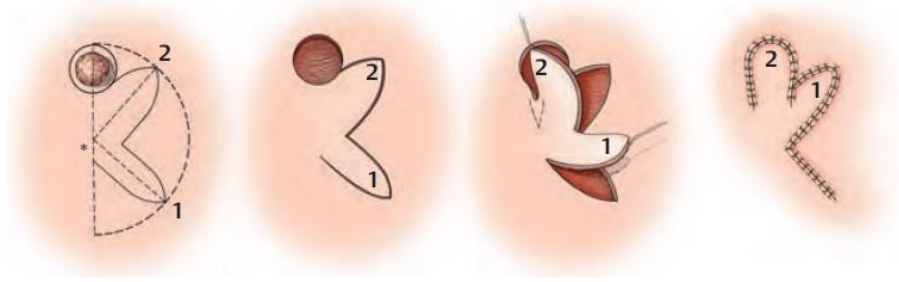
3) Transpozisyon Flebi: Deri ve deri altı dokudan oluşan flep, pivot nokta etrafında döndürülerek hemen yanındaki defekte adapte edilmektedir (Şekil 15). Flebin efektif uzunluğu flebe rotasyon yaptırıldıkça azalmaktadır. Bu nedenle flep defektten daha uzun olarak planlanmalıdır (Şekil 16) (89). Donör alan primer onarım, deri grefti ya da sekonder bir fleple kapatılabilir. Bilobe flep, Z-plasti ve romboid (limberg) flep transpozisyon fleplerine örnek verilebilir (Şekil 17-18-21).



Şekil 15. Transpozisyon Flebi, LMT: Maksimum Gerginlik Hattı (89)

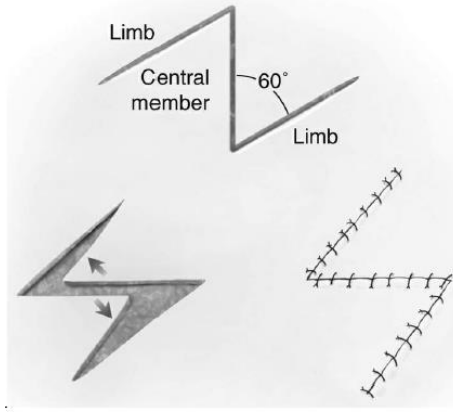


Şekil 16. Rotasyon Fleplerinde Rotasyon Arkı. Pivot Nokta Etrafında Transpoze Edilen Flebin Rotasyon Miktarı Arttıkça Efektif Flep Uzunluğu Azalır. Bu Nedenle Flep Dizayn Edilirken Rotasyon Miktarı Da Mutlaka Göz Önünde Bulundurulmalıdır (89).



Şekil 17. Bilobe Flep. *: Pivot Nokta, 2: Defekti Kapatacak Olan Primer Flep Defektle Aynı Çaptadır, 1: Primer Flebin Defektini Kapatacak Olan Sekonder Flep İse Primer Flebin Çapının Yarıısı Kadardır. Böylelikle Defekt Primer Fleple, Primer Flebin Defekti İse Sekonder Fleple Kapatılır. Sekonder Flebin Defekti İse Primer Onarılır (89)

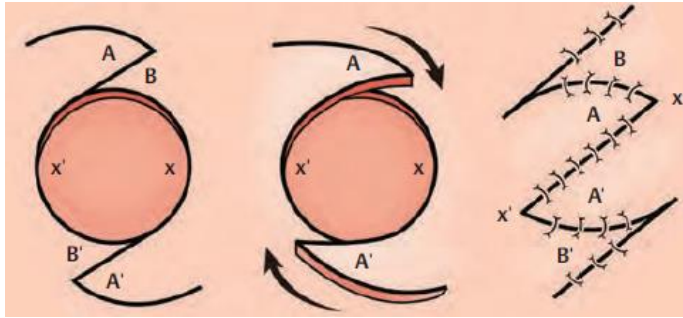
Z plasti de komşu iki trianguler flebin karşılıklı olarak ters çevrildiği bir transpozisyon flebi çeşididir. Z plastiler mevcut skarın yönünü değiştirmek ve revize etmek ya da mevcut skara ek uzunluk sağlamak amacıyla plastik cerrahide sıklıkla tercih edilen bir transpozisyon flebidir. Transpozisyon sonrasında yeni oluşan santral bacak, eski santral bacağa dik açıda olmaktadır. Bu sayede skarın yönü değiştirilebilmektedir. Z' nin her üç bacağının uzunluğu da birbirine eşit olmalıdır ve iki lateral bacağın santral bacakla yaptığı açılar da birbiriyle aynı olmalıdır (1,2). Uzunluk kazancı, santral bacakta olmaktadır ve bu uzunluk kazancı santral ve lateral bacaklar arasındaki açıya bağlıdır. Klasik Z plastide bu açı 60 derecedir (Şekil 18) ve teorik olarak lateral bacaklar aracılığıyla santral baktaki uzama miktarı %75 'tir (Tablo 1) (90). Uzama miktarı ne kadar matematiksel olarak hesaplanırsa da cildin mekanik özelliklerine bağlı olarak gerçek uzama miktarı her zaman bu oranın altında kalmaktadır. Özellikle sirküler defektlerde ise karşılıklı semisirküler flepler kullanılarak yapılan Z-plastinin eğrisel modifikasyonu kullanılmaktadır (Şekil 19) (91).



Şekil 18. Klasik 60 Derece Açılı Z-Plasti (2)

Tablo 1. Z-Plastide Teorik Olarak Açı ve Santral Bacak Uzunluk Arasındaki Kazanç İlişkisi (89)

Z-Plastinin Her İki Lateral Bacaklarının Açıları (Derece)	Teorik Olarak Santral Bacaktaki Uzunluk Kazancı (%)
30	25
45	50
60	75
75	100
90	120



Şekil 19. Karşılıklı Semisirküler Fleplerin Planlaması ve Sirküler Defektin Rekonstrüksiyonu (91)

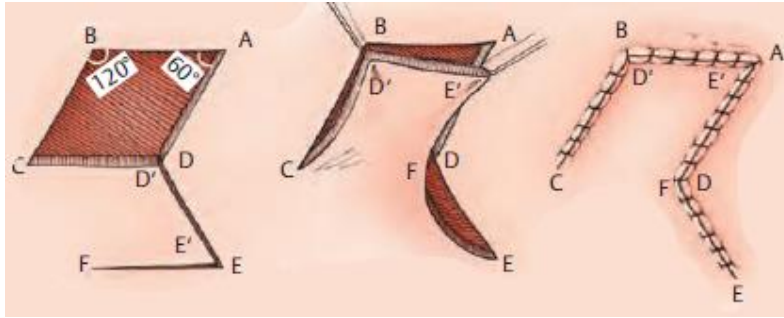
Borges 1979 yılında skar revizyonunda w-plastiği tanımlamıştır (92). Bu teknikte, skarda karşılıklı bir araya gelecek şekilde seri multipl üçgen eksizyonlar yapılmaktadır (Şekil 20). W-plasti çizgisel skarın yönünü değiştirir de w-plasti bacaklarından bir tanesi tesadüfen deri çizgilerine paralel hale gelmekte ama tüm bacaklar deri çizgileri yönünde olmamaktadır (92). Z-plastiden farklı olarak w-plasti

kontrakte skarın boyunu uzatmadığından bu amaçla z-plastinin kullanılması önerilmektedir.



Şekil 20. W-Plasti (1)

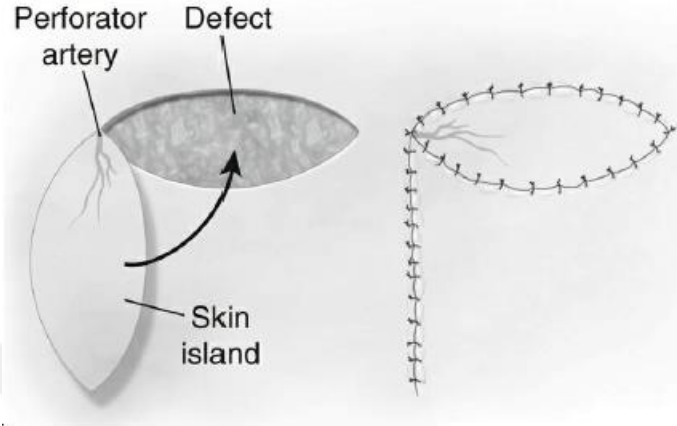
Romboid (Limberg) flep de bir transpozisyon flebi örneğidir. 60 ve 120 derece açılara sahip romboid bir defektin rekonstrüksiyonunda, defektin gevşek cilde sahip olduğu tarafından planlanan aynı uzunluklara sahip bir transpozisyon flebidir (89). Romboid defektin longitudinal ekseni minimal deri gerim çizgisine paraleldir (Şekil 21-22). Flep donör saha primer olarak kapatılmaktadır. Lüzumu halinde, teknik ikili ya da üçlü romboid flebe genişletilebilir.



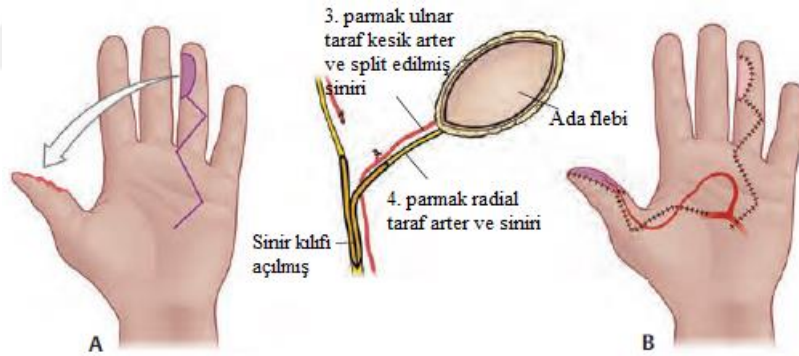
Şekil 21. Romboid (Limberg) Flep. BD Mesefesi Her Kenarda Da Eşit Uzunluğa Sahip Olup Kendi Mesafesi Kadar D Noktasından E Noktasına İlerletilir. EF Çizgisi CD'ye Paralel Seyreder ve Yine Aynı Uzunlukta'dır. Flep İnsizyon ve Elevasyon Sonrası Defekte Transpoze Edilir (89).

4) İnterpolasyon flebi (Ada flebi): Defektin rekonstrüksiyonunda kullanılacak flep sadece tabanda pedikülü korunup etraf dokulardan tamamen serbestleştirilerek ada haline getirilir ve flep sadece pedikülü üzerinden defekte

taşıyarak adapte edilir. Pediküllü propellar flepler interpolasyon ada fleplerine bir örnektir (Şekil 23). 1991 yılında Hyakusoku ve arkadaşları tarafından tanımlanan pediküllü propellar flep ve 1960 yılında Littler tarafından tanımlanan nörovasküler ada flebi (Şekil 24), bu gruptaki fleplere bir örnektir (93,94).



Şekil 22. Pediküllü Propellar Flep (2)



Şekil 23. Littler Nörovasküler Ada Flebi (60,95)

2.3.3.2. Bölgesel (Rejyonel) Flepler

Bölgesel fleplere örnek olarak verilebilen pediküllü kas fleplerinde, flebin defekte adaptasyonu için lokal fleplerdeki hareketlerden daha büyük hareketlere ihtiyaç vardır. Bu hareketler yine rotasyon, ilerletme ve transpozisyon hareketlerini de içermektedir.

2.3.3.3. Uzak Flepler

Uzak flepler donör alan ve alıcı alan birbirine uzak oldukları zaman kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan tenar flepler, çapraz bacak flepleri ve kasık flebi donör alan defekte doğrudan adapte edilebildiği zaman kullanılabilen direk uzak fleplerdir, ancak bazı durumlarda donör alanın alıcı sahaya direk olarak adapte edilemediği durumlarda kullanılabilen tüplü flepler ve serbest flepler de uzak fleplere örnektir.

Tüplü flepler bilinen en eski flep türüdür ve literatürde ilk kez 1917 yılında Filatov tarafından tanımlanmıştır (96). Bunlar pediküllü bir flep elevasyonu ve ardından yürütme olarak bilinen bir dizi transpozisyon işlemini içerir. Her bir transpozisyonun yerleştirilmesinden sonra flep, neovaskülarizasyon ve damarların flebin içine doğru büyümesi yoluyla çevredeki dokudan yeni kan desteği sağlar. Bir sonraki aşamada, karşı uç yer değiştirerek flebin hareket etmesine ve kan akışının sürdürülmesine olanak tanır. Bu şekilde flep, yerleştirme için son varış noktasına kadar yürütülür ve bu genellikle birkaç aşamayı gerektirir (48,96). Örneğin, pediküllü kasık flebi öncelikle ön kola transfer edilebilir, daha sonra flep yeterli miktarda vaskülarize olduktan sonra kasıktan ayrılıp yüzdeki defektif bir alana transfer edilebilir ve böylelikle flep yürütülerek uzak mesafelere iletilmiş olmaktadır. Flebin lateral kenarları da birbirine sütüre edilerek tüp haline getirilir. Bu sayede ekspoze yara yüzeyi ve enfeksiyon riski azaltılmış olur. Serbest doku transferinin ortaya çıkışı tüplü fleplerin kullanımını azaltmıştır; ancak serbest doku transferi için uygun olmayan hastalarda uzak tüplü flepler hala seçenekler arasında bulunmaktadır.

Serbest flepler, besleyici arter ve drene eden veni içeren bir pedikül olan doku ünitesinin dolaşımını yeniden sağlamak amacıyla, pedikülün alıcı sahadaki arter ve ven ile anastomozu sonucu transferi sağlanan fleplerdir.

2.4. Flep Fizyolojisi

Sistemik ve lokal faktörler, mikrodolaşım seviyesinde deriye gelen kan akımını regüle ederler (38).

2.4.1. Sistemik Faktörler

Sistemik kontrol nöral düzenleme ve humoral düzenleme aracılığıyla sağlanmaktadır (89).

Nöral düzenleme: Esas olarak sempatik adrenerjik liflerle sağlanmaktadır. Sempatik adrenerjik lifler, arteriyovenöz anastomozlarda, arteriollerde ve arterlerde vasküler düz kasın tonusunu ayarlamaktadırlar. Alfa adrenerjik reseptörler aracılığıyla vazokonstriksiyon, beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla vazodilastasyon sağlamaktadır. Kolinerjik lifler ise bradikinin salgısı aracılığıyla vazodilastasyon sağlamaktadır (89).

Humoral düzenleme: Epinerfrin, nörepinefrin, serotonin, Tromboksan A2 ve Prostaglandin F2 gibi vazokonstriktör mediatörler ve bradikinin, histamin ve Prostaglandin E1 gibi vazodilatör mediatörler aracılığıyla sağlanmaktadır (89).

2.4.2. Lokal Faktörler (Otoregülasyon)

Otoregülasyon metabolik faktörler ve fiziksel faktörler üzerinden sağlanmaktadır (89).

Metabolik faktörler: Hiperkapni, hipoksi, asidoz ve hiperkalemi esas olarak vazodilatör olarak görev yapan metabolik faktörlerdir (89).

Fiziksel faktörler: Myojenik refleks, izole kutanöz damarlardaki dilatasyona cevap olarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır ve bu sayede arteriyel basınçtan bağımsız olarak kapiller akımı sabit bir seviyede tutmaktadır. Lokal hipotermi, damar duvarındaki düz kaslar üzerinde vazokonstriksiyon etki göstererek kan akımını azaltır. Kan viskozitesinin artması özellikle hematokritin $>45\%$ olması durumunda kan akımı azalmaktadır (89).

Bir deri flebinin elevasyonu sempatik uyarının kaybı, iskemi, aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya geçiş, artmış laktat üretimi, artmış süperoksit radikal seviyesi, kan viskozitesi ve koagülasyondaki değişiklikler gibi çeşitli nedenlerle flebin hemostaz dengesini bozmaktadır (97). Flep iskemisi sırasında oksijen kaynaklı serbest radikallerin birikmesi sonucunda direk sitotoksik hasar meydana gelmektedir. Reperfüzyondan sonra ise serbest radikaller, serbest radikalleri

tutan moleküller tarafından tutularak hücrelerde daha fazla hasar oluşmasına neden olmaktadır. Normal perfüzyondan reperfüzyon hasarına geçiş doku tipine göre değişmektedir. Deri ve kemik iskemiye 3 saate kadar tolere edebilirken; kas ve bağırsak mukozası çok daha kısa süre iskemiye direnç gösterebilmektedir (97).

2.5. Flep Sağkalımı

Flep sağkalımını artırmak/iyileştirmek amacıyla başvuru fiziksel ve farmakolojik faktörler bulunmaktadır (89).

2.5.1. Fiziksel faktörler

Flep kenarlarında nemli bir çevrenin oluşturulması ve lokal hipotermiden kaçınılması flep sağkalımına deneysel olarak olumlu etkisi olan fiziksel faktörlerdir (98–100).

2.5.2. Farmakolojik Faktörler

Flep sağkalımını artırmak amacıyla sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanlar antikoagülanlar, vazodilatörler ve antiinflamatuvarlardır (89).

Antikoagülan ajanlar olarak dekstran, heparin, trombolitik ilaçlar ve medikal amaçlı sülükler kullanılmaktadır (89).

Dekstran, ilk olarak volüm genişletici olarak tasarlanmıştır; ancak azalmış platelet adezyon ve agregasyon etki ile azalmış prokoagülan etki, uzamış kanama zamanı ve azalmış kan viskozitesi etkileri de bulunmaktadır. Kısa dönem mikrodolaşımdaki açıklığa olumlu katkı sağladığı gösterilmiştir (101–103); ancak anafilaksi, pulmoner ödem, kardiyak komplikasyonlar, erişkin respiratuvar distress sendromu ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlara sebep olabilmesi nedeniyle serbest doku nakillerinde rutin kullanımı önerilmemektedir (104,105).

Heparin, antitrombin 3 ile beraber hareket ederek faktör 10' u inaktive eder, trombozu önler ve bu şekilde antikoagülan etkisini gösterir. Venöz trombozu önlemede, arteriyel trombozu önlemekten daha etkilidir. Anfraksiyone heparin ve

düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) formlarının her ikisi de mikrodolaşımdaki perfüzyonu iyileştirmektedir; ancak sadece DMAH ‘ ın anastomoz patensini korurken hemoraji ve hematoma riskini minimize ettiği gösterilmiştir (106).

Trombolitik ajanlar, plazminojenin plazmine dönüşümünü stimüle ederek trombus formasyonu içindeki fibrini parçalar. Birinci nesil ajanlar, streptokinaz ve ürokinaz; ikinci nesil ajanlar ise doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve asillenmiş plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleksi (APSAC)’ dir. Mikrovasküler tromboz meydana geldikten sonra flepleri kurtarmak için kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiştir (107,108).

Medikal amaçlı sülükler (*Hirudo medicinalis*), fiziksel kanallar oluşturarak venöz drenaj sağlamaktadırlar. Ayrıca ısırık bölgesine hirudin salgılayarak da etki gösterirler. Hirudin, fibrinin fibrinojene dönüşmesini engelleyen doğal bir antikoagülandır ve bu etkisi için antitrombin 3’ e ihtiyaç duymamaktadır. Hirudin dışında, antikoagülanın dokularda yayılmasını kolaylaştıran hyalüronidaz ve kanama zamanının uzamasını sağlayan vazodilatörler salgılamaktadır (109). Medikal amaçlı sülük kullanımı sırasında gram negatif bir basil olan *Aeromonas hydrophila* bakteriyel enfeksiyonu gelişmesi riski nedeniyle florokinolonlar ile antibiyotik profilaksisi yapılması önerilmektedir, ancak amoksisilin/klavulonat ve sefalosporin direnci olabileceği de bildirilmiştir (110).

Vazodilatör ajanlar olarak kalsiyum kanal blokörleri, topikal nitrogliserin, topikal lidokain ve pentobarbital kullanılmaktadır (111,112).

Kalsiyum kanal blokörleri, vasküler düz kaslar üzerinde etkilidir. Topikal ve intravenöz uygulama sonrası deneysel modellerde flep sağkalımı üzerinde olumlu etkisi olabileceği bildirilmiş olsa da, literatürde kullanımını destekleyecek klinik kanıt bulunamamıştır (89).

Topikal nitrogliserin, venöz dolaşım üzerinde arteriyel dolaşımda olduğundan daha fazla etkisi olan bir vazodilatör ajandır. Aksiyel fleplerde transdermal nitrogliserin uygulaması sonrasında flep sağkalımının arttığı bildirilmiştir (111).

Topikal lidokain ve pentobarbitalın, vasküler düz kasta mekanik olarak gelişen vazospazmın geri dönmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (112).

Antiinflatuar ajanlar olarak steroidler ve aspirin (asetil salisilik asit-ASA) kullanılmaktadır.

Steroidler bazı deneysel modellerde artmış flep sağkalımı ile ilişkilendirilmiş olsa da steroidlerin bu amaçla klinik kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (89).

Aspirin (ASA), siklooksijenaz enzimini asetiller. Plateletlerde etkin bir vazokonstrüktör olan Tromboksan A2 ve damar duvarında etkili bir vazodilatör olan Prostaglandin I2 sentezini azaltmaktadır. Düşük dozlarda aspirinin etkisi seçicidir. Sadece plateletlerde siklooksijenaz sistemi engelleyerek tromboksan oluşumunu durdurur. Preoperatif aspirin kullanımının venöz anastomozlarda trombus oluşumunu azalttığı ve kapiller mikrodolaşımı iyileştirdiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (113). Aspirin kullanımının erken anastomoz patensinde olumlu etkisi olduğu gösterilmekle birlikte, 24 saat – 1 hafta arası kontrollerde herhangi bir değişiklik olmadığı da gösterilmiştir (97).

Nikotin ise derideki damarlarda norepinefrin bağımlı vazokonstriksiyonun artması ve endotel bağımlı vazodilatasyonun engellenmesiyle ilişkilendirilmiştir (114).

2.6. Flep Takibi

Cerrahi sonrası komplikasyonların önlenmesi, erken fark edilebilmesi ve tedavi edilebilmesi için flep dolaşımının yakın takip edilmesi gerekmektedir. Flep başarısızlığının en sık sebebi venöz yetmezliktir, Serbest doku nakillerinde başarısızlık oranı %5' ten az olarak raporlanmasına rağmen pedikül tromboz insidansı bu orandan daha yüksektir. Bunun sebebi de pediküldeki tromboz flep takipleri sırasında farkedildiği zaman %36-70 oranında flep kurtarılma oranı bildirilmiştir (108). Flep cerrahisinden sonraki ilk 24 saat içindeki flep kurtarılma oranları daha yüksek olduğundan ilk 24 saatte saatlik flep takipleri, daha sonraki 48 saat ise 4 saatte 1 takipler önerilmektedir (115).

Flep takibinde klinik gözlem en etkin yöntemdir. Takiplerde renk, kapiller geri dolum, ısı değerlendirilmesi ve küçük bir kesiden kanatma yapılabilir. Bu amaçla arteriyel ve venöz yetmezliği ayırt edebilmek için belirlenmiş klinik bulgular kullanılabilir (116) (Tablo 2).

Tablo 2. Arteriyel Yetmezlik ve Venöz Konjesyon Özellikleri (89)

	Arteriyel Yetmezlik	Venöz Konjesyon
Deri rengi	Soluk, benekli, mavimsi veya beyaz	Siyanotik, mavimsi ya da koyu renkli
Kapiller dolum	Yavaş	Normalden hızlıdır
Doku turgoru	Doku turgoru azalmıştır	Gergin, şiş ve turgoru artmıştır
Dermal kanama	Az miktarda koyu kan ya da serum	Hızlı ve koyu renkli kanama
Sıcaklık	Soğuk	Soğuk

Sıcaklık monitörizasyonu, yüzey sıcaklığını ölçme şeklinde ya da gömülü fleplerde diferansiyel termometri aracılığıyla yapılabilmektedir. Yüzey sıcaklığı takibi flep komplikasyonlarını değerlendirmede faydalıdır ancak flep yetmezliğinin saptanmasında başarısızdır. Cilt adası olmayan gömülü fleplerde diferansiyel termometri yararlıdır (60).

Vital boya ölçümlerinde kullanılan floresan, flebin kan dolaşım durumunun tespit edilmesinde %70' den daha fazla oranda doğruluğa sahip olarak gösterilmiştir (117). Yine aynı şekilde vital boya ölçümlerinde kullanılan lazer destekli indosiyanin yeşili ise flep tasarımı öncesinde perfüzyon bölgelerini belirleyip ona göre flep tasarımı oluşturmakta, intraoperatif olarak doku perfüzyon zonlarının saptanmasında ve flep nekrozunu ön görmede kullanılmaktadır (118).

Fotoelektrik değerlendirmede 2 çeşit Doppler cihazı kullanılmaktadır. Ultrason Doppler, pulsatil damarları tespit etmek için ses dalgasını kullanır. Lazer Doppler ise ışık kaymasının frekansını ölçtüğü için doku penetrasyonu 1,5 mm ile sınırlıdır. Doppler görüntüleme non-invaziv olarak yüksek güvenilirliğe sahip bir şekilde flep monitörizasyonu sağlamaktadır. Özellikle flep transferinden sonraki ilk 24 saat içinde %100'e yakın oranda arteriyel ve venöz yetmezlikleri tespit edebilmektedir. Tüm bu avantajlarına rağmen, kantitatif olması, tek bir bölgeden bilgi sağlaması, hasta hareketlerinden etkilenmesi ve doku nekrozunun garanti olduğu durumlarda sınırlı bilgi vermesi gibi dezavantajlara da sahiptir (119). Son dönemde kullanımı sıklaşan implante edilebilir Doppler ise invaziv bir flep takip yöntemidir. Arter ve vene implante edildikten sonra flep adaptasyonu süresince de bilgi verici bir yöntemdir. Özellikle cilt adası olmayan gömülü fleplerde tercih edilmekle birlikte tüm fleplerde uygulanabilmektedir. Dezavantaj olarak eğer prob arter ya da venden ayrılırsa yanlış pozitif sonuçlara da sebep olabilmektedir (89).

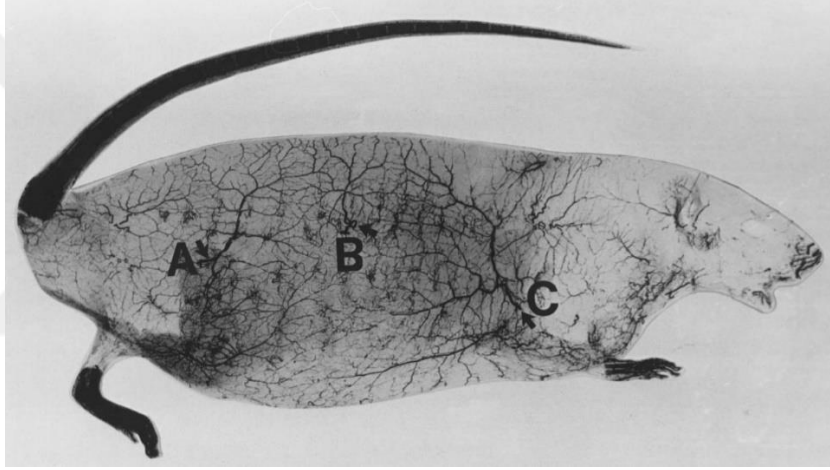
Fotopletismografi, deri tarafından emilen infrared ışındaki değişimleri ölçerek sıvı hacmini tespit eder. Pulse oksimetre, arteriyel hemoglobinin oksijen saturasyonunu göstermek için fotopletismografik dalga formlarını gösterir ancak bu yöntem klinik çalışmalarda istenilen faydayı sağlayamamıştır (60). Doku oksimetresi, cilt adası olan fleplerde doku oksijen saturasyonunu non-invaziv olarak gösteren bir yöntemdir. Akımdaki problemleri erken evrede tespit edebilmektedir. Lazer Doppler’den daha yüksek doku penetrasyonuna sahiptir. Bazal doku oksijen saturasyonunun kişiden kişiye değişmesi nedeniyle preoperatif olarak hasta için referans aralığı belirlenmelidir(120,121).

2.7. Ratlarda Dorsal Flepler ve Dorsal Derinin Vasküler Anatomisi

Ratlarda random paternli dorsal deri flebi ilk kez 1965 yılında McFarlane tarafından tanımlanmıştır (122). McFarlane flebi ilk tanımladığında, flep sınırlarını rat prone pozisyonda yatarken skapulanın alt kenarı ile iliak krestin üst kenarı arasında olacak şekilde, orta hattan ise 2 cm lateralde olacak şekilde, sefalik bazlı olarak ve flep cilt, cilt altı ve bitişik panniculus karnosusu da içerecek şekilde tanımlamıştır (122). Sonuç olarak flebin uzunluğu rattaki bu belirleyici kemik noktalarına göre belirlenmekteydi (122). Mcfarlane tarafından tanımlanan bu flep pek çok çalışmada kullanılmış ve bu flepte pek çok modifikasyon yapılmıştır. Bilinen ilk modifikasyon 1967 yılında Adamson tarafından flebin bazını sefalik taraftan kaudal tarafa taşıma şeklinde yapılmıştır (123). Flep distalindeki ön görülemeyen nekroz oranları nedeniyle flebe delay fenomeni uygulanmış ve flep sağkalımı artırılmaya çalışılmıştır (124,125). Flep sağkalımını artırmaya yönelik olarak flep dizaynında değişiklikler yapılmış ve flep tüp haline getirilerek distal nekroz yüzdesi azaltılmaya çalışılmıştır (126). Flebin random paternli olması, değişken dolaşım paterni ve deri vaskülarizasyonu olması, ön görülemeyen distal flep nekrozlarına ve ön görülemeyen flep sağkalımına neden olmaktadır. Fleplerdeki bu ön görülemeyen sağkalım oranları çalışmaları standardize etmeyi ve çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı da zorlaştırmıştır (127). Deri vaskülaritesinin daha iyi anlaşılmasıyla random paternli flepler yerlerini aksiyel paternli fleplere bırakmaya başlamıştır.

1992 yılında Taylor ve Minabe tarafından yapılan çalışmada rat dorsum derisinin vasküler desteğinin 3 ana arter tarafından sağlandığı ve bu arterlerin, lateral torasik arter (LTA), posterior interkostal arter (PIA) ve derin sirkümfleks iliak arter (DCIA) olduğu gösterilmiştir (Şekil 25) (128).

Daha sonra yapılan ileri çalışmalar sonucunda bu 3 ana arter bazlı olarak eleve edilen aksiyel paternli rat dorsum deri flepleri, Syed ve arkadaşları tarafından iliolumbar arter bazlı flank ve lateral kalça bölgesini içeren flep, lateral torasik arter bazlı dorsal derinin torasik bölgesinden eleve edilen flep ve 10. posterior interkostal arter bazlı middorsumdan eleve edilen aksiyel paternli flepler olarak tanımlanmıştır (129–131).



Şekil 24. Ratlarda Dorsal Derinin Vasküler Anatomisinin Lateral Bakıdan Anjiyogram Görüntüsü. Derin Sirkümfleks İliak Arter (A), Posterior İnterkostal Arter (B) ve Lateral Torasik Arter (C) (132)

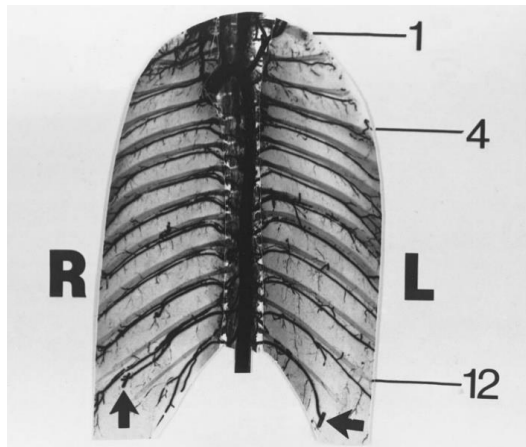
Syed ve Restifo 1997 yılında daha önceki flep çalışmalarını modifiye ederek aksiyel paternli fleplerdeki nekrozla ilgili bir model geliştirmişlerdir (133). İliolumbar arter bazlı planlanan flebin distal %27' sinde nekroz olması ve posterior interkostal arterlerin değişken vasküler anatomisi nedeniyle bu flepteki vasküler bölgelere ilişkin tartışmalar meydana gelmiştir (134). Rat dorsum derisindeki vasküler anatomi ve kan desteği hakkında çeşitli çalışmalar olmasına rağmen (128–131), vasküler ve anatomik varyasyonlar hakkında kesin bilgiler ortaya koyulamamıştır.

1999 yılında Yang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada rat dorsum derisindeki besleyici arterler olan lateral torasik arter (LTA), posterior interkostal arter (PIA) ve

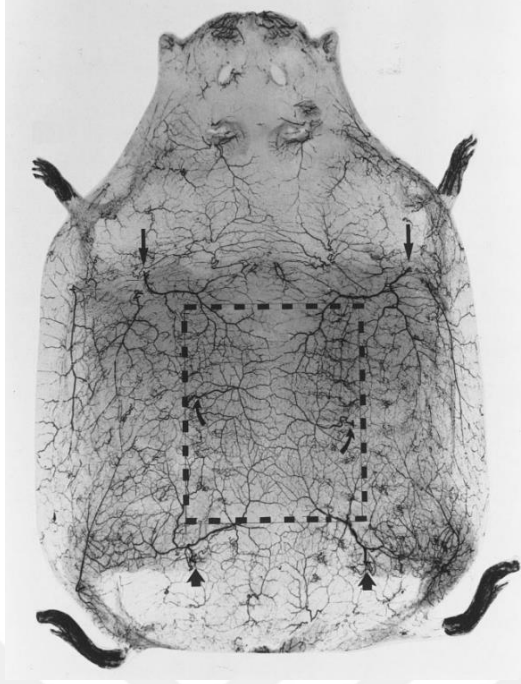
derin sirkümfleks iliak arter (DCIA)' in uzunluk, çap ve kaynak arterleri gibi anatomik ve varyasyonel özelliklerini incelemişlerdir (Tablo 3) (132). 40 rat ile yaptıkları bu çalışmaya göre, rat middorsum derisinin vasküler desteği değişken olarak bulunmuştur (132). Bu bölgenin vasküler desteği, ratların %85' inde 12. posterior interkostal arterden gelen büyük bir kutanöz perforatör tarafından, %5' inde 11. posterior interkostal arterden gelen büyük bir kutanöz perforatör tarafından ve %10' unda 13. kosta arkasından PIA ile birlikte çıkan kostaabdominal arter tarafından sağlanmaktadır (Şekil 26) (132). Ayrıca aynı çalışmada yapılan anjiyografik görüntülemeler sonucunda da bitişik vasküler bölgeler arasında çok sayıda choke anastomotik bağlantılar ve gerçek anastomozlar olduğu, aynı şekilde pek çok vasküler anastomozun da dorsum orta hattı katederek sağ ve sol vasküler yapıları birbirine bağladığı gösterilmiştir (Şekil 27) (132).

Tablo 3. Rat Dorsum Derisinin Besleyici Arterlerinin Özellikleri (132)

Kutanöz perforatör	Çap (mm)	Uzunluk (cm)	Kaynak arter
Deep circumflex iliac artery	0.7 ± 0.3^a	2.5 ± 0.4	Abdominal aorta
Posterior intercostal artery	0.4 ± 0.3	2.2 ± 0.6	Thoracic aorta
Lateral thoracic artery	0.6 ± 0.2	2.5 ± 0.5	Axillary artery



Şekil 25. Ratlarda Dorsal Derinin Vasküler Anatomisinin Anterior Bakıdan Anjiyogram Görüntüsü. Sağdaki Ok 12. PIA'dan Kaynak Alan Kutanöz Perforatörü ve Soldaki ok İse Kostaabdominal Arterden Kaynak Alan Kutanöz Perforatörü Göstermektedir. 1,4 ve 12 İse Kosta Seviyelerini Göstermektedir (132)

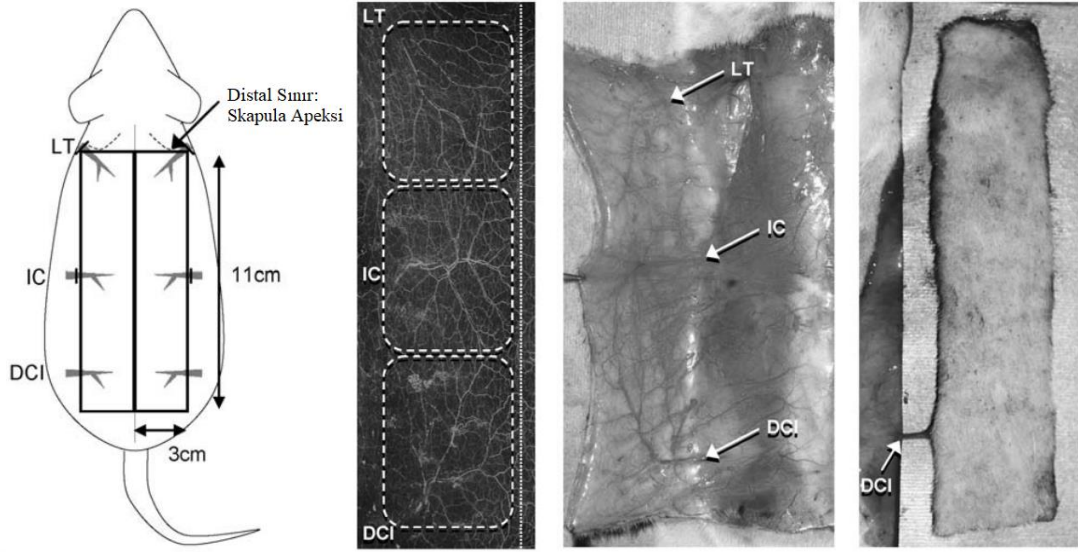


Şekil 26. Ratlarda Tüm Dorsum Derisinin Vasküler Anatomisini Gösteren Anjiyogram Görüntüsü. Üst Oklar: LTA, Orta Oklar: PIA, Alt Oklar: DCIA. Bu Görüntüde Sağdaki Middorsum 12. PIA'dan, Soldaki ise Kostaabdominal Arterden Gelen Kutanoz Perforatör ile Beslenmektedir ve Bu Durumda LTA'nın Vasküler Bölgesi Solda Sağa Göre Daha Geniş Olmaktadır. Komşu Vasküler Bölgeler Arasında Zengin Bir Anastomoz Ağı (Gerçek ve Choke) Görülmektedir. Ayrıca Orta Hattı Transvers Olarak Kateden Anastomozlar da İzlenmektedir. Kesikli Çizgi ile de Rat Dorsal Ada Flebinin Sınırları Tek Bir Flep Olacak Şekilde Çizilmiştir (132)

Nakajima ve arkadaşları ise rat dorsumundan eleve edilen, 3 vasküler alanı da içeren ada flebinin sınırlarını şu şekilde tanımlamışlardır;

- Medial sınır: Orta hat
- Lateral sınır: Orta hattın 3 cm laterali
- Distal sınır: Skapula apekserini birleştiren orta hatta dik çizgi
- Proksimal sınır: Distal sınırın 11 cm proksimalindeki iliak krestleri birleştiren orta hatta dik çizgidir (135).

Her bir ratta orta hattın sağında ve solunda, her biri 11 x 3 cm lik ya da orta hattın ayırmadan tek bir 11 x 6 cm lik flep olacak şekilde rektangüler flep planlanabilmektedir (Şekil 28) (135).



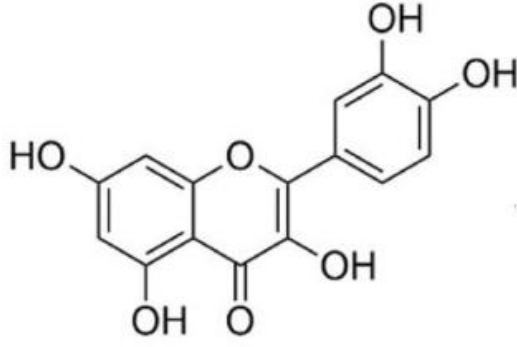
Şekil 27. Ratlarda Dorsal Ada Flebinin Planlanması. İki Ayrı 11 x 3 cm'lik Flep Ya Da 1 Tane 11 x 6 cm'lik Flep Planlanabilir. Flepler LT: Lateral Torasik Arter, IC: Posterior İnterkostal Arter ve DCI: Derin Sirkümfleks İliak Arter Olacak Şekilde 3 Vasküler Bölgeyi İçermekte ve DCI Arter Bazlı Olacak Şekilde Eleve Edilmektedir (135)

2.8. Quercetin

Quercetin pek çok sebze, meyve ve bitkide bulunan, Akdeniz diyetinin önemli bir bileşeni ve güçlü bir antioksidan olan flavonoidlerin flavonol adı verilen alt sınıfının bir üyesidir (136). Flavonoidler, pek çok bitkinin çevre ile etkileşimi sonucunda neredeyse tüm bitki kısımlarında sentezlenen ancak insan vücudunda sentezlenemeyen temel ikincil metabolitlerdir. Meyvelerin, çiçeklerin ve sebzelerin tadı, kokusu ve renk gelişimi de dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik aktiviteyle ilişkilidirler; bu da onları tohumlarının yayılmasını kolaylaştırmak amacıyla böcekler, kuşlar ve hayvanların dikkatini çekme bağlamında temel bileşikler haline getirir(137). Bitkisel bir metabolit olan flavonoidlerin biyolojik aktiviteleri ile ilgili ilk çalışma 1936 yılında Rusznyak ve Szent-Gyorgyi tarafından yayınlanmıştır (138). Başlangıçta P vitamini olarak adlandırılan flavonoidlerin C vitamini ile kombinasyonunun kılcal damar duvarının bütünlüğünü ve kılcal damar direncini korumada değerli olduğu rapor edilmiştir (139). Flavonoidler sarı renkli olmaları nedeniyle latince sarı anlamına gelen 'flavus' sözcüğünden türetilerek flavonoid adını almış olup, 15 C atomlu 2-fenil benzopiron (difenil propan) yapısı gösterdikleri için de polifenolik bileşik olarak kabul

edilirler (140,141). Flavonoidler gibi fitokimyasalların biyosentezinin bitkilerin kendi ortamlarına karşı oluşturduğu bir savunma cevabı olduğu ve özellikle UV güneş ışınlarına ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (142).

Quercetin ise Latince *Quercus robur* (meşe) anlamına gelen *Quercetum* kelimesinden türemiştir (143). Quercetin, 3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon yapısında, 3 halka ve 5 hidroksil grubundan oluşan, gıdalarımızda doğal olarak en çok bulunan polifenollerden biridir ve $C_{15}H_{10}O_7$ şeklinde kimyasal formüle sahiptir (Şekil 29) (144). Lipitlerde ve alkolde tamamen çözünür, soğuk suda çözünmez, sıcak suda ise az miktarda çözünmektedir (28). Birçok meyve ve sebzede bulunmakla birlikte, sebzeler arasında en yüksek Quercetin seviyeleri soğan, kuşkonmaz ve kırmızı yapraklı marulda bulunurken, daha düşük seviyelerde ise brokoli, yeşil biber, bezelye ve domateste bulunur. Quercetin içeriği en yüksek olan meyveler ise elma, kiraz, üzüm ve yaban mersini olup bunlar dışında siyah ve yeşil çay ile şarapta da yüksek oranlarda bulunur (145). Tüm flavonoidlerin diyetle alımının 200 mg/gün' ün üzerinde olduğu tahmin edilirken, flavonollerin alımı yaklaşık 20 mg/gün olup, bunların %50'sinden fazlası Quercetin' dir ve günlük alım miktarı yaklaşık 10 mg/gün'dür (146). Ferry ve arkadaşları, kanser hastalarında 60 - 2000 mg/m² doz aralığında intravenöz Quercetin uygulamasının farmakokinetik özelliklerini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre Quercetin' in 945 mg/m² sinin güvenli doz olduğunu ve toksik dozunun kusma, hipertansiyon, nefrotoksisite ve serum potasyumunda azalmaya neden olduğunu bildirmişler. Yine aynı çalışmada intravenöz Quercetin' in dağılım ve eliminasyon yarı ömrü sırasıyla 0,7 - 7,8 dk ve 3,8 - 86 dk, klirensi ve dağılım hacmi ise sırasıyla 0,23 - 0,84 L/dk/m² ve 3,7 L/m² olarak bulunmuştur (147). Erlund ve arkadaşları ile Graefe ve arkadaşları ise, sağlıklı katılımcılarda oral olarak Quercetin uygulamasının farmakokinetik özelliklerini incelemişlerdir ve Quercetin' in 200 mg' a kadar doz seviyesini koruduğunu, C_{max} ve T_{max} değerlerinin ise sırasıyla 2,3 ± 1,5 g/mL ve 0,7 ± 0,3 saat olduğunu bildirmişlerdir (148,149).



Şekil 28. Quercetin'in Kimyasal Yapısı (144)

Quercetin gıdalarda genellikle glikozit şeklinde bulunan büyük moleküllü bir yapıdır. Yapılan hayvan ve insan araştırmalarında, Quercetin' in bu özelliğinden dolayı gastrointestinal sistemden emiliminin ve oral biyoyararlanımının zayıf olduğu bildirilmiştir (150). Quercetin glikozitler formunda alınır ve çiğneme, sindirim ve emilim sırasında glikozil grupları salınır. Daha sonra Quercetin glikozitleri, β -glikozidaz enzimlerinin etkisiyle, enterositlere emilmeden önce bağırsakta aglikonlara dönüştürülür. Walle ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda bağırsak ve ağız bakterilerinin bu enzimatik hidrolizde rol oynadığını bildirilmiştir (151). Quercetin lipofilik bir bileşik olduğundan basit difüzyonla bağırsak membranlarından geçebildiği ve teorik olarak bu emilimin bağırsaklara bozulmadan ulaşan glikozit formlarından daha iyi olduğu varsayılmaktadır (152). Bugüne kadar farklı türlerden ekstrakte edilen Quercetin glikozitlerin biyoyararlanımı üzerine çok sayıda insan çalışması yapılmıştır. Hollman ve arkadaşları tarafından ileostomili hastalarda yapılan çalışmada, soğandaki Quercetin glikozitlerinin saf aglikondan daha yüksek bir yüzdede emildiği gösterilmiştir (153). Scholz ve Williamson ise yaptıkları çalışmada soğanlı yemek yiyen ileostomili hastalardan alınan ileostomi sıvısında önemli miktarda aglikon varlığını belgelemişlerdir. Ayrıca sıvıda yüksek miktarda Quercetin glikozitlerin ve az miktarda ise Quercetin aglikonların var olduğunu; ancak sıvıda Quercetin glikozitlerine rastlanmadığını bildirmişlerdir. Bu durumu ise; Quercetin glikozitlerinin hidrolizinin, β -glikozidaz enzimleri tarafından aglikona dönüştürüldüğü sırada gerçekleşmesiyle ve bu enzimlerin ince bağırsakta bulunup daha sonra emilmesiyle açıklamışlardır (154). Yapılan hayvan çalışmalarına göre Quercetin akciğerlerde, karaciğerde, böbreklerde ve ince bağırsaklarda yüksek

seviyelerde; beyin, kalp ve dalakta ise daha düşük seviyelerde birikmekte iken, böbrek, fekal ve solunum sistemleri yoluyla da elimine edilmektedir (155,156).

Quercetin, antioksidan, antialerjik, antiinflamatuvar, antikarsinojenik, kardiyoprotektif, antitümöral, antiviral, antidiyabetik, immünmodülatör, antihipertansif, vazodilatör ve mide koruyucu etkiler gibi pek çok tıbbi özelliklere sahip bir ikincil bitkisel metabolittir (142,157–165).

Quercetin'in uzun ömürlü ve güçlü etkili bir antiinflamatuvar ajan olduğu yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (28). Çeşitli in vitro çalışmalar, Quercetin' in, makrofajlarda lipopolisakkarit (LPS) aracılı tümör nekroz faktörü α 'nın (TNF- α) gelişimini ve IL-8 aracılı LPS gelişimini önlediğini göstermiştir (166). Ek olarak Quercetin, LPS aracılı mRNA'nın TNF- α ve İnterlökin (IL-1) seviyelerini inhibe etmektedir, bu durum da apoptotik nöron hücre ölümünün azalmasıyla sonuçlanmaktadır (167). Quercetin, lipoksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) gibi inflamatuvar enzimlerin üretimini de baskılamaktadır (28). Ayrıca insan göbek kordonu kanından türetilen mast hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin, triptazın ve histaminin salınmasını da engellemektedir (166). Quercetin, T helper 1 (Th-1)'den türetilen interferon- γ (IFN- γ)'nin gen ekspresyonunu ve gelişimini önemli ölçüde uyarır ancak Th-2'den türetilen IL-4'ün ekspresyonunu azaltır (28). Ayrıca Quercetin, inflamasyona neden olan COX-2, Nükleer Faktör-kappa B (NF- κ B), aktivatör protein 1 (AP-1), mitojenle aktifleştirilen protein kinaz (MAPK), reaktif nitrik oksit sentaz (NOS) ve reaktif C-protein (CRP) ekspresyonuna karşı inhibitör aktiviteye sahiptir (168). NASH farelerinde yapılan bir çalışmada Quercetin' in, inflamatuvar belirteçler olan TNF- α ve IL-6 düzeylerinde belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (169). Deri yüzeyinden zayıf emilimi nedeniyle, Quercetin ve glikozit türevlerinin topikal inflamasyona karşı etkili olmadığı rapor edilirken, bir Quercetin türevi olan Pentametil eter, ratlarda cilt yoluyla daha yüksek emilim göstermesi nedeniyle ile güçlü bir topikal antiinflamatuvar aktivite göstermiştir (170).

Quercetin, 1970'lerdeki Ames testinde in vitro mutajenite gösterdiğine dair raporlar nedeniyle güvenliği konusunda endişelere yol açmıştır; ancak daha sonra yapılan pek çok in vivo çalışmanın sonucunda Quercetin' in kanserojen olmadığı ve genotoksik maddelere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (171). 1999 yılında Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC), Quercetin' in insanlar için kanserojen

bir bileşik olarak listelenmemesi gerektiğini belirtmiştir (172,173). Quercetin' in embriyonik büyüme üzerinde teratojenik aktivitesine dair kesin bir kanıt yoktur; ancak in vitro çalışmalar, Quercetin' in fetal büyüme üzerinde hafif bir olumsuz etkiye sahip olabileceğini ancak toksik ajanlara karşı koruyucu etkinlik gösterebileceğini ileri sürmektedir (174). Quercetin, insanlardaki klinik çalışmalarda genellikle iyi tolere edilmiştir ve özellikle, birkaç ay boyunca 1000 mg/gün' den daha yüksek bir konsantrasyonda Quercetin uygulanması, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonu, kan parametreleri veya hematolojik parametreler üzerinde herhangi bir yan etki göstermemiştir (28). Bağırsak ve karaciğerde ilk geçiş metabolizmasıyla karşı karşıya kalan diyetteki Quercetin, neredeyse tamamen metabolize edilerek toksisite potansiyelini azaltmaktadır (28). Üç aya kadar günde 1000 mg'ın üzerindeki oral takviye dozlarında herhangi bir toksisite kanıtı bulunmamıştır; ancak yüksek dozlarda uzun vadeli güvenliğe ilişkin veriler eksiktir (171). Genel durumu bozuk olan hastalarda yüksek dozda IV Quercetin kullanımı sonucunda nefrotoksisite raporlanmıştır (156). Günümüzde yüksek Quercetin dozlarının digoksin ile birlikte uygulanmasının toksisitenin en büyük nedeni olduğu bilinmektedir; bu nedenle digoksinle tedavi edilen hastalarda Quercetin kullanımının, uygun dozaj seviyeleri hakkında daha fazla bilgi elde edilene kadar kısıtlanması önerilmektedir (175).

Quercetin vazodilatasyon etkisi, endotel fonksiyonunu ve endotel fonksiyon bozukluğunu modüle eden etkileri üzerine yapılan çalışmalarda incelenmiştir (176); ancak Quercetin' in vazokonstriktör tonusu hangi etki mekanizması ile inhibe ettiği kesin olarak aydınlatılamamıştır (177). 1993 yılında Duarte ve ark. ile yine aynı yılda Fitzpatrick ve ark. tarafından izole arterlerde yapılan çalışmalarda Quercetin' in, izole arterlerde doğrudan akut vazodilatör etki gösterdiği bildirilmiştir (178,179). Yapılan başka grup çalışmalarda Quercetin ve metabolitlerinin sağlıklı koroner arterlerdeki etkisinin hipertansif hayvanların damarlarından daha etkili olduğu gösterilmiştir (180–182). Quercetin' in vazodilatasyon etkisinin endotel ile ilişkisi konusunda ise literatürde bir konsensus bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda, Quercetin' in vazodilatör etkisinin kısmen endotele bağımlı olduğu ve endotel-bağımlı gevşetici faktörlerin salınımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (179,183,184). Yayımlanan bazı çalışmalarda ise Quercetin 'in vazodilatasyon etkisinin endotelden bağımsız olduğu bildirilmiştir (177,178,182). Yapılan bir çalışmada Quercetin uygulamasının, domuz

koroner arterinde endotelden bağımsız bir şekilde endotelin-1 (ET-1) kaynaklı vazokonstriksiyonu inhibe ederek vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (177). Endotelin-1, endotel hücreleri tarafından salınan güçlü bir vazokonstriktördür. Endotel disfonksiyonu ise endotelin-1'in yükselmesiyle ilişkilidir ve ET-1 endotel disfonksiyonunu indükleyebilmektedir (185). Quercetin, insan umbilikal veni endotel hücreleri ile yapılan bir çalışmada ve sıgır aortu endotel hücreleri ile yapılan bir başka çalışmada oluşturulan endotel hücre kültürlerindeki endotelial hücrelerden ET-1 salınımını inhibe etmiştir (186,187). İn vivo olarak farelerde yapılan başka bir çalışmada ise Quercetin, idrardaki ET-1 seviyelerini azaltmıştır (188). Buna ek olarak, Quercetin bir NADPH oksidaz alt birimi olan p47phox'un indüklenmesine yol açan sinyal yollarını inhibe ederek anjiyotensin II ve endotelin-1'in neden olduğu NO (nitrik oksit) seviyesindeki azalmayı da önlemekte ve bu da vazodilatasyona yol açmaktadır (189,190). İn vivo olarak sağlıklı ratların aortunda yapılan çalışmada, diyetle eklenen yüksek dozda Quercetin, ekspresyonunda değişiklik olmaksızın NOS (Nitrik oksit sentaz) aktivitesinin artmasına yol açmış ve buna endotel-bağımlı vazodilatasyonda artış eşlik etmiştir (191). 2012 yılında ratlardan çıkarılan aort halkalarıyla yapılan in vitro başka bir çalışmada, Quercetin'in endoteli sağlam olan halkalar üzerinde vazodilatör etki göstermiş olduğu, ancak endoteliumu olmayan halkalar üzerinde bu etkiyi göstermemiş olduğu ve aynı zamanda sıçan aortik halkalarında anjiyotensin II veya fenilefrin tarafından indüklenen vasküler kontraktiletiyi inhibe ettiği, bu etkinin de eNOS (Endotelial Nitrik Oksit Sentaz) aktivasyonu aracılığıyla NO üretimini arttırarak yaptığı gösterilmiştir (192). Sağlıklı erkeklerde yapılan bir çalışmada Quercetin, plazma S-nitrozotiyollerini, plazma nitritini ve idrar nitrat konsantrasyonlarını artırmakta ve dolaylı olarak artmış endotelial NO düzeyini işaret etmektedir (193).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' nun 19.10.2023 tarih ve 53488718-617 sayılı etik kurul kararı ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada ağırlıkları 300-350 gram arasında değişen, 3 aylık, Wistar cinsi, 32 adet, erkek rat kullanıldı. Deney hayvanları tüm deney süresince standart rat yemi ve su ile beslendi. Tüm gruplar deney süresince, normal gün ışığından faydalanan (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık), 18-20 °C oda sıcaklığına sahip ve uygun nem koşullarındaki (50 ± 10) laboratuvar ortamında her kafeste tek bir rat olacak şekilde tutuldu. Ratlar her grupta 8 rat olacak şekilde randomize olarak 1. Grup Kontrol Grubu, 2. Grup Cerrahi Delay Grubu, 3. Grup Quercetin grubu ve 4. Grup Cerrahi Delay + Quercetin grubu olarak 4 eşit gruba ayrıldı. Ratların tümünde tüm cerrahi işlemler intraperitoneal ketamin (50 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) anestezisi altında yapıldı. Ratlar deney süresince spontan solunumda bırakıldılar. 3. Grup ve 4. Gruptaki ratlara Quercetin 50 mg/kg (0,5 ml) olarak günde 1 defa olmak üzere 7 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandı (Resim 1). 1. Grup ve 2. Gruptaki ratlara ise günde 1 defa olmak üzere 7 gün boyunca 0,5 ml SF intraperitoneal olarak uygulandı.



Resim 1. 3. Grup ve 4. Gruptaki Ratlara Uygulanan Quercetin

3.2. Deney Protokolü ve Örneklerin Alınması

Cerrahi delay yapılmayacak olan 1 ve 3. gruptaki ratlara intraperitoneal ketamin + ksilazin anestezisi uygulandıktan sonra anestezi derinliği iskelet kas tonusuyla izlendi. Uygun anestezi derinliği sonrası ratlar prone pozisyonunda yatırıldı, 4 ekstremitesi zemine uygun pozisyonunda tespit edildi. Sırt derisi tıraşlandı ve flep sınırları cilt kalemı ile çizildi. Flepler rat dorsumu sağ lateralde, medial kenarı dorsum orta hat vertebra hizasında, lateral kenarı orta hattın 3 cm sağ lateralinde, proksimal kenar iliak krest üst sınırında ve distal sınır skapula apeksi alt sınırında olacak şekilde 11 x 3 cm boyutlarında planlandı (Resim 2). Flep sınırları çizildikten sonra betadin (% 10 povidon iyot çözeltisi) solüsyonu ile cerrahi alan temizliği yapıldı. Çizime uygun olarak insizyonlar cilt, cilt altı ve panniculus carnosus da içerecek şekilde tam kat yapıldı (Resim 3). İnsizyonlar sonrasında flep elevasyonu, kraniyalden kaudale doğru, dorsumdaki kasların üzerindeki avasküler plandan diseksiyonlarla yapıldı. Diseksiyonlar sırasında flebe kraniyal taraf sağ lateralden giren lateral torasik arter ve flebin ortasında tabandan flebe giren posterior interkostal arterler bağlandı ve kesildi (Resim 4). Derin sirkümler iliak arter görülene kadar diseksiyona devam edildi. DCIA görüldükten sonra sadece pedikül intakt bırakılacak şekilde, flebin tabanındaki

diseksiyon kaudal insizyonlara kadar devam ettirilerek flep tamamen sağ DCIA pedikülü üzerinden ada flebi şeklinde eleve edilmiş oldu (Resim 5). Daha sonra flep 3/0 keskin ipek sütünle tekrar yerine adapte edildi (Resim 6). Cerrahi sonrası ve gүнlik olarak deney bitene kadar betadin solüsyonu ile pansumanlar yapıldı. 1. Grupta ilk intraperitoneal SF uygulaması ve 3. Grupta ilk intraperitoneal Quercetin uygulaması flep elevasyonundan 1 saat önce olacak şekilde uygulandı. Daha sonraki gүнlik dozlar, yine aynı saatte olacak şekilde 7 gүн tamamlanana kadar devam edildi. 7 gүн sonunda tüm flepler eşit mesafeden ayrı ayrı ve grup şeklinde fotoğraflandı (Resim 7). Nekrotik doku ile en distaldeki viable flep dokusu arasındaki geçiş zonundan 3 x 3 cm lik doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri % 10'luk formaldehit ierisine konularak histopatolojik incelemede kullanıldı.

Cerrahi delay yapılacak olan 2. ve 4. Gruptaki ratlarda ise flep elevasyonundan önce cerrahi delay amacıyla 3 kenar insizyonu yapıldı. Bu amaçla ratlara yine aynı şekilde intraperitoneal ketamin + ksilazin anestezisi uygulandıktan sonra anestezi derinliği iskelet kas tonusuyla izlendi. Uygun anestezi derinliği sonrası ratlar prone pozisyonda yatırıldı, 4 ekstremitesi zemine uygun pozisyonda tespit edildi. Sırt derisi tıraşlandı ve flep sınırları cilt kalemi ile çizildi. Flepler rat dorsumu sağ lateralde, medial kenarı dorsum orta hat vertebra hizasında, lateral kenarı orta hattın 3 cm sağ lateralinde, proksimal kenar iliak krest üst sınırında ve distal sınır skapula apeksi alt sınırında olacak şekilde 11 x 3 cm boyutlarında planlandı. Flep sınırları çizildikten sonra betadin (% 10 povidon iyot çözeltisi) solüsyonu ile cerrahi alan temizliği yapıldı. Çizime uygun olarak insizyonlar flebin sadece distal, medial ve lateral kenarlarında olacak şekilde cilt, cilt altı ve panniculus carnosus da ierecek şekilde tam kat yapıldı. Flebin proksimal kenarı yani DCIA pedikülünün olduğu tarafına insizyon yapılmadı (Resim 8). Lateral insizyon sırasında flebin süperolateral kenarında lateral torasik arter görüldü ve bağlanarak kesildi (Resim 9); ancak 3 kenar insizyonu sonrası flep elevasyonu yapılmadı. İnsize edilen yerler 3/0 keskin ipek sütünle sütünle edildi (Resim 10). 7 gүн cerrahi delay süresi beklendi. Cerrahi sonrası ve 7 gүнlik cerrahi delay süresi boyunca gүнlik olarak betadin solüsyonu ile pansumanlar yapıldı. 7 günün sonunda yine aynı şekilde intraperitoneal ketamin + ksilazin anestezisi sonrası cerrahi alan hazırlandı ve planlanan flep insizyonları aynı şekilde tekrar çizildi. Tariflenen şekilde sağ DCIA pedikülü korunarak tüm flepler eleve edildi (Resim 11). Elevasyon

sonrası flepler tekrar kendi yerlerine iade edilerek 3/0 keskin ipek sütürle sütüre edildi (Resim 12). 2. Grupta ilk intraperitoneal SF uygulaması ve 4. Grupta ilk intraperitoneal Quercetin uygulaması flep elevasyonundan 1 saat önce olacak şekilde uygulandı. Daha sonraki günlük dozlar, yine aynı saatte olacak şekilde 7 gün tamamlanana kadar devam edildi. Toplam 14 gün sonunda tüm flepler eşit mesafeden fotoğraflandı (Resim 12). Nekrotik doku ile en distaldeki viable flep dokusu arasındaki geiş zonu ndan 3 x 3 cm lik doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri % 10'luk formaldehit ierisine konularak histopatolojik incelemede kullanıldı.

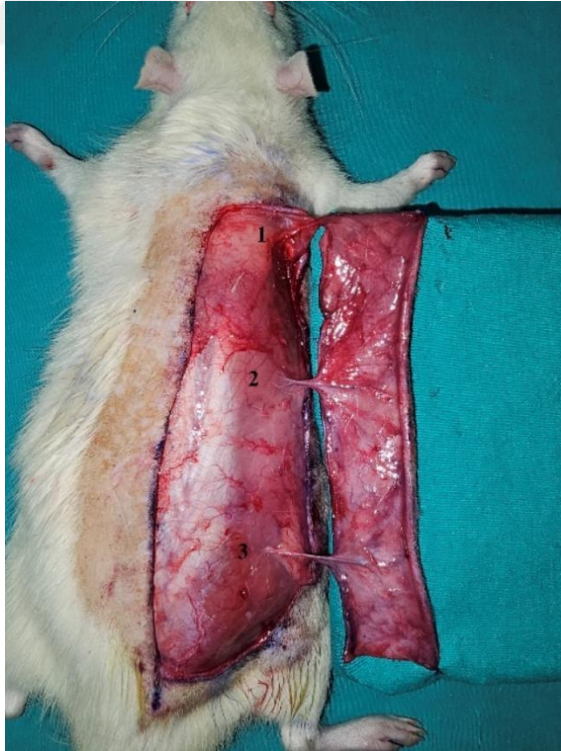
Fotoğraflama ve histopatolojik örneklerin alınmasını takiben tüm ratlar sakrifiye edildi.



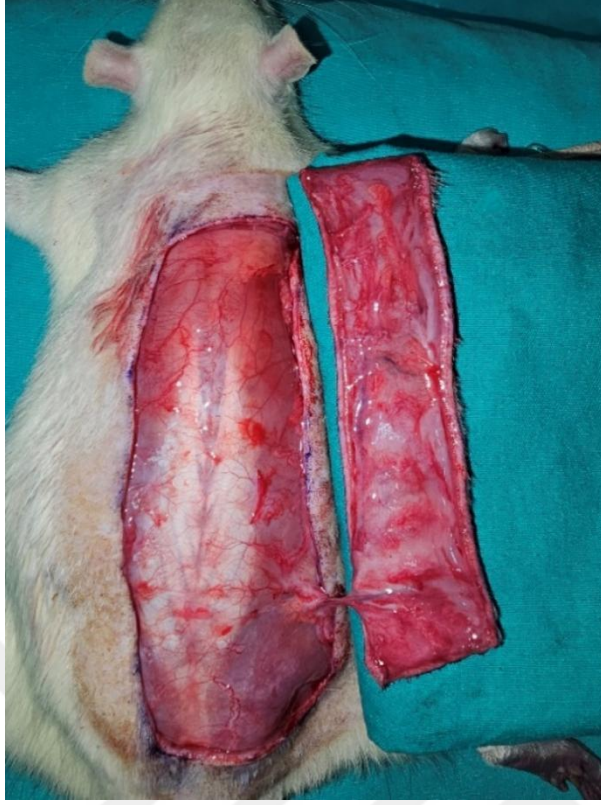
Resim 2. Rat Dorsum Cildi Sağ Lateralde Planlanan DCIA Bazlı Dorsal Ada Flebi Tasarımı



Resim 3. Cilt, Cilt Altı ve Panniculus Carnosus Da İçerecek Şekilde Yapılan Tam Kat Flep İnsizyonları



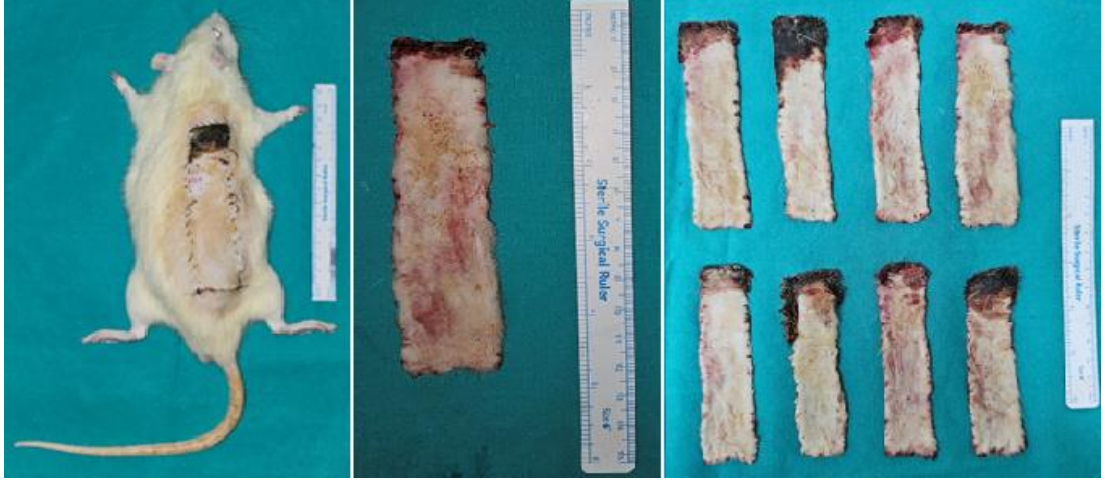
Resim 4. Dorsal Ada Flebinin Besleyici 3 Arteri. 1: Lateral Torasik Arter (LTA), 2: Posterior İnterkostal Arter (PIA), 3: Derin Sirkümfleks İliak Arter (DCIA)



Resim 5. LTA ve PIA Kesildikten Sonra Ada Flebinin DCIA Pedikülü Üzerinden Elevasyonu



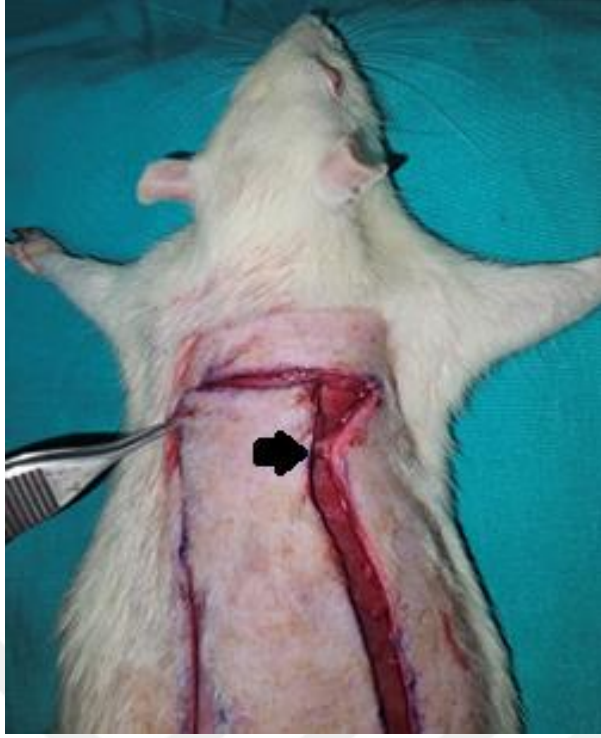
Resim 6. Flebin, 3/0 Keskin İpek Sütürle Tekrar Yerine Adapte Edilmesi



Resim 7. Fleplerin Ayır Ayır ve Grup Şeklinde Eşit Mesafeden Fotoğraflanması



Resim 8. Cerrahi Delay İnsizyonları. Flebin 3 Kenarına (Medial, Lateral ve Distal) İnsizyon Yapılıp, DCIA Pedikül Tarafına (Proksimal) İnsizyon Yapılmadı



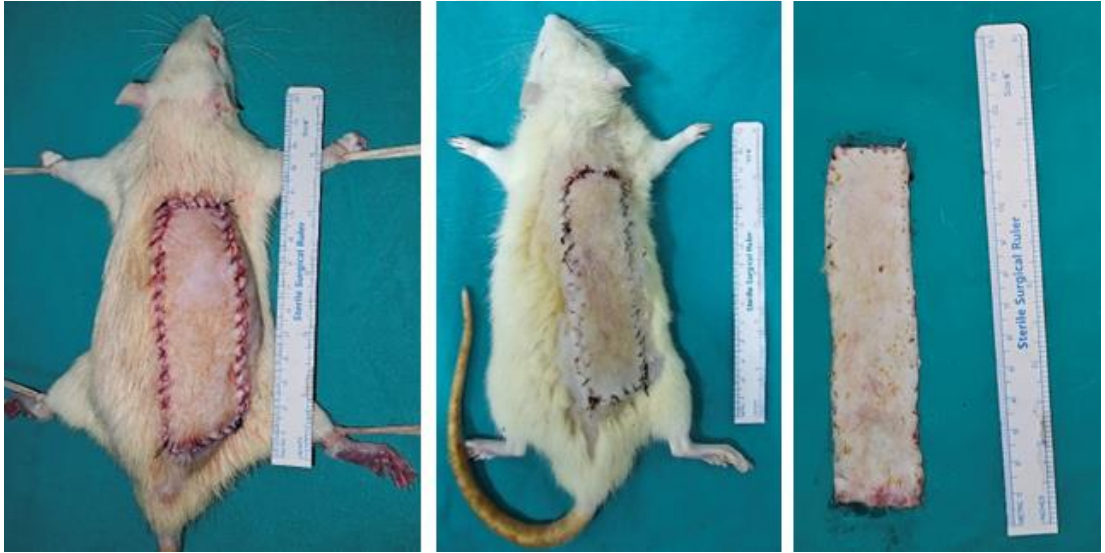
Resim 9. Cerrahi Delay İnsizyonları Sırasında Görülen LTA. Flebin Süperolateralinden Flebe Giren LTA (Siyah Ok ile Gösterilen), Cerrahi Delay Sırasında Bağlanarak Kesildi



Resim 10. Cerrahi Delay İnsizyonları Sonrasında Sütürasyon. İnsize Edilen 3 Kenar, Flep Elevasyonu Yapılmadan 3/0 Keskin İpek Sütürler ile Sütüre Edildi



Resim 11. Cerrahi Delay Süresi Bittikten Sonra Flep Elevasyonu. 1 Haftalık Cerrahi Delay Süresi Beklendikten Sonra, Daha Önce İnsize Edilmeyen DCIA Pedikül Tarafındaki Flep Kenarı Da İnsize Edilerek Flep Diseksiyonu ve Elevasyonu Yapıldı



Resim 12. Flep Elevasyonu Sonrası Tekrar Adaptasyon ve 1 Hafta Sonrasında Fotoğraflama. Flepler, Elevasyon Sonrası Tekrar 3/0 Keskin İpek Sütürler ile Yerlerine Adapte Edildi (1. Resim) ve 1 Hafta Sonra Nekroz ve Flep Sağkalımı Açısından Fotoğraflandı (2. ve 3. Resim).

3.3. Deney Grupları

1. Grup, Kontrol grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben ratların dorsumundan eleve edilen Derin Sirkümfleks İliak Arter (DCIA) pedikül bazlı ada flebi, elevasyon sonrası tekrar yerine iade edilip sütürasyon yapıldı. Flep elevasyonundan itibaren 7 gün boyunca intraperitoneal 0,5 ml serum fizyolojik

uygulaması yapıldı. 7 günün sonunda bu gruptaki tüm flepler fotoğraflandı ve histopatolojik doku örnekleri alındı.

2. Grup, Cerrahi Delay Grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben ratların dorsumundan planlanan flebin DCIA pedikül tarafı (proksimal kenarı) korunup, flebin diğer 3 kenarı (distal, medial ve lateral kenarlar) boyunca insizyon yapıldı; ancak flep elevasyonu yapılmadan insize edilen 3 kenar tekrar suture edildi. Sutureasyon sonrası 7 gün cerrahi delay süresi beklendi. Cerrahi delay süresi tamamlandıktan sonra flep ada flebi şeklinde sadece DCIA pedikülü korunarak eleve edildi. Flep tekrar yerine iade edilip suture edildi. Flep elevasyonundan itibaren 7 gün boyunca intraperitoneal 0,5 ml serum fizyolojik uygulaması yapıldı. Toplam 14 günün sonunda bu gruptaki tüm flepler fotoğraflandı ve histopatolojik doku örnekleri alındı.

3. Grup, Quercetin Grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben ratların dorsumundan eleve edilen DCIA pedikül bazlı ada flebi, elevasyon sonrası tekrar yerine iade edilip sutureasyon yapıldı. Flep elevasyonundan itibaren 7 gün boyunca intraperitoneal 50 mg/kg Quercetin uygulaması yapıldı. 7 günün sonunda bu gruptaki tüm flepler fotoğraflandı ve histopatolojik doku örnekleri alındı.

4. Grup, Cerrahi Delay + Quercetin Grubu (n=8): Ketamin anestezisini takiben ratların dorsumundan planlanan flebin DCIA pedikül tarafı (proksimal kenarı) korunup, flebin diğer 3 kenarı (distal, medial ve lateral kenarlar) boyunca insizyon yapıldı; ancak flep elevasyonu yapılmadan insize edilen 3 kenar tekrar suture edildi. Sutureasyon sonrası 7 gün cerrahi delay süresi beklendi. Cerrahi delay süresi tamamlandıktan sonra flep ada flebi şeklinde sadece DCIA pedikülü korunarak eleve edildi. Flep tekrar yerine iade edilip suture edildi. Flep elevasyonundan itibaren 7 gün boyunca intraperitoneal 50 mg/kg Quercetin uygulaması yapıldı. Toplam 14 günün sonunda bu gruptaki tüm flepler fotoğraflandı ve histopatolojik doku örnekleri alındı.

3.4. Makroskopik Olarak Flep Nekroz Yüzdelerinin Hesaplanması

Fleplerin tüm yüzey alanlarının ve nekrotik flep yüzey alanlarının makroskopik değerlendirilebilmesi için tüm flepler, dijital fotoğraf makinesi (Canon-Double lens kit-EOS 1300D, Tokyo, Japan) aracılığıyla 40 cm mesafeden fotoğraflandı. Çekilen fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarılarak nekrotik flep yüzey alanları ve tüm flep

yüzey alanları Java bazlı ImageJ Image Processing Programme (Wayne Rasband, Research Services Branch of the National Institute of Mental Health) aracılığı ile yüzde olarak hesaplandı. Flep alanındaki tüm kahverengi ve siyah renk değişiklikleri nekrotik doku olarak kabul edildi ve ona göre nekroz yüzdesi hesaplandı. Her bir flep için nekrotik flep yüzdesi ise şu formül kullanılarak hesaplandı:

$$(\text{Nekroze flep alanı} / \text{Tüm flep alanı}) \times 100$$

3.5. Histopatolojik Yöntem

Histopatolojik incelemeler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içerisinde 48 saat fikse edildikten sonra rutin takip yöntemleri uygulanarak parafin bloklar elde edildi. Bloklardan mikrotom yardımıyla 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve bu kesitler hematoksilin-eozin boyası ile boyandı. Elde edilen preparatlarda nekroz ile en distaldeki viable flep dokusu arasındaki geçiş zonunda 3 üzerinden inflamasyon skoru, epidermal hasar skoru ve dermal fibrozis skoru hesaplandı. Bu skora sistemine göre;

- 0: Hiç yok
- 1: Hafif şiddette
- 2: Orta şiddette
- 3: Şiddetli olarak değerlendirildi.

Ayrıca yine aynı bölgede dermisteki 3 alanda çapı 0,1 mm üzerinde olan damar sayısı, konjesyone damar sayısı ve 5 alanda en dilate görülen damar lümen çapları ölçüldü. Tüm sayımlar ve ölçümler Olympos BX-50; Olympus Optical Co., Tokyo, Japan marka ışık mikroskobunda x200 büyütme altında aynı patolog tarafından yapıldı. Damar lümen çapı ölçümleri için ise mikroskoba adapte edilen bir görüntüleme programı olan ToupView 3.7 kullanıldı ve x200 büyütme altında damar lümen çap ölçümleri yapıldı.

3.6. İstatiksel Verilerin Analizi

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 istatistik programına aktarılarak analiz edildi. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler hesaplanarak verildi.

Sayısal değişkenlerin normal dağılımı test etmek amacıyla Shapiro-Wilk testi kullanıldı.

Bağımsız gruplarda ölçümsel sayısal verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan durumlarda ANOVA, verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Varyans homojenliği Levene testiyle değerlendirildi.

ANOVA testi ve Kruskal Wallis testinin sonuçlarına göre gruplar arası anlamlı fark olduğu durumlarda posthoc karşılaştırmalar yapıldı. Posthoc karşılaştırmalar yapılırken ANOVA testi uygulanan veriler için Dunnet, Kruskal Wallis testi uygulanan veriler için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Tüm istatistik analizlerinde önemlilik değeri $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Ratlarda kullanılan anestezi ilaçlara bağlı komplikasyon görülmedi. Makroskopik bakıda hiçbir ratta yara yeri enfeksiyonu izlenmedi.

4.2. Makroskopik Değerlendirme Bulguları

Tüm gruplarda flep elevasyonundan sonraki 7. Günde, blok olarak alınan flepler eşit mesafeden fotoğraflandı (Resim 13). Fleplerdeki nekrotik alan / tüm flep alanı oranları Java bazlı Image J Image Processing Programme (Wayne Rasband, Research Services Branch of the National Institute of Mental Health) aracılığı ile yüzde olarak hesaplandı. Hesaplanan nekroz yüzdeleri ANOVA testi ile değerlendirildi (Tablo 4). Dört grup ortalama flep nekroz yüzdeleri açısından değerlendirildiğinde; dört grubun ortalama nekroz yüzdeleri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu. ANOVA test sonuçlarına göre, Grup 1 yani kontrol grubunda (n:8) ortalama flep nekroz yüzdesi $20,4 \pm 7,1$ olarak bulundu. Grup 2 yani sadece cerrahi delay yapılan grupta (n:8) ortalama flep nekroz yüzdesi $9,1 \pm 3,9$ olarak, grup 3 yani Quercetin uygulanan grupta (n:8) ortalama flep nekroz yüzdesi $3,0 \pm 2,3$ olarak ve grup 4 yani hem Quercetin verilen hem de cerrahi delay yapılan grupta (n:8) ortalama flep nekroz yüzdesi $2,0 \pm 1,8$ olarak bulundu. Grup 1 yani kontrol grubunun ortalama nekroz yüzdesi, cerrahi delay yapılan ve Quercetin uygulanan Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün ortalama nekroz yüzdesinden istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$). ANOVA testi sonucunda gruplar arasındaki farkların anlamlı çıkması sonucunda posthoc karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 5). Bu karşılaştırma sonucunda ise 3. Ve 4. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$); ancak 2. Grup yani sadece cerrahi delay yapılan grubun distal nekroz yüzdesinin, sadece Quercetin uygulanan 3. Grup ile Quercetin+cerrahi delay uygulanan 4. Grup distal nekroz yüzdelerinden daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).



Resim 13. Tüm Grupların Toplu Olarak Fotoğraflanması. Sırasıyla Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'teki Tüm Flepler Toplu Olarak Eşit Mesadeden Fotoğraflandı

Tablo 4. Tüm Gruplardaki Makroskopik Olarak Fleplerin Nekroz Yüzdeleri

Gruplar	Nekroz Yüzdesi (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (%) *p<0,05
Grup 1	20,4 $\pm$ 7,1
Grup 2	9,1 $\pm$ 3,9
Grup 3	3,0 $\pm$ 2,3
Grup 4	2,0 $\pm$ 1,8

Tablo 5. Tüm Gruplardaki Flep Nekroz Yüzdelерinin Posthoc Karşılaştırması-Dunnett Düzeltmesi

Grup Karşılaştırmaları	Ortalama Fark	Standart Hata	p Değeri
1. Grup	2.Grup	11,29	2,86
	3.Grup	17,4	2,64
	4.Grup	18,35	2,59
2. Grup	1.Grup	-11,29	2,86
	3.Grup	6,1	1,61
	4.Grup	7,05	1,53
3. Grup	1.Grup	-17,4	2,64
	2.Grup	-6,1	1,61
	4.Grup	0,94	1,06
4. Grup	1.Grup	-18,35	2,59
	2.Grup	-7,05	1,53
	3.Grup	-0,94	1,06

4.3. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları

Tüm gruplardaki deney hayvanlarından alınan dokuların Hematoksilen-Eozin ile boyanıp ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucunda tüm örnekler inflamasyon,

epidermal hasar ve dermal fibrozis açısından değerlendirildi (Resim 14, 15) ve 3 üzerinden skorlandı. Hesaplanan skorlar Kruskall Wallis Testi ile değerlendirildi (Tablo 6).

Dört grup inflamasyon skorları açısından değerlendirildiğinde; dört grubun ortalama inflamasyon skoru arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu. Kruskall Wallis Test sonuçlarına göre, Grup 1' de inflamasyon skorunun ortalama değeri 3, Grup 2' de 3, Grup 3' de 1 ve Grup 4' te 1,5 olarak hesaplandı. Grup 1 ve Grup 2' nin yani Quercetin verilmeyen grupların ortalama inflamasyon skorları Quercetin uygulanan Grup 3 ve Grup 4' ün ortalama inflamasyon skorundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 6).

Dört grup epidermal hasar skorları açısından değerlendirildiğinde; dört grubun ortalama epidermal hasar skoru arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu. Kruskall Wallis Test sonuçlarına göre epidermal hasar skorunun ortalama değeri Grup 1' de 3, Grup 2' de 2, Grup 3' te 1 ve Grup 4' te 1 olarak hesaplandı. Grup 1 ve Grup 2' nin yani Quercetin verilmeyen grupların ortalama epidermal hasar skorları Quercetin uygulanan Grup 3 ve Grup 4' ün ortalama epidermal hasar skorundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 6).

Dört grup dermal fibrozis skorları açısından değerlendirildiğinde; dört grubun ortalama dermal fibrozis skoru arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu. Kruskall Wallis Test sonuçlarına göre dermal fibrozis skorunun ortalama değeri Grup 1' de 3, Grup 2' de 2, Grup 3' te 1 ve Grup 4' te 1 olarak hesaplandı. Grup 1 ve Grup 2' nin yani Quercetin verilmeyen grupların ortalama dermal fibrozis skorları Quercetin uygulanan Grup 3 ve Grup 4' ün ortalama dermal fibrozis skorundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Tüm Gruplardaki İnflamasyon, Epidermal Hasar ve Dermal Fibrozisin 3 Üzerinden Skorlama Sonuçları

Gruplar	İnflamasyon skoru (3 üzerinden) $*p<0,05$	Epidermal hasar skoru (3 üzerinden) $*p<0,05$	Dermal fibrozis skoru (3 üzerinden) $*p<0,05$
Grup 1	3	3	3
Grup 2	3	2	2
Grup 3	1	1	1
Grup 4	1,5	1	1

Preparatlarda, nekroz ile en distaldeki viable flep dokusu arasındaki geçiş bölgesindeki dermiste ardışık 3 alanda çapı 0,1 mm üzerinde olan damar sayısı ve konjesyone damar sayısı hesaplandı (Resim 16, 17). Hesaplanan damar sayıları ve konjesyone damar sayıları ANOVA testi ile değerlendirildi (Tablo 7). Test sonuçlarına göre, ortalama damar sayısı Grup 1' de $35,4 \pm 8,8$, Grup 2' de $41,7 \pm 15,7$, Grup 3' te $40,3 \pm 11,1$ ve Grup 4' te $45,1 \pm 15,6$ olarak hesaplandı. Quercetin verilen ve cerrahi delay uygulaması yapılan Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' teki damar sayılarının kontrol grubu olan Grup 1' e göre artmış olduğu bulundu ancak gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Ortalama konjesyone damar sayısı ise Grup 1' de $6,4 \pm 4,5$, Grup 2' de $4,3 \pm 2,0$, Grup 3' te $5,5 \pm 2,9$ ve Grup 4' te $2,6 \pm 0,8$ olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar ise yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 7. Tüm Gruplardaki Ortalama Damar Sayısı ve Ortalama Konjesyone Damar Sayılarının Sonuçları

Gruplar	Ortalama Damar Sayısı (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) <i>*p>0,05</i>	Ortalama Konjesyone Damar Sayısı (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) <i>*p>0,05</i>
Grup 1	$35,4 \pm 8,8$	$6,4 \pm 4,5$
Grup 2	$41,7 \pm 15,7$	$4,3 \pm 2,0$
Grup 3	$40,3 \pm 11,1$	$5,5 \pm 2,9$
Grup 4	$45,1 \pm 15,6$	$2,6 \pm 0,8$

Vazodilatasyon açısından ise mikroskoba adapte edilen görüntüleme programı (ToupView 3.7) aracılığıyla yine aynı geçiş bölgelerindeki dermiste ardışık 5 alandaki en dilate damar lümen çapları ölçüldü (Resim 18). Ölçülen damar lümen çapları ANOVA testi ile değerlendirildi (Tablo 8). Dört grup ortalama damar lümen çapları açısından değerlendirildiğinde; dört grubun ortalama damar lümen çapları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu. ANOVA test sonuçlarına göre, ortalama damar lümen çapları Grup 1'de $41,0 \pm 6,2$ mikron, Grup 2' de $158,4 \pm 19,0$ mikron, Grup 3' te $173,7 \pm 19,6$ mikron ve Grup 4' te $201,1 \pm 40,2$ mikron olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$). Grup 1 yani kontrol grubunun ortalama damar lümen çap uzunluğu, cerrahi delay yapılan ve Quercetin uygulanan Grup 2, Grup 3 ve Grup 4' ün ortalama damar lümen çap uzunluğundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha küçüktü. ANOVA

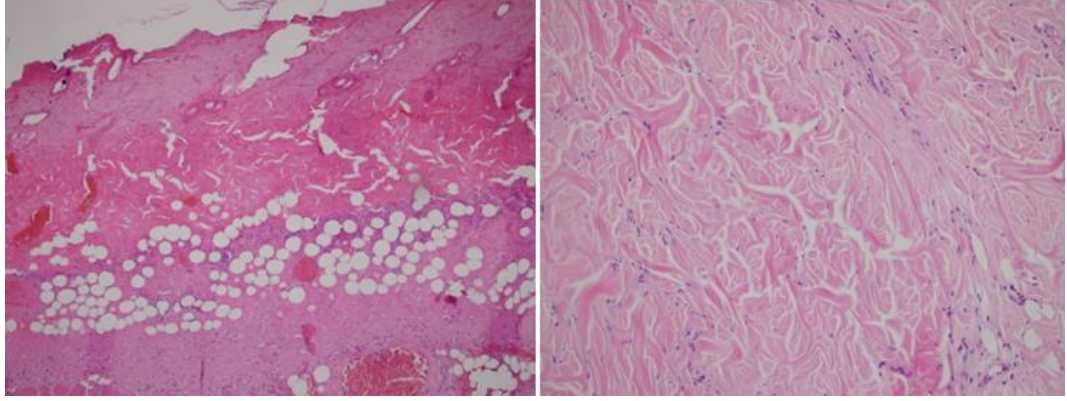
testi sonucunda gruplar arasındaki farkların anlamlı çıkması sonucunda posthoc karşılaştırmalar yapıldı (Tablo 9). Bu karşılaştırma sonucunda ise 2. 3. Ve 4. Grupların ortalama damar lümen çapları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Tablo 8. Tüm Gruplardaki Ortalama Damar Lümen Çaplarının Sonuçları

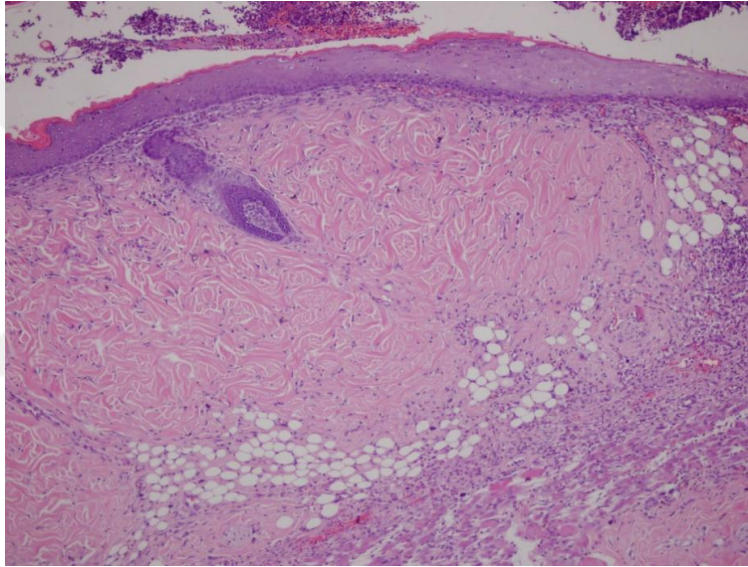
Gruplar	Ortalama Damar Lümen Çapları (Ortalama $\pm$ Standart Sapma) (μ)
	*$p<0,05$
Grup 1	41,0 $\pm$ 6,2
Grup 2	158,4 $\pm$ 19,0
Grup 3	173,7 $\pm$ 19,6
Grup 4	201,1 $\pm$ 40,2

Tablo 9. Tüm Gruplardaki Ortalama Damar Lümen Çap Uzunluklarının Posthoc Karşılaştırması-Dunnnett Düzeltmesi

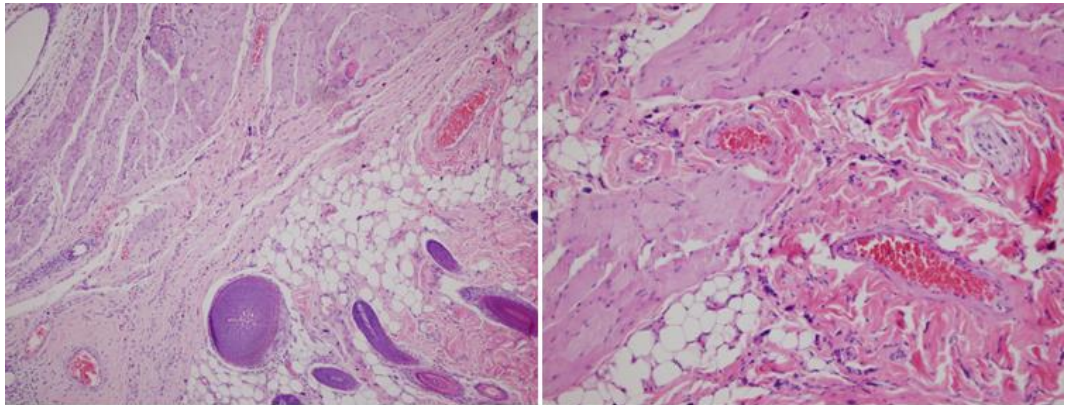
Grup Karşılaştırmaları	Ortalama Fark	Standart Hata	p Değeri
1. Grup	2. Grup	-117,41	7,07
	3. Grup	-132,73	7,3
	4. Grup	-160,07	14,4
2. Grup	1. Grup	117,41	7,07
	3. Grup	-15,32	9,67
	4. Grup	-42,66	15,73
3. Grup	1. Grup	132,73	7,3
	2. Grup	15,32	9,67
	4. Grup	-27,34	15,83
4. Grup	1. Grup	160,07	14,4
	2. Grup	42,66	15,73
	3. Grup	27,34	15,83



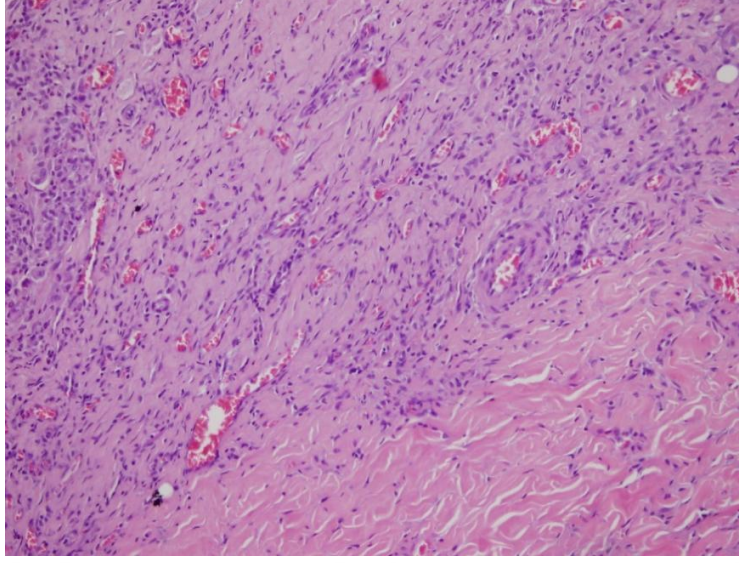
Resim 14. Grup 1'den Şiddetli Epidermal Hasar (x100) ve Dermal Fibrozisin (x200) Olduğu Alanlar



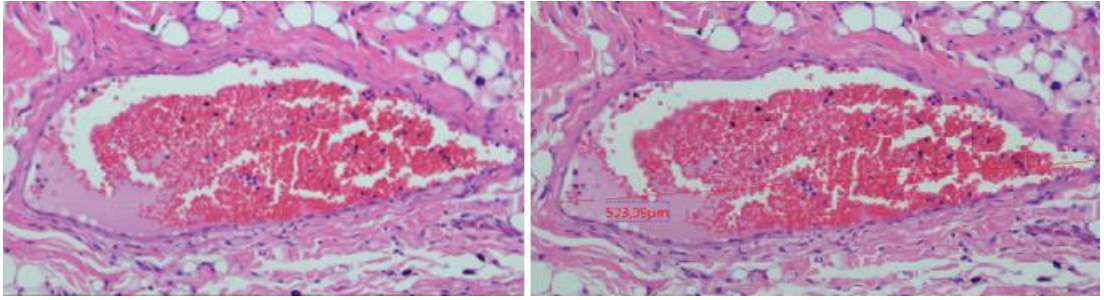
Resim 15. Grup 1'den Şiddetli İnflamasyonun Olduğu Bir Alan (x100)



Resim 16. Grup 1'den Konjesyone Damarların Görüldüğü Alanlar (x100) ve (x200)



Resim 17. Grup 4'ten Yaygın vasküler Yapıların Görüldüğü bir alan (x200)



Resim 18. Grup 3'ten Dilate Bir Damarın Görüldüğü Bir Alan (x200) ve Aynı Damarın Lümen Çapının ToupView 3.7 Programında Ölçülmesi

5. TARTIŞMA

Rekonstrüktif cerrahide doku defeklerinin flepler ile onarımı önemli bir yer tutmaktadır. Travma, yanık ya da onkolojik cerrahiler sonrası oluşan defektlerin ya da konjenital anomalilerin rekonstrüksiyonunda sıklıkla tercih edilen cerrahi prosedürlerdir; ancak fleple rekonstrüksiyonun sonucunda gelişebilecek parsiyel ya da total flep nekrozu, cerrahi sonucunu ve başarısını olumsuz etkilemektedir. Flep nekrozu, arteriyel ve/veya venöz yetmezliğe bağlı olarak meydana gelmektedir. Flep sağkalımını etkileyen pek çok intrinsik ve ekstrinsik faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında, flep bileşimi, flebin vasküler desteği, flebin planlaması, flep bölgesinde daha önceye ait skar varlığı, flep ve pedikülün diseksiyonu sırasındaki cerrahi teknik, flep üzerine ya da pedikül üzerine eksternal bası varlığı, donör alan özellikleri , hastaya ait sistemik hastalıkların varlığı (diyabet, hipertansiyon, vasküler hastalık, sigara kullanımı vs), hastanın ilaç kullanımı ve oksijenizasyon durumu sayılabilmektedir (11,15,194–197).

Cerrahi delay, flebin vasküler desteğinin bir kısmının flep transferi öncesinde cerrahi olarak kesintiye uğratılarak flep kan dolaşımının artırılmasının amaçlandığı bir cerrahi tekniktir (23). Geçmişte, birden fazla vasküler bölgeye sahip perforatör fleplerde nekroz sıklıkla bitişik anjiyozomlar arasındaki choke anastomoz bölgelerinde meydana gelmekte ve bu durum distal flep nekrozuyla sonuçlanmaktaydı (198). Nekroz açısından risk altındaki fleplerin vaskülaritesini arttırmak için sıklıkla tercih edilen cerrahi delay uygulamaları neredeyse yetmiş yıldır uygulanmaktadır ve daha önceki çalışmalar hem choke damar dilatasyonunun hem de neovaskülarizasyonun, delay uygulanan fleplerdeki vaskülaritede meydana gelen temel değişiklikler olduğunu göstermiştir(25,199). Ayrıca, deneysel çalışmalar endojen vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) de cerrahi delay fenomeninde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (200,201). Bununla birlikte, VEGF' nin delay uygulanan fleplerdeki choke damar dilatasyonu ve neovaskülarizasyon üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Holzbach ve ark. yaptıkları çalışmada cerrahi delay uygulamasıyla ortaya çıkan VEGF' nin anjiyogenezi (yeni kan damarı oluşumunu) stimüle edebileceğini bildirmişlerdir (202). Ashrafpour ve ark. ise yaptıkları çalışmada, VEGF' nin domuz kalça derisi fleplerinde

vazodilatatör bir etkiye sahip olduğunu yayınlamışlardır (203). Dhar ve Taylor ise çalışmalarında, cerrahi delay uygulamasını takiben choke anastomoz damarlarındaki vazodilatasyon etkisinin endojen VEGF' nin etkisiyle değil, kan akışının fiziksel etkisi aracılığıyla olduğunu belirtmişlerdir (25). Çalışmamızda ise sadece cerrahi delay yapılan Grup 2 ile Quercetin+cerrahi delay uygulaması yapılan Grup 4' ün her ikisinde de kontrol grubuna göre anlamlı miktarda damar lümen çapında artış görülmüştür. Cerrahi delay uygulamasının vasküler yapılar üzerindeki vazodilatasyon etkisi literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda damar sayısı açısından yapılan değerlendirmelerde ise sadece cerrahi delay yapılan Grup 2 ile Quercetin+cerrahi delay uygulaması yapılan Grup 4' ün her ikisinde de kontrol grubuna göre damar sayısında artış görülmüştür ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun da denek sayısının az olmasıyla ve artmış inflamasyona sekonder genel olarak vaskülarizasyon artışı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

En iyi bilinen cerrahi delay prosedürlerinden birisi 1991 yılında Dorian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtilen, Transvers rektus abdominis kas (TRAM) flepinde, dominant süperior epigastrik vasküler pedikülün flep elevasyonundan 2 hafta önce ligasyonu ile yapılan delay işlemidir (204). Random paternli bir flepte ise cilt kesisi ile yüzeysel dermal pleksusa kan akışının engellenmesi veya perforatör damarların ligasyonu ile derin dermal pleksusa kan akışının engellenmesiyle cerrahi delay işlemi yapılabilir (23). Cerrahi delay uygulaması için pek çok farklı insizyon modeli yayınlanmıştır. Altinel ve ark. daha önce yaptıkları çalışmada süperior kesi ile birlikte perforatör geciktirilmesinin üç taraflı kesi kadar etkili olduğunu göstermişlerdir (205). Gersch ve ark. ise yaptıkları çalışmalarında undermining ile birlikte yapılan iki taraflı kesi ile üç taraflı kesinin her ikisinin de delay uygulamasını sağlamada etkili olduğunu bildirmişlerdir (206). Bu sonuçlar undermining yapılmadan da yeterli bir delay uygulaması yapılabileceğini ve yeterli bir etkinlik sağlanabileceğini göstermektedir. Literatürde pediküllü fleplerde cerrahi delay insizyonları için genellikle flebin 3 kenarının undermining yapılmadan insize edilmesi ya da flebin iki yan kenarının insize edilip undermining yapılması yoluyla uygulanan cerrahi teknikler tercih edilmektedir (206). Çalışmamızda bu nedenle cerrahi delay insizyonu olarak undermining yapılmaksızın 3 kenar insizyonu seçilmiştir; ancak etkili

bir cerrahi delay uygulaması için ideal insizyon modeli konusunda hala bir konsensus bulunmamaktadır.

Cerrahi delay süresi hala tartışmalı bir konu olmakla birlikte literatürde cerrahi delayın 5 gün, 7 gün, 8-10 gün, 14 gün veya 21 gün yapılabileceği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (26,202,207–212). Çeşitli cerrahi delay yapılan hayvan modelleri ve delay prosedürleri, maksimum delay etkisine ulaşmadaki bekleme süresini önemli ölçüde etkileyebileceğinden, optimal delay süresinin nasıl belirleneceği klinik uygulamalarda hala kesinlik kazanamamıştır (26,202,207–212). Ayrıca Holzbach ve ark. ile Myers ve Cherry yaptıkları çalışmalarda cerrahi delay uygulanan pediküllü fleplerin sağkalım oranlarının gereğinden fazla uzatılmış delay süresi ile orantılı olmadığını göstermişlerdir(202,209) . Morris ve Taylor yaptıkları çalışmada, cerrahi delay sonrası vaskülarizasyonda 48-72 saat arasında dramatik bir artış olduğu, vaskülarizasyon artışının 7. güne kadar devam ettiği ve 7. Günden sonra plato çizdiğini göstermişlerdir (26). Çalışmamızda bu nedenle cerrahi delay süresi olarak 7 gün seçilmiştir; ancak literatürde henüz delay süresi için bir standardizasyon bulunmamaktadır.

Quercetin antiinflamatuvar etkisi açısından literatürde pek çok modelde çalışılmıştır. 1999 yılında Manjeet ve Ghosh tarafından hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, Quercetin'in makrofaj üzerindeki LPS reseptörünü bloke etmesi ve makrofaj aktivasyonunu engellemesi, TNF- α üretimini hem transkripsiyonel hem de translasyon düzeyde ciddi şekilde baskılaması sonucu antiinflamatuvar etki gösterdiği yayınlanmıştır (213). 2019 yılında Yang ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Quercetin' in Tip 2 Diyabetes Mellitus' a bağlı ortaya çıkan Nanalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında antiinflamatuvar etkisiyle hastalığın seyrinde olumlu etki gösterdiği ve potansiyel olarak tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir (214). 2019 yılında Altinel ve arkadaşlarının ratlarda random paternli deri flep modelinde uyguladıkları soğan ekstraktının flep sağkalımı üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada Quercetin' in antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri aracılığıyla flep sağkalımı üzerinde olumlu etkisi olabileceği bildirilmiştir (215). Riemschneider ve arkadaşları tarafından 2021 yılında farelerde oluşturulan kolit modelinde Quercetin' in antiinflamatuvar etkinliği gösterilmiştir (216). Antiinflamatuvar etkisini de sıkı bağlantı proteinlerinin indüksiyonu yoluyla epitelyal bütünlüğünü yeniden sağlayarak,

ve nötrofil ile makrofaj aktivitesini azaltarak, Th17/Treg dengesini Treg lehine çevirerek ve doğuŖtan ve edinilmiŖ bağıŖıklık sisteminin homeostazisini yeniden sağılayarak oluŖturmakta olduğu gösterilmiŖtir (216). 2022 yılında etin ve arkadaşlarının ratlardaki yanık modeli üzerinde yaptıkları alıŖmada yara bölgesine Quercetin uygulamasının antiinflamatuvar etkisi aracılığıyla yara iyileŖmesi üzerinde olumlu etkiler gösterdiğı bildirilmiŖtir (217). alıŖmamızda ise sadece Quercetin uygulanan Grup 3 ile Quercetin+cerrahi delay uygulaması yapılan Grup 4' ün her ikisinde de Quercetin uygulanmayan Grup 1 ve Grup 2' ye göre anlamlı miktarda inflamasyon skorunda azalma görülmüŖtür. alıŖmamızda Quercetin uygulamasının antiinflamatuvar etkisi literatür ile uyumlu bulunmuŖtur.

Quercetin'in vazokonstriktör tonusu inhibe ettiğini gösteren ok sayıda alıŖma olmasına rağımen, kesin etki mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır. 1993 yılında Fitzpatrick ve arkadaşlarının sıanlardan izole edilmiŖ torasik aortta yaptıkları alıŖmada Quercetin' in nitrik oksit ieren endotel bağımlı gevŖemeye neden olduğu rapor edilmiŖtir (179). Daha sonrasında Ajay ve arkadaşları tarafından, Chen ve Pace-Asciak tarafından ve Chan ve arkadaşları tarafından izole rat aortasıyla yapılan diğerk alıŖmalarda da Quercetin' in endotel ve NO bağımlı vazodilatasyon yaptığını destekleyici sonuçlar yayınlanmıŖtır (184,218,219). Ancak 1993 yılında Duarte ve arkadaşları tarafından yine aynı Ŗekilde sıanlardan izole edilmiŖ torasik aortta yapılan alıŖmada Quercetin' in endotelden bağımsız bir Ŗekilde vazokonstriktör tonusu inhibe edici etkisi raporlanmıŖtır (178). Daha sonrasında Perez Vizcaino ve arkadaşları tarafından izole rat aortu ve iliak arterleri üzerinde yapılan baŖka bir alıŖmayla bu sonuçlar desteklenmiŖtir (182). Fusi ve ark. tarafından yapılan baŖka bir alıŖmada ise Quercetin' in vazodilatasyon etkisinin bu mekanizmaların bir kombinasyonu aracılığıyla gerekleŖtiğı ve izole edilmiŖ aortta Quercetin' in literatürde yayınlanmış her iki etkiyi de gösterdiğı rapor edilmiŖtir (220). 1996 yılında Chen ve arkadaşları tarafından yapılan baŖka bir alıŖmada Quercetin'in, sırasıyla nitrik oksit aracılı ve nitrik oksit aracılı olmayan mekanizmalarla vasküler yapılar üzerinde hem dolaylı hem de doğrudan vazodilatör etkilere sahip olduğu bildirilmiŖtir (218). Literatürdeki alıŖmalarda Quercetin' in vazodilatasyon etkisinin hangi mekanizmalarla ve aracı proteinlerle gerekleŖtirdiğine dair de pek ok farklı rapor bulunmaktadır. Duarte ve arkadaşları bu etkinin protein kinaz C'nin inhibisyonu aracılığıyla, Chan ve arkadaşları

hücre dışı kalsiyum akışının inhibisyonu aracılığıyla ve Ko ve arkadaşları ise fosfodiesteraz inhibisyonu aracılığıyla gerçekleştirdiğini öne sürmüşlerdir (178,219,221). Literatürde Quercetin' in vazodilatör etkisi ile flep sağkalımı ve flep distal nekroz yüzdesi üzerindeki etkisi ve bu etkinin bu amaçla yıllardır güvenle kullanılan bir yöntem olan cerrahi delay ile karşılaştırılmasıyla alakalı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise sadece Quercetin uygulanan Grup 3 ile Quercetin+cerrahi delay uygulaması yapılan Grup 4' ün her ikisinde de kontrol grubuna göre anlamlı miktarda damar lümen çapında artış görülmüştür. Quercetin uygulamasının vasküler yapılar üzerindeki vazodilatasyon etkisi literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda ratlarda DCIA bazlı dorsal ada flebi sağkalımı ve distal flep nekrozu üzerinde Quercetin ve cerrahi delay uygulamalarının etkileri kontrol grubuyla ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda flep elevasyonundan sonraki 1. Haftada flep distal nekroz yüzdeleri hesaplanmıştır. Distal flep nekrozu açısından hesaplamalar sonucunda sadece cerrahi delay yapılan Grup 2' nin sonuçları, kontrol grubu yani Grup 1'in sonuçlarından istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha üstünken; Quercetin verilen Grup 3 ve Grup 4' ün sonuçları ise Grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha üstün bulunmuştur. Sadece Quercetin verilen Grup 3 ile Quercetin ile birlikte cerrahi delay de yapılan Grup 4' ün sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Histopatolojik olarak inflamasyon skoru, dermal fibrozis skoru, epidermal hasar skoru, damar sayısı, konjesyone damar sayısı ve vazodilatasyon karşılaştırması açısından damar lümen çapları tüm flep örneklerinde değerlendirilmiştir. İnflamasyon, dermal fibrozis ve epidermal hasar skoru değerlendirilmeleri sonucunda, Quercetin uygulanan Grup 3 ve Grup 4 sonuçları Quercetin uygulanmayan Grup 1 ve Grup 2 'nin sonuçlarından istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha üstün bulunmuştur. Damar sayısı değerlendirmeleri sonucunda Grup 2, 3 ve 4' ün damar sayısının Grup 1' den fazla olduğu ancak Grup 1,2,3 ve 4' ün sonuçları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Konjesyone damar sayısı değerlendirmeleri sonucunda Grup 1,2,3 ve 4' ün sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vazodilatasyon açısından damar lümen çaplarının değerlendirilmesi sonucunda, Quercetin verilen ve cerrahi delay yapılan tüm grupların yani Grup 2,3 ve 4' ün sonuçlarının kontrol grubundan

yani Grup 1’den istatiksels olarak anlamlı miktarda üstün olduğu bulunmuştur; ancak sadece cerrahi delay yapılan Grup 2, sadece quercetin verilen Grup 3 ve Quercetin+cerrahi delay uygulanan Grup 4’ ün vazodilatasyon sonuçları arasında istatiksels olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada Quercetin uygulamasının etkin bir vazodilatasyon sağladığı, antiinflamatuvar etki gösterdiği ve flep distal nekroz yüzdesinde anlamlı bir azalma sağladığı ve bu sonuçlarla da yıllardır bu amaçla güvenle uygulanan cerrahi delay uygulaması kadar etkili olduğu gösterilmiştir.



6. SONUÇ

Sonuç olarak bu deneysel çalışmada, Quercetin' in vazodilatasyon etkisi aracılığıyla flep sağkalımı üzerindeki olumlu etkilerini araştırdık. Quercetin daha önce pek çok flep çalışmasında iskemi-reperfüzyon modeli üzerinde çalışılmış ve antioksidan etkisi aracılığıyla flep sağkalımı üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir; ancak vazodilatasyon etkisi ile flep sağkalımı arasındaki ilişki açısından incelenmemiştir. Çalışmamızda Quercetin' in vazodilatasyon etkisi ve antiinflamatuvar etkisi literatürle uyumlu bulunmuştur. Vazodilatasyon etkisi aracılığıyla da flep sağkalımı üzerinde olumlu etkisi olduğu, nekroz yüzdesini azaltıcı, dolayısıyla da epidermal hasar ve dermal fibrozisi de azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Uzun yıllardır distal flep nekrozunu azaltıcı etkisi nedeniyle cerrahi delay uygulaması bu amaçla kullanılmaktadır. Çalışmamızda sadece cerrahi delay yapılan ve sadece Quercetin verilen gruplar arasındaki distal flep nekroz yüzdeleri de incelenmiş ve Quercetin uygulaması yapılan fleplerdeki distal flep nekroz yüzdesi, cerrahi delay uygulanan fleplerden de daha düşük olarak bulunmuştur. Aynı şekilde cerrahi delay uygulamasının flep damarlarındaki vazodilatasyon etkisi de bilinmektedir. Bu çalışmada cerrahi delay uygulaması ile Quercetin uygulamasının flep damarlarındaki vazodilatasyon etkisi de karşılaştırılmış olup, her iki grupta da kontrol grubuna göre vazodilatasyon olduğu; ancak bu iki grubun arasındaki farkın anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Damar sayısı açısından ise cerrahi delay uygulaması yapılan ve Quercetin verilen gruplarda damar sayısının kontrol grubuna göre artmış olduğu; ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Anlamlı fark bulunmayan parametreler olan damar sayısı ve konjesyone damar sayısının artan inflamasyona sekonder olarak vaskülerizasyonun artmasına bağlı olarak ve denek sayısının az olmasına bağlı olarak anlamlı çıkmamış olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu parametreler arasındaki farkın ortaya koyulabilmesi için daha geniş çalışma gruplarıyla bu çalışmanın daha kapsamlı hale getirilebileceği düşünülmektedir.

Quercetin'in flep sağkalımını artırıcı, nekroz oranını azaltıcı amaçla klinik kullanımı için ise daha geniş karşılaştırma gruplarının olduğu daha uzun süreli deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın sonucunda;

1. Rat dorsum derisinde DCIA bazlı olarak eleve edilen ada flebinin sağkalımı üzerinde Quercetin uygulamasının, uzun yıllar boyunca güvenle uygulanan Cerrahi delay prosedürü gibi olumlu etkisi olduğu ve nekroz oranını cerrahi delay uygulamasından daha fazla miktarda azalttığı ve bu azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.
2. Quercetin uygulamasının dokudaki inflamasyonu azalttığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.
3. Quercetin uygulamasının fleplerdeki nekroz yüzdesini azaltıcı etkisinin fleplerdeki epidermal hasar ve dermal fibrozisteki azalmayla uyumlu olduğu ve bu parametrelerdeki azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.
4. Quercetin uygulanan fleplerde damar lümen çaplarının Cerrahi delay uygulanan gruptakine benzer şekilde artmış olduğu ve her iki gruptaki vazodilatasyon etkisinin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu; ancak bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Chung KC, Thorne CH, Mehrara BJ, Gosain AK and Guntner GC, “*Grabb and Smith’s Plastic Surgery*,” *Seventh Edition*, pp 1-55. 2014.
2. Chung KC, Grabb WC, Smith JW and James W, “*Grabb and Smith’s Plastic Surgery*,” Eighth edition, pp 25-35. 2019.
3. Lese I, Biedermann R, Constantinescu M, Grobbelaar AO, and Olariu R, “Predicting risk factors that lead to free flap failure and vascular compromise: A single unit experience with 565 free tissue transfers,” *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.*, vol. 74, no. 3, pp. 512–522, 2021, doi: 10.1016/j.bjps.2020.08.126.
4. Novakovic D, Patel RS, Goldstein DP, and Gullane PJ, “Salvage of failed free flaps used in head and neck reconstruction,” *Head Neck Oncol.*, vol. 1, p. 33, 2009, doi: 10.1186/1758-3284-1-33.
5. Tan BK, Por YC and Chen HC, “Complications of head and neck reconstruction and their treatment,” *Semin. Plast. Surg.*, vol. 24, no. 03, pp. 288–298, 2010, doi: 10.1055/s-0030-1263070.
6. Finseth F and Cutting C, “An experimental neurovascular island skin flap for the study of the delay phenomenon,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 61, no. 3, pp. 412–420, Mar. 1978, doi: 10.1097/00006534-197803000-00016.
7. Odland RM, Kim P, Nadler D, and Poole DV, “Nonsurgical delay of skin flaps: Effect of a suture delay technique on blood flow and survival,” *Laryngoscope*, vol. 105, no. 5, pp. 523–528, May 1995, doi: 10.1288/00005537-199505000-00015.
8. Isik D, Kiroglu F, Isik Y, Goktas U, and Atik B, “Clinical Outcomes of Suture Delay in Forehead Flap,” *J. Craniofac. Surg.*, vol. 23, no. 1, pp. 75–77, Jan. 2012, doi: 10.1097/SCS.0b013e318240ca2a.
9. Macionis V, “Clamp Delay: An Effective New Method of Nonsurgical Delay,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 106, no. 6, pp. 1321–1325, Nov. 2000, doi: 10.1097/00006534-200011000-00014.
10. Pang CY, Forrest CR, and Morris SF, “Pharmacological Augmentation of Skin Flap Viability: A Hypothesis to Mimic the Surgical Delay Phenomenon or a Wishful Thought,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 22, no. 4, pp. 293–306, Apr. 1989, doi: 10.1097/00000637-198904000-00003.
11. Huemer GM, Froschauer SM, Pachinger T, Kwasny O and Schoffl H, “A comparison of pretreatment with a topical combination of nonivamide and

- nicoboxil and surgical delay in a random pattern skin flap model,” *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.*, vol. 62, no. 7, pp. 914–919, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.bjps.2007.11.054.
12. Karacaoglu E, Yuksel F, Turan SO, and Zienowicz RJ, “Chemical Delay: An Alternative to Surgical Delay Experimental Study,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 49, no. 1, pp. 73–80, Jul. 2002, doi: 10.1097/00000637-200207000-00012.
 13. Liston SL, “Nonbacterial inflammation as a means of enhancing skin flap survival,” *Laryngoscope*, vol. 94, no. 8, pp. 1075–1085, Aug. 1984, doi: 10.1288/00005537-198408000-00016.
 14. Koenig WJ, Lohner RA, Perdrizet GA, Lohner ME, Schweitzer RT, and Lewis VL, “Improving Acute Skin-Flap Survival Through Stress Conditioning Using Heat Shock and Recovery,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 90, no. 4, pp. 659–664, Oct. 1992, doi: 10.1097/00006534-199210000-00016.
 15. Jiang P and Luo L, “The effect of far infrared rays on the survival of randomized skin flap in the rat: an experimental study,” *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, vol. 11, no. 2, pp. 69–71, Mar. 1997, PMID: 9867958.
 16. Odland RM, Poole DV, Rice RD, and Koobs DH, “Use of the Tunable Dye Laser to Delay McFarlane Skin Flaps,” *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 121, no. 10, pp. 1158–1161, Oct. 1995, doi: 10.1001/archotol.1995.01890100066011.
 17. Odland RM and Rice RD, “Comparison of tunable dye and ktp lasers in nonsurgical delay of cutaneous flaps,” *Otolaryngol. Neck Surg.*, vol. 113, no. 1, pp. 92–98, Jul. 1995, doi: 10.1016/S0194-59989570150-8.
 18. Cohen M, Kattan A, Gat A, Almogi N, Katzir A, Villan A, Gur E and Shafir R, “Comparison of flash lamp pulsed-dye laser (585 nm) and conventional surgery in the delay of random dorsal rat flaps,” *Lasers Surg. Med.*, vol. 25, no. 2, pp. 178–186, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1096-9101(1999)25:2<178::AID-LSM12>3.0.CO;2-K.
 19. Aslan G, Karaçal N, Görgü M, and Erdoğan B, “Nonsurgical Delay of Cutaneous Flaps Using the Flashlamp Pumped Pulsed Dye Laser,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 44, no. 3, pp. 277–281, Mar. 2000, doi: 10.1097/00000637-200044030-00005.
 20. Erçöçen AR, Kono T, Kikuchi Y, Kitazawa Y, and Nozaki M, “Efficacy of the Flashlamp-Pumped Pulsed-Dye Laser in Nonsurgical Delay of Skin Flaps,” *Dermatologic Surg.*, vol. 29, no. 7, pp. 692–699, Jul. 2003, doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29189.x.

21. Acikel C, Kenkel JM, Ozturk S, Nojima K, Hoopman JE, Gokaslan ST and Brown SA, "Nonsurgical Delay of Dorsal Rat Cutaneous Flap Using a Long-Pulsed 1064-nm Nd:YAG Laser with a Contact Cooling Device," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 116, no. 5, pp. 1411–1420, Oct. 2005, doi: 10.1097/01.prs.0000182371.16201.86.
22. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, and McGuirt W, "Vacuum-Assisted Closure: A New Method for Wound Control and Treatment," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 38, no. 6, pp. 553–562, Jun. 1997, doi: 10.1097/00000637-199706000-00001.
23. Altinel D, Serin M, Erdem H, Biltekin B, Huseyinbas O, Toplu G and Kurt Yazar S, "Comparison of incisional delay patterns on a rat random flap model," *J. Plast. Surg. Hand Surg.*, vol. 53, no. 4, pp. 247–253, Jul. 2019, doi: 10.1080/2000656X.2019.1588740.
24. Hamilton K, Wolfswinkel EM, Weathers WM, Xue AS, Hatef DA, Izaddoost S and Hollier LH Jr., "The Delay Phenomenon: A Compilation of Knowledge across Specialties," *Craniomaxillofac. Trauma Reconstr.*, vol. 7, no. 2, pp. 112–118, 2014, doi: 10.1055/s-0034-1371355.
25. Dhar SC and Taylor GI, "The Delay Phenomenon: The Story Unfolds," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 104, no. 7, pp. 2079–2091, Dec. 1999, doi: 10.1097/00006534-199912000-00021.
26. Morris SF and Taylor GI, "The time sequence of the delay phenomenon: When is a surgical delay effective? an experimental study," *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 95, no. 3, pp. 526–533, 1995. doi: 10.1097/00006534-199503000-00014.
27. Anand David AV, Arulmoli R, and Parasuraman S, "Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid," *Pharmacogn. Rev.*, vol. 10, no. 20, pp. 84–89, 2016, doi: 10.4103/0973-7847.194044.
28. Batiha GE, Beshbishy AM, Ikram M, Mulla ZS, El-Hack MEA, Taha AE, Algammal AM and Elewa YHA, "The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin," *Foods*, vol. 9, no. 3, 2020, doi: 10.3390/foods9030374.
29. Wu L, Zhang Q, Dai W, Li S, Feng J, Li J, Liu T, Xu S, Wang W, Lu X, Yu Q, Chen K, Xia Y, Lu J, Zhou Y, Fan X and Guo C, "Quercetin Pretreatment Attenuates Hepatic Ischemia Reperfusion-Induced Apoptosis and Autophagy by Inhibiting ERK/NF- κ B Pathway," *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2017, pp. 1–15, 2017, doi: 10.1155/2017/9724217.
30. Wang Y, Quan F, Cao Q, Lin Y, Yue C, Bi R, Cui X, Yang H, Yang Y, Birnbaumer L, Li X and Gao X, "Quercetin alleviates acute kidney injury by

inhibiting ferroptosis,” *J. Adv. Res.*, vol. 28, pp. 231–243, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.jare.2020.07.007.

31. Guo L, Huang Z, Huang L, Liang J, Wang P, Zhao L and Shi Y, “Surface-modified engineered exosomes attenuated cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting the delivery of quercetin towards impaired neurons,” *J. Nanobiotechnology*, vol. 19, no. 1, p. 141, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12951-021-00879-4.
32. Ekinici Akdemir FN, Gülçin İ, Karagöz B, and Soslu R, “Quercetin protects rat skeletal muscle from ischemia reperfusion injury,” *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 31, no. sup2, pp. 162–166, Nov. 2016, doi: 10.1080/14756366.2016.1193735.
33. Zhang YM, Zhang ZY, and Wang RX, “Protective Mechanisms of Quercetin Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury,” *Front. Physiol.*, vol. 11, Jul. 2020, doi: 10.3389/fphys.2020.00956.
34. Pei B, Yang M, Qi X, Shen X, Chen X, and Zhang F, “Quercetin ameliorates ischemia/reperfusion-induced cognitive deficits by inhibiting ASK1/JNK3/caspase-3 by enhancing the Akt signaling pathway,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 478, no. 1, pp. 199–205, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.068.
35. Ferreira-Silva M, Faria-Silva C, Carvalheiro MC, Simões S, Marinho HS, Marcelino P, Campos MC, Metselaar JM, Fernandes E, Baptista PV, Fernandes AR and Corvo ML, “Quercetin Liposomal Nanoformulation for Ischemia and Reperfusion Injury Treatment,” *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 1, p. 104, Jan. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14010104.
36. Pearl RM and Johnson D, “The Vascular Supply to the Skin,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 11, no. 3, pp. 196–205, Sep. 1983, doi: 10.1097/00000637-198309000-00004.
37. Mathes SJ and Nahai F, “The reconstructive triangle: a paradigm for surgical decision making. In: Reconstructive surgery: principles, anatomy and technique. New York: Churchill Livingstone,” pp. 9–36, 1997.
38. Daniel RK and Kerrigan CL, “Skin Flaps: An Anatomical and Hemodynamic Approach,” *Clin. Plast. Surg.*, vol. 6, no. 2, pp. 181–200, Apr. 1979, doi: 10.1016/S0094-1298(20)32064-2.
39. Milton SH, “Pedicled skin-flaps: The fallacy of the length: Width ratio,” *Br. J. Surg.*, vol. 57, no. 7, pp. 502–508, Dec. 2005, doi: 10.1002/bjs.1800570705.

40. Orticochea M, "The musculo-cutaneous flap method: An immediate and heroic substitute for the method of delay," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 25, pp. 106–110, 1972, doi: 10.1016/S0007-1226(72)80029-8.
41. McGregor IA and Morgan G, "Axial and random pattern flaps," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 26, no. 3, pp. 202–213, Jul. 1973, doi: 10.1016/0007-1226(73)90003-9.
42. McCraw JB, Dibbell DG, and Carraway JH, "Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 60, no. 3, pp. 341–52, Sep. 1977, PMID: 142995.
43. Tansini I, "Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella," *Gazz Med Ital.*, vol. 57, no. 141, 1906, <https://www.scienceopen.com/document?vid=f7f92290-2c3b-451e-b501-dca7a59f083e>.
44. Owens N, "A Compound Neck Pedicle Designed For The Repair Of Massive Facial Defects," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 15, no. 5, pp. 369–389, May 1955, doi: 10.1097/00006534-195505000-00001.
45. Hueston JT and McConchte IH, "A Compound Pectoral Flap," *Aust. N. Z. J. Surg.*, vol. 38, no. 1, pp. 61–63, Aug. 1968, doi: 10.1111/j.1445-2197.1971.tb05169.x.
46. Pontén B, "The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 34, no. 2, pp. 215–220, Apr. 1981, doi: 10.1016/S0007-1226(81)80097-5.
47. Esser JF and Schwerer S, "Verschluss einer Brustwand perforation," *Berliner Klin. Wochenscher*, vol. 55, no. 1197, 1918.
48. Gillies H, "The tubed pedicle in plastic surgery," *Lancet*, vol. 196, no. 5058, p. 320, Aug. 1920, doi: 10.1016/S0140-6736(01)18742-8.
49. Manchot C, "*The cutaneous arteries of the human body*," New York: Spriner-Verlag, pp. 90-114, 1983.
50. Nakajima H, Fujino T, and Adachi S, "A New Concept of Vascular Supply to the Skin and Classification of Skin Flaps According to Their Vascularization," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–19, Jan. 1986, doi: 10.1097/00000637-198601000-00001.
51. Batchelor JS and Moss AL, "The Relationship Between Fasciocutaneous Perforators and Their Fascial Branches," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 95, no. 4, pp. 629–633, Apr. 1995, doi: 10.1097/00006534-199504000-00001.

52. Nakajima H, Minabe T, and Imanishi N, "Three-Dimensional Analysis and Classification of Arteries in the Skin and Subcutaneous Adipofascial Tissue by Computer Graphics Imaging," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 102, no. 3, pp. 748–760, Sep. 1998, doi: 10.1097/00006534-199809030-00020.
53. Ger R, "The technique of muscle transposition in the operative treatment of traumatic and ulcerative lesions of the leg," *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care*, vol. 11, no. 6, pp. 502–510, Jun. 1971, doi: 10.1097/00005373-197106000-00007.
54. Taylor GI, Miller GD, and Ham FJ, "The Free Vascularized Bone Graft," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 55, no. 5, pp. 533–544, May 1975, doi: 10.1097/00006534-197505000-00002.
55. Taylor GI, "Free vascularized nerve transfer in the upper extremity," *Hand Clin.*, vol. 15, no. 4, pp. 673–95, ix–x, Nov. 1999, PMID: 10563270.
56. Robinson DW and MacLeod A, "Microvascular free jejunum transfer," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 35, no. 3, pp. 258–267, Jul. 1982, doi: 10.1016/S0007-1226(82)90111-4.
57. Koshima I and Soeda S, "Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 42, no. 6, pp. 645–648, Nov. 1989, doi: 10.1016/0007-1226(89)90075-1.
58. Geddes CR, Morris SF, and Neligan PC, "Perforator Flaps: Evolution, Classification, and Applications," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 50, no. 1, pp. 90–99, Jan. 2003, doi: 10.1097/00000637-200301000-00016.
59. Blondeel PN, Hallock GG, Morris SF and Neligan PC, "*Perforator Flaps : Anatomy, Technique, & Clinical Applications*," St Louis: Quality Medical Publishing, pp. 53-163, 2006.
60. Daniel RK and Kerrigan CL, "Principles and physiology of skin flap surgery. In: McCarthy JG, editor. Plastic Surgery. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders," pp. 275–328, 1990.
61. Taylor GI and Palmer JH, "The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 40, no. 2, pp. 113–41. Mar 1987, doi: 10.1016/0007-1226(87)90185-8.
62. Taylor GI, Caddy CM, Watterson PA and Crock JG, "The venous territories (venosomes) of the human body: experimental study and clinical implications," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 86, no. 2, pp. 185–213, Aug 1990. doi: 10.1097/00006534-199008000-00001.

63. Saint-Cyr M, Wong C, Schaverien M, Mojallal A, and Rohrich RJ, "The perforasome theory: Vascular anatomy and clinical implications," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 124, no. 5, pp. 1529–1544, 2009, doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b98a6c.
64. Blondeel PN, Van Landuyt K, Hamdi M, and Monstrey SJ, "Perforator flap terminology: Update 2002," *Clin. Plast. Surg.*, vol. 30, no. 3, pp. 343–346, 2003, doi: 10.1016/S0094-1298(03)00035-X.
65. Masquelet AC, Romana MC, and Wolf G, "Skin Island Flaps Supplied by the Vascular Axis of the Sensitive Superficial Nerves," *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 89, no. 6, pp. 1115–1121, 1992. doi: 10.1097/00006534-199206000-00018.
66. Nakajima H, Imanishi N, Fukuzumi S, Minabe T, Aiso S, and Fujino T, "Accompanying arteries of the cutaneous veins and cutaneous nerves in the extremities: Anatomical study and a concept of the venoadipofascial and/or neuroadipofascial pedicled fasciocutaneous flap," *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 102, no. 3, pp. 779–791, 1998. doi: 10.1097/00006534-199809010-00024.
67. Thatte MR and Thatte RL, "Venous Flaps," *Plast Reconstr Surg.*, vol. 91, no. 4, pp. 747–51, Apr 1993. doi: 10.1097/00006534-199304000-00033.
68. Inoue G and Suzuki K, "Arterialized venous flap for treating multiple skin defects of the hand," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 91, no. 2, pp. 299–302; discussion 303–6, Feb 1993. PMID: 8430145.
69. De Lorenzi F, van der Hulst RR, den Dunnen WF, Vranckx JJ, Vandenhof B, Francois C and Boeckx WD, "Arterialized Venous Free Flaps for Soft-Tissue Reconstruction of Digits: A 40-Case Series," *J. Reconstr. Microsurg.*, vol. 18, no. 7, pp. 569–574, 2002, doi: 10.1055/s-2002-35093.
70. Mathes SJ and Nahai F, "Clinical Applications for Muscle and Musculocutaneous Flaps," *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 65, no. 3, p. 430, 1983, doi: 10.2106/00004623-198365030-00035.
71. Wei FC and Mardini S, "Flaps and Reconstructive Surgery - 2nd Edition." pp e1-e8. Accessed: Nov. 26, 2023. <https://www.us.elsevierhealth.com/flaps-and-reconstructive-surgery-9780323243223.html>
72. Gosain A, Chang N, Mathes S, Hunt TK, and Vasconez L, "A study of the relationship between blood flow and bacterial inoculation in musculocutaneous and fasciocutaneous flaps," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 86, no. 6, pp. 1152–62; discussion 1163, Dec 1990, PMID: 2243859.

73. Calderon W, Chang N and Mathes SJ, "Comparison of the effect of bacterial inoculation in musculocutaneous and fasciocutaneous flaps," *Plast Reconstr Surg*, vol. 77, no. 5, pp. 785–94, May 1986. doi: 10.1097/00006534-198605000-00016.
74. Mathes SJ and Nahai F, "Classification of the Vascular Anatomy of Muscles," *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 67, no. 2. pp. 177–187, 1981. doi: 10.1097/00006534-198167020-00007.
75. Moradi P, Glass GE, Atherton DD, Eccles S, Coffey M, Majithia A, Speirs AJD, Clarke PM and Wood SH, "Reconstruction of Pharyngolaryngectomy Defects Using the Jejunal Free Flap: A 10-Year Experience from a Single Reconstructive Center," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 126, no. 6, pp. 1960–1966, Dec. 2010, doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f446a6.
76. Kolbenschlag J, Hörner C, Sogorski A, Goertz O, Ring A, Harati K, Lehnhardt M and Daigeler A, "Sternal Reconstruction with the Omental Flap—Acute and Late Complications, Predictors of Mortality, and Quality of Life," *J. Reconstr. Microsurg.*, vol. 34, no. 05, pp. 376–382, Jun. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1629918.
77. McLean DH and Buncke HJ, "Autotransplant of omentum to a large sclap defect, with microsurgical revascularization," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 49, no. 3, pp. 268–274, Mar. 1972, doi: 10.1097/00006534-197203000-00005.
78. van Alphen TC, Fechner MR, Smit JM, Slooter GD, and Broekhuysen CL, "The laparoscopically harvested omentum as a free flap for autologous breast reconstruction," *Microsurgery*, vol. 37, no. 6, pp. 539–545, Sep. 2017, doi: 10.1002/micr.30126.
79. Park JH, Park SO, and Chang H, "Facial reanimation using free partial latissimus dorsi muscle transfer: Single versus dual innervation method," *J. Cranio-Maxillofacial Surg.*, vol. 50, no. 10, pp. 778–784, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.jcms.2022.09.001.
80. Nicoson MC, Franco MJ, and Tung TH, "Donor nerve sources in free functional gracilis muscle transfer for elbow flexion in adult brachial plexus injury," *Microsurgery*, vol. 37, no. 5, pp. 377–382, Jul. 2017, doi: 10.1002/micr.30120.
81. Baccarani A, Starnoni M, Zaccaria G, Anesi A, Benanti E, Spaggiari A and De Santis G, "Obturator Nerve Split for Gracilis Free-flap Double Reinnervation in Facial Paralysis," *Plast. Reconstr. surgery. Glob. open*, vol. 7, no. 6, p. e2106, Jun. 2019, doi: 10.1097/GOX.0000000000002106.

82. Hallock GG, "Simplified nomenclature for compound flaps," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 105, no. 4, pp. 1465–1470, 2000, doi: 10.1097/00006534-200004040-00032.
83. Ziegler JP and Oyer SL, "Prelaminated paramedian forehead flap for subtotal nasal reconstruction using three-dimensional printing," *BMJ Case Rep.*, vol. 14, no. 1, p. e238146, Jan. 2021, doi: 10.1136/bcr-2020-238146.
84. Maruccia M, Elia R, Nacchiero E, and Giudice G, "Microsurgical reconstruction of the isolated columellar defect with a prelaminated radial forearm free flap. A case report and a review of the literature," *Microsurgery*, vol. 40, no. 2, pp. 241–246, Feb. 2020, doi: 10.1002/micr.30472.
85. Sinha M, Scott JR, and Watson SB, "Prelaminated free radial forearm flap for a total nasal reconstruction," *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.*, vol. 61, no. 8, pp. 953–957, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.bjps.2007.10.068.
86. Liu X, Li S, and Li Y, "Prefabricated Cervical Flap for Facial Reconstruction," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 121, no. 5, pp. 342e-344e, May 2008, doi: 10.1097/PRS.0b013e31816b12bf.
87. Wang W, Zhao M, Tang Y, Chen W, Yang Z, Ma N, Xu L, Feng J and Li Y, "Long-Term Follow-Up of Flap Prefabrication in Facial Reconstruction," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 79, no. 1, pp. 17–23, Jul. 2017, doi: 10.1097/SAP.0000000000000992.
88. Taylor GI, Corlett RJ, Caddy CM, and Zelt RG, "An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical applications.," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 89, no. 3, pp. 408–16; discussion 417-8, Mar 1992, PMID: 1741464.
89. Janis JE, "*Essentials of Plastic Surgery.*" Third Edition. pp 32-53. 2023.
90. Rohrich RJ and Zbar RI, "A simplified algorithm for the use of Z-plasty," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 103, no. 5, pp. 1513–7; quiz 1518, Apr 1999, PMID: 10190452.
91. Keser A, Sensöz O, and Mengi AS, "Double opposing semicircular flap: a modification of opposing Z-plasty for closing circular defects," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 102, no. 4, pp. 1001–7, Sep. 1998, doi: 10.1097/00006534-199809040-00011.
92. Borges AF, "W-Plasty," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 3, no. 2, pp. 153–159, Aug. 1979, doi: 10.1097/00000637-197908000-00012.
93. Hyakusoku H, Yamamoto T, and Fumiiri M, "The propeller flap method," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 44, no. 1, pp. 53–54, 1991, doi: 10.1016/0007-1226(91)90179-N.

94. Littler JW, "Neurovascular skin island transfer in reconstructive hand surgery," *Trans Second Intl Congr. Soc Plast Surg.*, pp. 175–9, 1960.
95. Zenn MR and Jones G, "Reconstructive Surgery: Anatomy, Technique, and Clinical Application." p 958, 2012.
96. Filatov VP, Labunka M, Gnudi MT, and Webster JP, "Plastic Procedure Using a Round Pedicle," *Surg. Clin. North Am.*, vol. 39, no. 2, pp. 277–287, Apr 1959, doi: 10.1016/S0039-6109(16)35731-0.
97. Carroll WR and Esclamado RM, "Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery," *Head Neck*, vol. 22, no. 7, pp. 700–713, Oct 2000, doi: 10.1002/1097-0347(200010)22:7<700::AID-HED10>3.0.CO;2-H.
98. McGrath MH, "How Topical Dressings Salvage 'Questionable' Flaps," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 67, no. 5, pp. 653–659, May 1981, doi: 10.1097/00006534-198105000-00015.
99. Awwad AM, White RJ, Webster MHC, and Vance JP, "The effect of temperature on blood flow in island and free skin flaps: an experimental study," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 36, no. 3, pp. 373–382, Jul. 1983, doi: 10.1016/S0007-1226(83)90064-4.
100. Sasaki A, Fukuda O, and Soeda S, "Attempts to increase the surviving length in skin flaps by a moist environment," *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 64, no. 4, pp. 526–531, 1979. doi: 10.1097/00006534-197910000-00014.
101. Rothkopf DM, Chu B, Bern S, and May JW, "The Effect of Dextran on Microvascular Thrombosis in an Experimental Rabbit Model," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 92, no. 3, pp. 511–515, Sep. 1993, doi: 10.1097/00006534-199309000-00021.
102. Zhang B and Wieslander JB, "Improvement of Patency in Small Veins Following Dextran and/or Low-Molecular-Weight Heparin Treatment," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 94, no. 2, pp. 352–358, Aug. 1994, doi: 10.1097/00006534-199408000-00021.
103. Salemark L, Knudsen F, and Dougan P, "The effect of dextran 40 on patency following severe trauma in small arteries and veins," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 48, no. 3, pp. 121–126, 1995, doi: 10.1016/0007-1226(95)90142-6.
104. Hein KD, Wechsler ME, Schwartzstein RM, and Morris DJ, "The Adult Respiratory Distress Syndrome after Dextran Infusion as an Antithrombotic Agent in Free TRAM Flap Breast Reconstruction," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 103, no. 6, pp. 1706–1708, May 1999, doi: 10.1097/00006534-199905060-00022.

105. Brooks D, Okeefe P, and Buncke HJ, "Dextran-Induced Acute Renal Failure after Microvascular Muscle Transplantation," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 108, no. 7, pp. 2057–2060, Dec. 2001, doi: 10.1097/00006534-200112000-00034.
106. Ritter E, Cronan J, Rudner A, Serafin D, and Klitzman B, "Improved Microsurgical Anastomotic Patency with Low Molecular Weight Heparin," *J. Reconstr. Microsurg.*, vol. 14, no. 05, pp. 331–336, Jul. 1998, doi: 10.1055/s-2007-1000186.
107. Serletti JM, Moran SL, Orlando GS, O'Connor T, and Herrera RH, "Urokinase Protocol for Free-Flap Salvage following Prolonged Venous Thrombosis," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 102, no. 6, pp. 1947–1953, Nov. 1998, doi: 10.1097/00006534-199811000-00021.
108. Yui NW, Evans GR, Miller MJ, Reece GP, Langstein H, Chang D, Kroll SS, Wang B and Robb GL, "Thrombolytic therapy: What is its role in free flap salvage?" *Ann. Plast. Surg.*, vol. 46, no. 6, pp. 601–604, Jun. 2001, doi: 10.1097/00006534-200106000-00005.
109. Soucacos PN, Beris AE, Malizos KN, Kabani CT and Pakos S, "The use of medicinal leeches, *Hirudo medicinalis*, to restore venous circulation in trauma and reconstructive microsurgery," *Int. Angiol.*, vol. 13, no. 3, pp. 251–8, Sep 1994, PMID: 7822902.
110. Patel KM, Svestka M, Sinkin J, and Ruff P, "Ciprofloxacin-resistant *Aeromonas hydrophila* infection following leech therapy: A case report and review of the literature," *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.*, vol. 66, no. 1, pp. e20–e22, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.bjps.2012.10.002.
111. Rohrich RJ, Cherry GW, and Spira M, "Enhancement of Skin-Flap Survival Using Nitroglycerin Ointment," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 73, no. 6, pp. 943–948, Jun. 1984, doi: 10.1097/00006534-198406000-00016.
112. Wadstrom J and Gerdin B, "Modulatory effects of topically administered lidocaine and pentobarbital on traumatic vasospasm in the rabbit ear artery," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 44, no. 5, pp. 341–347, 1991, doi: 10.1016/0007-1226(91)90146-B.
113. Peter FW, Franken RJ, Wang WZ, Anderson GL, Schuschke DA, O'Shaughnessy MM, Banis JC, Steinau HU and Barker JH, "Effect of Low Dose Aspirin on Thrombus Formation at Arterial and Venous Microanastomoses and on the Tissue Microcirculation," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 99, no. 4, pp. 1112–1121, Apr. 1997, doi: 10.1097/00006534-199704000-00030.
114. Black CE, Huang N, Neligan PC, Levine RH, Lipa JE, Lintlop S, Forrest CR and Pang CY, "Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses

- in human skin vasculature,” *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 281, no. 4, pp. R1097–R1104, Oct. 2001, doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.4.R1097.
115. Brown JS, Devine JC, Magennis P, Sillifant P, Rogers SN and Vaughan ED, “Factors that influence the outcome of salvage in free tissue transfer,” *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 41, no. 1, pp. 16–20, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0266-4356(02)00260-7.
 116. Adams JF and Lassen LF, “Leech therapy for venous congestion following myocutaneous pectoralis flap reconstruction,” *ORL. Head. Neck Nurs.*, vol. 13, no. 1, pp. 12–4, 1995, PMID: 7627870.
 117. Lange K and Boyd LJ, “The Use of Fluorescein to Determine the Adequacy of the Circulation,” *Med. Clin. North Am.*, vol. 26, no. 3, pp. 943–952, May 1942, doi: 10.1016/S0025-7125(16)36467-7.
 118. Duggal CS, Madni T, and Losken A, “An Outcome Analysis of Intraoperative Angiography for Postmastectomy Breast Reconstruction,” *Aesthetic Surg. J.*, vol. 34, no. 1, pp. 61–65, Jan. 2014, doi: 10.1177/1090820X13514995.
 119. Hallock GG and Altobelli JA, “Assessment of TRAM Flap Perfusion Using Laser Doppler Flowmetry: An Adjunct to Microvascular Augmentation,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 29, no. 2, pp. 122–127, Aug. 1992, doi: 10.1097/00000637-199208000-00005.
 120. Najefi A, Leff DR, Nicolaou M, Nduka C, Yang GZ, and Darzi AW, “Monitoring of Free Flaps Using Near-Infrared Spectroscopy: A Systematic Review of the Initial Trials,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 125, no. 4, pp. 182e–184e, Apr. 2010, doi: 10.1097/PRS.0b013e3181d45dc6.
 121. Keller A, “A New Diagnostic Algorithm for Early Prediction of Vascular Compromise in 208 Microsurgical Flaps Using Tissue Oxygen Saturation Measurements,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 62, no. 5, pp. 538–543, May 2009, doi: 10.1097/SAP.0b013e3181a47ce8.
 122. McFarlane RM, DeYoung G and Henry RA, “The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 35, no. 2, pp. 177–182, Feb. 1965, doi: 10.1097/00006534-196502000-00007.
 123. Adamson JE, Horton CE, Crawford HH and Ayers WT Jr., “The effects of dimethyl sulfoxide on the experimental pedicle flap: a preliminary report,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 37, no. 2, pp. 105–10, Feb 1966, PMID: 5325288.
 124. McFarlane RM, Heagy FC, Radin S, Aust JC and Wermuth RE, “A Study of the delay phenomenon in experimental pedicle flaps,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 35, no. 3, pp. 245–262, Mar 1965, doi: 10.1097/00006534-196503000-00001.

125. Hum IL, Fisher JC, Arganese T, and Rudolph R, "Standardization of the Dorsal Rat Flap Model," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 11, no. 3, pp. 210–213, Sep. 1983, doi: 10.1097/00000637-198309000-00006.
126. Kelly CP, Gupta A, Keskin M, and Jackson IT, "A new design of a dorsal flap in the rat to study skin necrosis and its prevention," *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.*, vol. 63, no. 9, pp. 1553–1556, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.bjps.2009.08.011.
127. Dunn RM and Mancoll J, "Flap models in the rat: a review and reappraisal.," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 90, no. 2, pp. 319–28, Aug 1992, PMID: 1631226.
128. Taylor GI and Minabe T, "The Angiosomes of the Mammals and Other Vertebrates," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 89, no. 2, pp. 181–215, Feb. 1992, doi: 10.1097/00006534-199202000-00001.
129. Syed SA, Tasaki Y, Fujii T, Hirano A, and Kobayashi K, "A new experimental model: the vascular pedicle cutaneous flap over the dorsal aspect (flank and hip) of the rat," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 45, no. 1, pp. 23–25, 1992, doi: 10.1016/0007-1226(92)90109-B.
130. Syed SA, Tasaki Y, Fujii T, Murakami R, and Kobayashi K, "Cutaneous Vascular Anatomy of the Thoracic Region of the Dorsum and Its Role in Flap Design in the Rat," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 29, no. 5, pp. 420–424, Nov. 1992, doi: 10.1097/00000637-199211000-00008.
131. Ahmed SS, Pierce J, Reid M, Thomson JG, and Restifo RJ, "A new experimental model: the vascular pedicled cutaneous flap over the mid-dorsum of the rat.," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 39, no. 5, pp. 495–9, Nov 1997, PMID: 9374146.
132. Yang D and Morris SF, "An Extended Dorsal Island Skin Flap with Multiple Vascular Territories in the Rat: A New Skin Flap Model," *J. Surg. Res.*, vol. 87, no. 2, pp. 164–170, Dec. 1999, doi: 10.1006/jsre.1999.5760.
133. Syed SA and Restifo RJ, "An economical axial-pattern flap necrosis model," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 99, no. 1, pp. 263–264, Jan. 1997, doi: 10.1097/00006534-199701000-00054.
134. Kayıkçıoğlu A, Akyürek M, and Şafak T, "The importance of vascular territories in designing new experimental skin flaps," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 101, no. 4, p. 1155, Apr 1998, doi: 10.1097/00006534-199804040-00059.
135. Ohara H, Kishi K, and Nakajima T, "Rat Dorsal Paired Island Skin Flaps: A Precise Model for Flap Survival Evaluation," *Keio J. Med.*, vol. 57, no. 4, pp. 211–216, 2008, doi: 10.2302/kjm.57.211.

136. Moskaug JØ, Carlsen H, Myhrstad M and Blomhoff R, “Molecular imaging of the biological effects of quercetin and quercetin-rich foods,” *Mech. Ageing Dev.*, vol. 125, no. 4, pp. 315–324, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.mad.2004.01.007.
137. Alseekh S, Ofner I, Liu Z, Osorio S, Vallarino J, Last RL, Zamir D, Tohge T and Fernie AR, “Quantitative trait loci analysis of seed-specialized metabolites reveals seed-specific flavonols and differential regulation of glycoalkaloid content in tomato,” *Plant J.*, vol. 103, no. 6, pp. 2007–2024, Sep. 2020, doi: 10.1111/tpj.14879.
138. Rusznyák S and Szent-Györgyi A, “Vitamin P: Flavonols as Vitamins,” *Nature*, vol. 138, no. 3479, pp. 27–27, Jul. 1936, doi: 10.1038/138027a0.
139. Havsteen B, “Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 32, no. 7, pp. 1141–1148, Apr. 1983, doi: 10.1016/0006-2952(83)90262-9.
140. Procházková D, Boušová I, and Wilhelmová N, “Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids,” *Fitoterapia*, vol. 82, no. 4, pp. 513–523, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.fitote.2011.01.018.
141. Peterson J and Dwyer J, “Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity,” *Nutr. Res.*, vol. 18, no. 12, pp. 1995–2018, Dec. 1998, doi: 10.1016/S0271-5317(98)00169-9.
142. Mariani C, Braca A, Vitalini S, De Tommasi N, Visioli F, and Fico G, “Flavonoid characterization and in vitro antioxidant activity of *Aconitum anthora* L. (Ranunculaceae),” *Phytochemistry*, vol. 69, no. 5, pp. 1220–1226, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.phytochem.2007.12.009.
143. Singh P, Arif Y, Bajguz A, and Hayat S, “The role of quercetin in plants,” *Plant Physiol. Biochem.*, vol. 166, pp. 10–19, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.plaphy.2021.05.023.
144. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schäfer B, Hirsch-Ernst KI and Lampen A, “Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement,” *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 62, no. 1, Jan. 2018, doi: 10.1002/mnfr.201700447.
145. Nishimuro H, Ohnishi H, Sato M, Ohnishi-Kameyama M, Matsunaga I, Naito S, Ippoushi K, Oike H, Nagata T, Akasaka H, Saitoh S, Shimamoto K and Kobori M, “Estimated Daily Intake and Seasonal Food Sources of Quercetin in Japan,” *Nutrients*, vol. 7, no. 4, pp. 2345–2358, Apr. 2015, doi: 10.3390/nu7042345.

146. Kawabata K, Mukai R, and Ishisaka A, "Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability," *Food Funct.*, vol. 6, no. 5, pp. 1399–1417, 2015, doi: 10.1039/C4FO01178C.
147. Ferry DR, Smith A, Malkhandi J, Fyfe DW, deTakats PG, Anderson D, Baker J and Kerr DJ, "Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition," *Clin. Cancer Res.*, vol. 2, no. 4, pp. 659–68, Apr. 1996, PMID: 9816216.
148. Erlund I, Kosonen T, Alfthan G, Mäenpää J, Perttunen K, Kenraali J, Parantainen J and Aro A, "Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 56, no. 8, pp. 545–553, Nov. 2000, doi: 10.1007/s002280000197.
149. Graefe EU, Wittig J, Mueller S, Riethling AK, Uehleke B, Drewelow B, Pforte H, Jacobasch G, Derendorf H and Veit M, "Pharmacokinetics and Bioavailability of Quercetin Glycosides in Humans," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 41, no. 5, pp. 492–499, May 2001, doi: 10.1177/00912700122010366.
150. Rich G, Buchweitz M, Winterbone M, Kroon P, and Wilde P, "Towards an Understanding of the Low Bioavailability of Quercetin: A Study of Its Interaction with Intestinal Lipids," *Nutrients*, vol. 9, no. 2, p. 111, Feb. 2017, doi: 10.3390/nu9020111.
151. Walle T, Browning AM, Steed LL, Reed SG, and Walle UK, "Flavonoid Glucosides Are Hydrolyzed and Thus Activated in the Oral Cavity in Humans," *J. Nutr.*, vol. 135, no. 1, pp. 48–52, Jan. 2005, doi: 10.1093/jn/135.1.48.
152. Nemeth K and Piskula MK, "Food Content, Processing, Absorption and Metabolism of Onion Flavonoids," *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 47, no. 4, pp. 397–409, Apr. 2007, doi: 10.1080/10408390600846291.
153. Hollman P, de Vries J, van Leeuwen S, Mengelers M, and Katan M, "Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 62, no. 6, pp. 1276–1282, Dec. 1995, doi: 10.1093/ajcn/62.6.1276.
154. Scholz S and Williamson G, "Interactions Affecting the Bioavailability of Dietary Polyphenols in Vivo," *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, vol. 77, no. 3, pp. 224–235, May 2007, doi: 10.1024/0300-9831.77.3.224.
155. Moon JH, Nakata R, Oshima S, Inakuma T and Terao J, "Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women," *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 279, no. 2, pp. R461–R467, Aug. 2000, doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.2.R461.

156. Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, and Russo GL, "The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 83, no. 1, pp. 6–15, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.bcp.2011.08.010.
157. Lakhanpal P and Rai DK, "Quercetin: A Versatile Flavonoid," *Internet J. Med. Updat. - EJOURNAL*, vol. 2, no. 2, Nov. 2007, doi: 10.4314/ijmu.v2i2.39851.
158. Saeedi-Boroujeni A and Mahmoudian-Sani MR, "Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment," *J. Inflamm.*, vol. 18, no. 1, p. 3, Jan. 2021, doi: 10.1186/s12950-021-00268-6.
159. Carrasco-Pozo C, Tan KN, Reyes-Farias M, De La Jara N, Ngo ST, Garcia-Diaz DF, Llanos P, Cires MJ and Borges K, "The deleterious effect of cholesterol and protection by quercetin on mitochondrial bioenergetics of pancreatic β -cells, glycemic control and inflammation: In vitro and in vivo studies," *Redox Biol.*, vol. 9, pp. 229–243, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.redox.2016.08.007.
160. Xu D, Hu MJ, Wang YQ and Cui YL, "Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application," *Molecules*, vol. 24, no. 6, p. 1123, Mar. 2019, doi: 10.3390/molecules24061123.
161. Zeng Y, Pu X, Du J, Yang X, Li X, Mandal MSN, Yang T and Yang J, "Molecular Mechanism of Functional Ingredients in Barley to Combat Human Chronic Diseases," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2020, pp. 1–26, Mar. 2020, doi: 10.1155/2020/3836172.
162. Carullo G, Cappello AR, Frattaruolo L, Badolato M, Armentano B, and Aiello F, "Quercetin and derivatives: useful tools in inflammation and pain management," *Future Med. Chem.*, vol. 9, no. 1, pp. 79–93, Jan. 2017, doi: 10.4155/fmc-2016-0186.
163. Rauf A, Imran M, Khan IA, Ur-Rehman M, Gilani SA, Mehmood Z and Mubarak MS, "Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review," *Phyther. Res.*, vol. 32, no. 11, pp. 2109–2130, Nov. 2018, doi: 10.1002/ptr.6155.
164. Aguirre L, Arias N, Macarulla MT, Gracia A and Portillo MP, "Beneficial Effects of Quercetin on Obesity and Diabetes," *Open Nutraceuticals J.*, vol. 4, no. 1, pp. 189–198, Nov. 2011, doi: 10.2174/1876396001104010189
165. Debiaggi M, Tateo F, Pagani L, Luini M, and Romero E, "Effects of propolis flavonoids on virus infectivity and replication.," *Microbiologica*, vol. 13, no. 3, pp. 207–13, Jul 1990, PMID: 2125682.

166. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, Liu H and Yin Y, "Quercetin, Inflammation and Immunity," *Nutrients*, vol. 8, no. 3, p. 167, Mar. 2016, doi: 10.3390/nu8030167.
167. Bureau G, Longpré F and Martinoli MG, "Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation," *J. Neurosci. Res.*, vol. 86, no. 2, pp. 403–410, Feb. 2008, doi: 10.1002/jnr.21503.
168. García-Mediavilla V, Crespo I, Collado PS, Esteller A, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ and González-Gallego J, "The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 557, no. 2–3, pp. 221–229, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.ejphar.2006.11.014.
169. Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DI, Jain P, and Khan ZK, "Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin," *Antioxidants*, vol. 8, no. 2, p. 35, Feb. 2019, doi: 10.3390/antiox8020035.
170. Lin CF, Leu YL, Al-Suwayeh SA, Ku MC, Hwang TL and Fang JY, "Anti-inflammatory activity and percutaneous absorption of quercetin and its polymethoxylated compound and glycosides: The relationships to chemical structures," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 47, no. 5, pp. 857–864, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.ejps.2012.04.024.
171. Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, and Lines TC, "A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 45, no. 11, pp. 2179–2205, Nov. 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.05.015.
172. Utesch D, Feige K, Dasenbrock J, Broschard TH, Harwood M, Danielewska-Nikiel B and Lines TC, "Evaluation of the potential in vivo genotoxicity of quercetin," *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.*, vol. 654, no. 1, pp. 38–44, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.04.008.
173. Okamoto T, "Safety of quercetin for clinical application (Review).," *Int. J. Mol. Med.*, vol. 16, no. 2, pp. 275–8, Aug. 2005, PMID: 16012761.
174. Pérez-Pastén R, Martínez-Galero E, and Chamorro-Cevallos G, "Quercetin and naringenin reduce abnormal development of mouse embryos produced by hydroxyurea," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 62, no. 8, pp. 1003–1009, Jul. 2010, doi: 10.1111/j.2042-7158.2010.01118.x.

175. Wang YH, Chao PDL, Hsiu SL, Wen KC, and Hou YC, "Lethal quercetin-digoxin interaction in pigs," *Life Sci.*, vol. 74, no. 10, pp. 1191–1197, Jan. 2004, doi: 10.1016/j.lfs.2003.06.044.
176. Perez-Vizcaino F, Duarte J and Andriantsitohaina R, "Endothelial function and cardiovascular disease: Effects of quercetin and wine polyphenols," *Free Radic. Res.*, vol. 40, no. 10, pp. 1054–1065, Jan. 2006, doi: 10.1080/10715760600823128.
177. Suri S, Liu XH, Rayment S, Hughes DA, Kroon PA, Needs PW, Taylor MA, Tribolo S and Wilson VG, "Quercetin and its major metabolites selectively modulate cyclic GMP-dependent relaxations and associated tolerance in pig isolated coronary artery," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 159, no. 3, pp. 566–575, Feb. 2010, doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00556.x.
178. Duarte J, Pérez-Vizcaíno F, Zarzuelo A, Jiménez J, and Tamargo J, "Vasodilator effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 239, no. 1–3, pp. 1–7, Aug. 1993, doi: 10.1016/0014-2999(93)90968-N.
179. Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, and Coffey RG, "Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products," *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, vol. 265, no. 2, pp. H774–H778, Aug. 1993, doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.2.H774.
180. Ibarra M, Pérez-Vizcaíno F, Cogolludo A, Duarte J, Zaragoza-Arnáez F, López-López JG and Tamargo J, "Cardiovascular Effects of Isorhamnetin and Quercetin in Isolated Rat and Porcine Vascular Smooth Muscle and Isolated Rat Atria," *Planta Med.*, vol. 68, no. 4, pp. 307–310, Apr. 2002, doi: 10.1055/s-2002-26752.
181. Ibarra M, Moreno L, Vera R, Cogolludo A, Duarte J, Tamargo J and Perez-Vizcaino F, "Effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolite isorhamnetin in isolated arteries from spontaneously hypertensive rats.," *Planta Med.*, vol. 69, no. 11, pp. 995–1000, Nov. 2003, doi: 10.1055/s-2003-45144.
182. Pérez-Vizcaíno F, Ibarra M, Cogolludo AL, Duarte J, Zaragoza-Arnáez F, Moreno L, López-López G and Tamargo J, "Endothelium-Independent Vasodilator Effects of the Flavonoid Quercetin and Its Methylated Metabolites in Rat Conductance and Resistance Arteries," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 302, no. 1, pp. 66–72, Jul. 2002, doi: 10.1124/jpet.302.1.66.
183. Khoo NK, White CR, Pozzo-Miller L, Zhou F, Constance C, Inoue T, Patel RP and Parks DA, "Dietary flavonoid quercetin stimulates vasorelaxation in aortic vessels," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 49, no. 3, pp. 339–347, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.022.

184. Ajay M, Gilani AH, and Mustafa MR, "Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta," *Life Sci.*, vol. 74, no. 5, pp. 603–612, Dec. 2003, doi: 10.1016/j.lfs.2003.06.039.
185. Brunner F, Brás-Silva C, Cerdeira AS and Leite-Moreira AF, "Cardiovascular endothelins: Essential regulators of cardiovascular homeostasis," *Pharmacol. Ther.*, vol. 111, no. 2, pp. 508–531, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.11.001.
186. Zhao X, Gu Z, Attele AS, and Yuan CS, "Effects of quercetin on the release of endothelin, prostacyclin and tissue plasminogen activator from human endothelial cells in culture," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 67, no. 3, pp. 279–285, Nov. 1999, doi: 10.1016/S0378-8741(99)00055-0.
187. Khan NQ, Lees DM, Douthwaite JA, Carrier MJ, and Corder R, "Comparison of red wine extract and polyphenol constituents on endothelin-1 synthesis by cultured endothelial cells," *Clin. Sci.*, vol. 103, no. s2002, pp. 72S–75S, Sep. 2002, doi: 10.1042/CS103S072S.
188. Loke WM, Proudfoot JM, Hodgson JM, McKinley AJ, Hime N, Magat M, Stocker R and Croft KD, "Specific Dietary Polyphenols Attenuate Atherosclerosis in Apolipoprotein E–Knockout Mice by Alleviating Inflammation and Endothelial Dysfunction," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 30, no. 4, pp. 749–757, Apr. 2010, doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199687.
189. Sanchez M, Lodi F, Vera R, Villar IC, Cogolludo A, Jimenez R, Moreno L, Romero M, Tamargo J, Perez-Vizcaino F and Duarte J, "Quercetin and Isorhamnetin Prevent Endothelial Dysfunction, Superoxide Production, and Overexpression of p47phox Induced by Angiotensin II in Rat Aorta," *J. Nutr.*, vol. 137, no. 4, pp. 910–915, Apr. 2007, doi: 10.1093/jn/137.4.910.
190. Romero M, Jiménez R, Sánchez M, López-Sepúlveda R, Zarzuelo MJ, O'Valle F, Zarzuelo A, Pérez-Vizcaíno F and Duarte J, "Quercetin inhibits vascular superoxide production induced by endothelin-1: Role of NADPH oxidase, uncoupled eNOS and PKC," *Atherosclerosis*, vol. 202, no. 1, pp. 58–67, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.007.
191. Benito S, Lopez D, Sáiz MP, Buxaderas S, Sánchez J, Puig-Parellada P and Mitjavila MT, "A flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 135, no. 4, pp. 910–916, Feb. 2002, doi: 10.1038/sj.bjp.0704534.
192. Li PG, Sun L, Han X, Ling S, Gan W, and Xu JW, "Quercetin Induces Rapid eNOS Phosphorylation and Vasodilation by an Akt-Independent and PKA-Dependent Mechanism," *Pharmacology*, vol. 89, no. 3–4, pp. 220–228, 2012, doi: 10.1159/000337182.

193. Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, McKinley AJ, Puddey IB, and Croft KD, "Pure dietary flavonoids quercetin and (–)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 88, no. 4, pp. 1018–1025, Oct. 2008, doi: 10.1093/ajcn/88.4.1018.
194. Nezami BG, Talab SS, Emami H, Assa S, Rasouli MR, Asadi S, Tavangar SM and Dehpour AR, "Chronic Upregulation of the Endogenous Opioid System Impairs the Skin Flap Survival in Rats," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 63, no. 5, pp. 558–563, Nov. 2009, doi: 10.1097/SAP.0b013e31818d458e.
195. Serin M and Bayramicli M, "Evaluation of scar penetrating neovascularisation in a rat epigastric flap model," *J. Plast. Surg. Hand Surg.*, vol. 49, no. 5, pp. 295–299, Sep. 2015, doi: 10.3109/2000656X.2015.1047451.
196. Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M, Newton GW and Yamaguchi KT, "Effect of Free-Radical Scavengers and Hyperbaric Oxygen on Random-Pattern Skin Flaps," *Arch. Surg.*, vol. 129, no. 9, p. 982, Sep. 1994, doi: 10.1001/archsurg.1994.01420330096017.
197. Edstrom LE, Robson MC, and Hopp D, "Survival of skin flaps based on scar.," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 7, no. 1, pp. 44–7, Jul. 1981, doi: 10.1097/00000637-198107000-00007.
198. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM, and Minabe T, "An anatomic review of the delay phenomenon: I. Experimental studies.," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 89, no. 3, pp. 397–407; discussion 417-8, Mar. 1992, PMID: 1741463.
199. Arranz López JL, Suárez Nieto C, Barthe García P and Rojo Ortega JM, "Evaluation of angiogenesis in delayed skin flaps using a monoclonal antibody for the vascular endothelium," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 48, no. 7, pp. 479–486, 1995, doi: 10.1016/0007-1226(95)90124-8.
200. Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, Oswald TM, Cui D and Zhang F, "Vascular Endothelium Growth Factor, Surgical Delay, and Skin Flap Survival," *Ann. Surg.*, vol. 239, no. 6, pp. 866–875, Jun. 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000128682.53915.92.
201. Erdmann D, Sweis R, Wong MS, Niklason LE, du Laney TV, Levin LS, Klitzman B and Olbrich KC, "Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Pig Latissimus Dorsi Myocutaneous Flaps after Ischemia Reperfusion Injury," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 111, no. 2, pp. 775–780, Feb. 2003, doi: 10.1097/01.PRS.0000041534.99907.75.
202. Holzbach T, Neshkova I, Vlaskou D, Konerding MA, Gansbacher B, Biemer E and Giunta RE, "Searching for the right timing of surgical delay: angiogenesis, vascular endothelial growth factor and perfusion changes in a skin-flap model,"

- J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.*, vol. 62, no. 11, pp. 1534–1542, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.bjps.2008.05.036.
203. Ashrafpour H, Huang N, Neligan PC, Forrest CR, Addison PD, Moses MA, Levine RH and Pang CY, “Vasodilator effect and mechanism of action of vascular endothelial growth factor in skin vasculature,” *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, vol. 286, no. 3, pp. H946–H954, Mar. 2004, doi: 10.1152/ajpheart.00901.2003.
 204. Dorion D, Boyd JB, and Pang CY, “Augmentation of Transmidline Skin Perfusion and Viability in Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous (TRAM) Flaps in the Pig,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 88, no. 4, pp. 642–649, Oct. 1991, doi: 10.1097/00006534-199110000-00014.
 205. Altinel D, Biltekin B, Serin M, Sahin U, and Altindas M, “Comparison of subdermal and perforator delay techniques on a rat flap model,” *Indian J. Plast. Surg.*, vol. 51, no. 02, pp. 196–201, May 2018, doi: 10.4103/ijps.IJPS_28_17.
 206. Gersch RP, Fourman MS, Dracea C, Bui DT, and Dagum AB, “The Delay Phenomenon: Is One Surgical Delay Technique Superior?,” *Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open*, vol. 5, no. 10, p. e1519, Oct. 2017, doi: 10.1097/GOX.0000000000001519.
 207. Cederna PS, Chang P, Pittet-Cuenod BM, Razaboni RM, and Cram AE, “The Effect of the Delay Phenomenon on the Vascularity of Rabbit Abdominal Cutaneous Island Flaps,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 99, no. 1, pp. 183–193, Jan. 1997, doi: 10.1097/00006534-199701000-00027.
 208. Morris SF and Yang D, “Effect of Vascular Delay on Viability, Vasculature, and Perfusion of Muscle Flaps in the Rabbit,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 104, no. 4, pp. 1041–1047, Sep. 1999, doi: 10.1097/00006534-199909040-00021.
 209. Myers MB and Cherry G, “Augmentation of Tissue Survival by Delay,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 39, no. 4, pp. 397–401, Apr. 1967, doi: 10.1097/00006534-196704000-00010.
 210. Restifo RJ, Ahmed SS, Isenberg JS, and Thomson JG, “Timing, Magnitude, and Utility of Surgical Delay in the TRAM Flap: I. Animal Studies,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 99, pp. 1211–1216, Apr. 1997, doi: 10.1097/00006534-199704001-00001.
 211. Restifo RJ, Syed SA, Ward BA, Scoutt LM, and Taylor K, “Surgical Delay in TRAM Flap Breast Reconstruction: A Comparison of 7- and 14-Day Delay Periods,” *Ann. Plast. Surg.*, vol. 38, no. 4, pp. 330–334, Apr. 1997, doi: 10.1097/00006537-199704000-00004.

212. Wong MS, Erdmann D, Sweis R, Pöllmann C, Farrar M, Georgiade GS, Levin LS, Olbrich KC and Klitzman B, "Basic Fibroblast Growth Factor Expression following Surgical Delay of Rat Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flaps," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 113, no. 7, pp. 2030–2036, Jun. 2004, doi: 10.1097/01.PRS.0000122217.16985.52.
213. Manjeet KR and Ghosh B, "Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- α production in murine macrophages," *Int. J. Immunopharmacol.*, vol. 21, no. 7, pp. 435–443, Jul. 1999, doi: 10.1016/S0192-0561(99)00024-7.
214. Yang H, Yang T, Heng C, Zhou Y, Jiang Z, Qian X, Du L, Mao S, Yin X and Lu Q, "Quercetin improves nonalcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db / db mice," *Phyther. Res.*, vol. 33, no. 12, pp. 3140–3152, Dec. 2019, doi: 10.1002/ptr.6486.
215. Altinel D, Serin M, Erdem H, Biltekin B, Celikten M, Kurt Yazar S, Toplu G and Oruc E, "The beneficial effects of subcutaneous *Allium cepa* injection on random flap survival in rats," *J. Plast. Surg. Hand Surg.*, vol. 53, no. 5, pp. 260–264, Sep. 2019, doi: 10.1080/2000656X.2019.1597371.
216. Riemschneider S, Hoffmann M, Slanina U, Weber K, Hauschildt S, and Lehmann J, "Indol-3-Carbinol and Quercetin Ameliorate Chronic DSS-Induced Colitis in C57BL/6 Mice by AhR-Mediated Anti-Inflammatory Mechanisms," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 5, p. 2262, Feb. 2021, doi: 10.3390/ijerph18052262.
217. Cetin N, Menevse E, Celik ZE, Ceylan C, Rama ST, Gultekin Y, Tekin T and Sahin A, "Evaluation of burn wound healing activity of thermosensitive gel and PLGA nanoparticle formulation of quercetin in Wistar albino rats," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 75, p. 103620, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.jddst.2022.103620.
218. Chen CK and Pace-Asciak CR, "Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta," *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.*, vol. 27, no. 2, pp. 363–366, Mar. 1996, doi: 10.1016/0306-3623(95)02001-2.
219. Chan ECH, Pannangpetch P, and Woodman OL, "Relaxation to Flavones and Flavonols in Rat Isolated Thoracic Aorta: Mechanism of Action and Structure-Activity Relationships," *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 35, no. 2, pp. 326–333, Feb. 2000, doi: 10.1097/00005344-200002000-00023.
220. Fusi F, Saponara S, Pessina F, Gorelli B, and Sgaragli G, "Effects of quercetin and rutin on vascular preparations," *Eur. J. Nutr.*, vol. 42, no. 1, pp. 10–17, Feb. 2003, doi: 10.1007/s00394-003-0395-5.

221. Ko WC, Shih CM, Lai YH, Chen JH, and Huang HL, "Inhibitory effects of flavonoids on phosphodiesterase isozymes from guinea pig and their structure–activity relationships," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 68, no. 10, pp. 2087–2094, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.bcp.2004.06.030.

