



T.C.

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

**Ratlarda Epigastrik Fleplerde İskemi Reperfüzyon Hasarına
Traneksamik Asit, Salisilik Asit ve Verapamil Etkisi**

Berkalp Berker

T.C.

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

**Ratlarda Epigastrik Fleplerde İskemi Reperfüzyon Hasarına
Traneksamik Asit, Salisilik Asit ve Verapamil Etkisi**

**Hazırlayan:
Berkalp Berker**

**Tez Danışmanı:
Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul Karanfil
Prof. Dr. Metin Görgü**

ONAY SAYFASI

Dr. Berkalp BERKER tarafından hazırlanan “**Ratlarda Epigastrik Fleplerde İskemi Reperfüzyon Hasarına Traneksamik Asit, Salisilik Asit ve Verapamil Etkisi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 05/11/2024

Jüri Üyeleri

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul KARANFİL

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Danışman

Prof. Dr. Metin GÖRGÜ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Akcan AKKAYA

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ETİK KURUL ONAYI



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 41
Konu : Kararlar

11.10/2024

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Ratlarda epigastrik fleplerde iskemi reperfüzyon hasarına traneksamik asit, salisilik asit ve verapamil etkisi
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Effects of tranexamic acid, salicylic acid and verapamil on ischemia reperfusion injury in epigastric flaps in rats.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Ertuğrul KARANFİL
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Prof.Dr.Metin GÖRGÜ, Arş.Gör.Berkalp BERKER
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2024/26	Tarih (Date): 02.10.2024
	Dr.Öğr.Üyesi Ertuğrul KARANFİL'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın 36 adet sıçan ile gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof.Dr. Idris TÜREL (Başkan)	Farmakoloji AD. Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Seyit Ali KAYIŞ (Başkan Yardımcısı)	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cerrahi AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Uğur ÖYETÜRK (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Mustafa DİLEK (Üye)	Çocuk Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Ayhan ÇETINKAYA (Üye)	Fizyoloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. ÖZGÖR Mehmet YİS (Üye)	Biyokimya AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye SOYTÜRK (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Doç.Dr. Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Doç.Dr. Üyesi Canan AKÜNAL (Üye)	Nöroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Ömer Faruk BOYLU (Üye)	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Veteriner Hekim Enes EĞİLMEZ (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	
Veteriner Hekim Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av.Cihan YAVUZ (TC.Üyesi)	Avukat	Aşağı Soku Mah. Şair Şinasi Sok. Aran Apt.18/1BOLU	

ÖZET

Flep kayıplarındaki temel patofizyolojik mekanizmalardan biri flep dokusunda yeterli kan akışının sağlanamaması sonucu gelişen iskemi ve bu sürecin ardından reperfüzyon sırasında meydana gelen hasarlardır. İskemi, dokunun yetersiz kanlanması nedeniyle oksijen ve besin maddelerinin dokulara ulaşamaması ile başlar. Bu süreçte hücresel seviyede, oksijen eksikliği nedeniyle aerobik solunum yerini anaerobik solunuma bırakır. Bunun sonucunda laktat birikimi, hücre içi pH düşüşü ve hücre membranındaki iyon pompalarının disfonksiyonu gibi olaylar zinciri gelişir. Enerji üretimi için mevcut ATP depoları hızla tüketilir ve hücresel hasar başlar.

Bu çalışmada, plastik ve rekonstrüktif cerrahi uygulamalarında sık kullanılan fleplerin iskemi reperfüzyon hasarına maruz kaldığında karşılaştığı sorunlara yönelik farmakolojik çözümler araştırılmıştır. Rat epigastrik flep modeli kullanılarak traneksamik asit, salisilik asit ve verapamilin iskemi reperfüzyon kaynaklı doku hasarını önlemedeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma, kontrollü randomize hayvan deneyi olarak planlanmış ve ana deneydetoplam 40 adet Wistar-Albino cinsi rat kullanılmıştır.

Deneyde, ratlar beş gruba ayrılmıştır: Kontrol grubu, cerrahi geciktirme grubu (delay), traneksamik asit (TXA) grubu, salisilik asit (ASA) grubu ve verapamil (VP) grubu. Ratların epigastrik flepleri cerrahi olarak hazırlanmış ve 7 saat boyunca iskemiye maruz bırakılmıştır. İskemi sonrası reperfüzyon başlamadan önce, farmakolojik ajanlar ilgili gruplara uygulanmış ve ardından flepler primer olarak yerine sutüre edilmiştir.

Değerlendirme makroskopik gözlemlerle gerçekleştirilmiş ve sonuçlar istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir. Nekroz oranları ImageJ ve Adobe Photoshop programları ile piksel tabanlı ölçümler yapılarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, cerrahi geciktirmenin ve salisilik asitin, iskemi reperfüzyon hasarını önlemede ve flep sağ kalımını artırmada anlamlı derecede etkili olduğu bulunmuştur. Verapamilin ve traneksamik asitin de olumlu etkiler sağladığı gözlemlenmiştir; ancak bu etkiler salisilik asite kıyasla daha sınırlı kalmıştır. Elde edilen sonuçlar, iskemi reperfüzyon hasarını azaltmaya yönelik farmakolojik

müdahalelerin etkili bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, plastik ve rekonstrüktif cerrahide flep sağkalımını artırmaya yönelik tedavi stratejilerinde traneksamik asit, verapamil ve salisilik asitin potansiyel birer ajan olarak değerlendirilmesi önerilir. Ayrıca, cerrahi geciktirme tekniğinin flep sağkalımı üzerindeki olumlu etkileri, farmakolojik ajanların kullanımıyla birlikte sinerjik bir fayda sağlayabileceği fikrini desteklemektedir.



ABSTRACT

One of the main pathophysiologic mechanisms of flap loss is ischemia, which develops as a result of insufficient blood supply to the flap tissue, followed by damage during reperfusion. Ischemia begins when oxygen and nutrients cannot reach the tissues due to insufficient blood supply. In this process, at the cellular level, aerobic respiration is replaced by anaerobic respiration due to lack of oxygen. This results in a chain of events including lactate accumulation, a decrease in intracellular pH and dysfunction of ion pumps in the cell membrane. ATP stores available for energy production are rapidly depleted and cellular damage begins.

In this study, pharmacological solutions to the problems encountered by flaps, which are frequently used in plastic and reconstructive surgery applications, when exposed to ischemia reperfusion injury were investigated. Using a rat epigastric flap model, the effects of tranexamic acid, salicylic acid and verapamil in preventing ischemia reperfusion-induced tissue damage were evaluated. The study was planned as a controlled randomized animal experiment and a total of 40 Wistar-Albino rats were used in the main experiment.

In the experiment, rats were divided into five groups: Control group, surgical delay group (delay), tranexamic acid (TXA) group, salicylic acid (ASA) group and verapamil (VP) group. Epigastric flaps of rats were surgically prepared and exposed to ischemia for 7 hours. Before the onset of reperfusion after ischemia, pharmacologic agents were administered to the respective groups, and then the flaps were sutured in place primarily.

The evaluation was performed by macroscopic observations and the results were evaluated by statistical analysis. Necrosis rates were determined by pixel based measurements with ImageJ and Adobe Photoshop programs. As a result of the study, surgical delay and salicylic acid were found to be significantly effective in preventing ischemia reperfusion injury and increasing flap survival. Verapamil and tranexamic acid also had favorable effects; however, these effects were more limited compared to salicylic acid.

The results suggest that pharmacological interventions may be an effective approach to reduce ischemia reperfusion injury. In this context, it is suggested that tranexamic acid, verapamil and salicylic acid should be considered as potential agents in treatment strategies to improve flap survival in plastic and reconstructive surgery. Furthermore, the favorable effects of surgical delay technique on flap survival support the idea that the use of pharmacologic agents may provide a synergistic benefit.



TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca bana yol gösteren, bilgisini ve tecrübesini koşulsuz bir şekilde paylaşan, mesleki gelişimime yön veren, mesleki açıdan olduğu kadar insani değerleriyle de örnek olarak teşkil eden, her zaman ilham kaynağı olan ve ömür boyu öğrencisi olmaktan şeref duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Metin Görgü'ye,

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, her aşamada desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul Karanfil'e,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım, güzel anılara ve deneyimlere katkı sağlayan asistan arkadaşlarıma,

Çalışma ortamını aile ortamına çeviren, ekip ruhunu sonuna kadar hissettiren plastik cerrahi sekreterlerimize, hemşirelerimize ve personellerimize,

Hayatımın her anında sevgileri, fedakarlıkları ve sonsuz destekleriyle yanımda olan, beni mutlu eden yolda yürümeyi öğreten, düştüğümde kaldıran, bugün tezimin teşekkür yazısını yazıyor olmamdaki en büyük pay sahipleri sevgili annem Güngör Berker, babam Ender Berker ve kardeşim Bertan Berker'e teşekkür ederim.

Dr.Berkalp Berker

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iv
ETİK KURUL ONAYI	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
TEŞEKKÜR	x
İÇİNDEKİLER	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Cilt	3
2.1.1 Cildin Yapısı ve Fonksiyonları	3
2.1.2 Cildin Embriyolojisi	3
2.1.3 Cildin Histolojisi	3

2.1.4 Cildin Vasküler Anatomisi.....	4
2.1.5 Dolaşımın Sistemik Kontrolü	7
 2.2 <i>Flep</i>	 8
2.2.1 Flep Tanımı	8
2.2.2 Flep Cerrahisi Tarihi	8
2.2.3 Fleplerin Sınıflandırılması	9
2.2.4 Randomize Kan Akımına Sahip Fleplerde Derinin Yaşayabilirliğinin Arttırılması	15
2.2.5 Flep Fizyoloji ve Patofizyolojisi	17
2.2.6 Flep Cerrahisinde İskemik Moleküler Değişiklikler	19
 2.3 Rat Epigastrik Flep Anatomisi.....	 23
 3. GEREÇ VE YÖNTEM	 25
 3.1 <i>Kullanılan Hayvanlar ve Gereçler</i>	 25
 3.2 <i>Deney Hayvanlarının Gruplandırılması</i>	 25
 3.3 <i>Cerrahi Yöntem</i>	 27
 3.4 <i>Değerlendirme</i>	 31
3.4.1 Makroskopik İnceleme	32
3.4.2 İstatistiksel Değerlendirme	35
 4. BULGULAR	 36
 5. TARTIŞMA	 45
 6. SONUÇ	 51
 KAYNAKLAR	 53

ŞEKİLLER

Şekil 1 - Cildin Vasküler Anatomisi (9)	5
Şekil 2 - Arterlerine Göre Kutanöz Flepler (9)	11
Şekil 3 - Mathes - Nahai Kas Flebi Sınıflaması (9)	12
Şekil 4 - İlerletme Flebi (37)	13
Şekil 5 - Rotasyon Flebi (37)	15
Şekil 6 - Kritik Kapanma Basıncı - Nekroz İlişkisi (46)	17

TABLÖLAR

Tablo 1 - Grupların Nekroz Görüntüleri	34
Tablo 2 - Gruplara Göre Standart Hesaplanan (6x3) Alana Göre Nekroz Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 3 - Standart Hesaplanan (6x3) Alana Göre Nekroz Oranı (%) Değerleri İkili Karşılaştırmaları	37
Tablo 4 - Gruplara Göre Kontrakte Alana Göre Nekroz Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 5 Kontrakte Alana Göre Nekroz Oranı (%) Değerleri İkili Karşılaştırmaları	38
Tablo 6. Gruplara Göre Uzun Kenar Kontraksiyon Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 7. Uzun Kenar Kontraksiyon Oranı (%) Değerleri İkili Karşılaştırmaları	40
Tablo 8. Gruplara Göre Kısa Kenar Kontraksiyon Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 9. Gruplara Göre Alan Kontraksiyon Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 10. Alan Kontraksiyon Oranı (%) Değerleri İkili Karşılaştırmaları	43

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Figür 1 – Ratlarda Epigastrik Ada Flebinin Pedikülünün Şematik Ve Canlı Üzerindeki Gösterimi (91)	24
Figür 2 - Cerrahi Geciktirme 1. Seans Fotoğrafları. (A) Preop, (B) İntraop, (C) Postop	28
Figür 3 - İntraop Silikon Tabaka Yerleştirilmesi	29
Figür 4 - Kan Dolaşımı Mikroklemplerle Kesilmiş Damarların Mikroskop Altındaki Görünümü	30
Figür 5 - A2 ve V2 Mikroklempler.....	31
Figür 6 – Salisilik Asit Grubu Epigastrik Flep Postoperatif 7. Gün	32
Figür 7 - ImageJ Programı Ve Alan Hesaplama Görüntüleri	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

Asetil Salisilik Asit (ASA)
Adenozin Trifosfat (ATP)
Endotel-Kaynaklı Kasıcı Faktörler (EDCF)
Endotel-Kaynaklı Gevşetici Faktörler (EDRF)
Endotelin (ET-1)
Glutasyon (GSH)
Glutasyon Peroksidaz (GPX)
Hidrojen Peroksit (H₂O₂)
Hidroksil Radikalini (OH⁻)
Hipoklorik Aside (HOCL)
Intramusküler (IM)
Katalaz (KAT)
Malondialdehit (MDA)
Myeloperoksidaz (MPO)
Nitrik Oksit (NO)
Noradrenalin (NA)
Prostasiklin (PGI₂)
Reaktif Oksijen Türevleri (ROT)
Serbest Oksijen Radikali (SOR)
Serotonin (5HT₂)
Superoksit Dismutaz (SOD)
Transforme Büyüme Faktörü-Beta (TGF-B)
Traneksamik Asit (TXA)
Tromboksan A₂ (TXA₂)
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Trombositten Zengin Plazma (PRP)

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)

Verapamil (VP)



GİRİŞ

Yara iyileşmesi, plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahinin temel öğelerinden biri olarak kabul edilir. Bu alanın ilerlemesiyle birlikte, tarih boyunca yara ve iyileşme süreçlerine yönelik birçok teknik ve yaklaşım geliştirilmiştir. Defekt onarım yöntemleri, basitten karmaşığa doğru; primer kapama, greft ile onarım ve flep onarımı olarak sıralanabilir.

Flep ile defekt onarımı en sık tercih edilen doku rekonstrüksiyon tekniklerinden biridir, ancak bu yöntemin başarısı yüksek oranda sistemik ve lokal faktörlerden etkilenir. Bu etmenler arasında anemi, hipoksi, diyabet, immünosupresyon, radyasyon, nütrisyon bozuklukları, romatizmal hastalıklar ve çeşitli sistemik hastalıklar bulunmaktadır. Bu olumsuz etkileri en aza indirmek için, alıcı ve verici bölgelerin durumunu optimize etmek amacıyla farklı teknikler kullanılmaktadır.

Flep cerrahisi sonrasında meydana gelen doku nekrozunun iskemiye ikincil olduğu düşünülmüştür (1). İskemi sonucu serbest oksijen radikalleri oluşur. Adenozin trifosfatın (ATP) yıkımı, enerji kaybı ve kalsiyumun hücre içine girmesi, iskemi sırasında hücresel düzeyde hasara neden olur (2, 3). İskemiyle birlikte azalan kan akışı, nötrofillerin aktive olmasına ve bununla ilişkili olarak hücre aracılı yıkıma neden olur (2, 4). Bu durumu iyileştirmek amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlar, yöntemler ve büyüme faktörleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır (1, 2, 5).

Verapamil, bir kalsiyum kanal blokörü olup, anti iskemik ve vazodilatör etkileriyle öne çıkmaktadır. Literatürde iskemi reperfüzyon hasarında hücresel kalsiyum birikiminin zarar verici etkilerine karşı verapamilin koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (6). Bu nedenle, bu çalışmada verapamil, doku fleplerinin iskemi reperfüzyon hasarına karşı direncini artırmak ve vasküler yapıyı korumak amacıyla tercih edilmiştir.

Traneksamik asit ve salisilik asit ise farklı mekanizmalarla iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruma sağlayabilir. Traneksamik asit, antifibrinolitik etkileri sayesinde inflamatuvar süreçleri kontrol altına alarak doku bütünlüğünü destekler (7).

Salisilik asit ise anti inflamatuvar ve antioksidan özellikleri ile bilinir ve serbest radikallerin neden olduğu hücrel hasarı azaltmada etkili olabilir **(8)**. Her iki ajan da literatürde flep modellerinde başarılı sonuçlar gösterdiği için bu çalışmada kullanılmaya uygun bulunmuştur.



GENEL BİLGİLER

2.1 Cilt

2.1.1 Yapısı ve Fonksiyonları

Cildin başlıca işlevleri fiziksel bir tabaka olarak koruma sağlamak, ultraviyole ışınlarına karşı bariyer oluşturmak, mikroorganizmaların saldırılarına karşı primer savunma hattı olmak, sıvı kaybını önlemek, vücut ısısını düzenlemek ve duyuşsal algıyı sağlamaktır.

Cilt; epidermis ve dermis olmak üzere iki tabakadan oluşur.

2.1.2 Embriyolojisi

Epidermis ektoderm, dermis ise mezoderm kökenlidir. Bu iki tabakada farklı migrate eden hücreler bulunur. Nöral krestten köken alan hücreler arasında melanositler ve Merkel hücreleri, mezenşimal kökenli hücreler arasında ise Langerhans hücreleri yer alır.

2.1.3 Histolojisi

2.1.3.1 Epidermis

Cildin kalınlığı vücudun çeşitli bölgelerinde farklılık göstermekle birlikte, ortalama 100 mikrometre civarındadır. Tam kalınlıktaki kütanöz doku ise 1500 ile 4000 mikrometre arasında değişiklik gösterir. Deri kalınlığının en fazla olduğu yerler; plantar ve palmar bölgelerdir. Bunun nedeni ise bu bölgelerde stratum lucidum'un bulunmasıdır.

Epidermis 5 tabakadan oluşur. Bunlar derinden yüzeye doğru sırasıyla;

Stratum Bazale (Germinativum): Bu tabakadaki hücreler sitoplazmik uzantılar aracılığıyla altındaki tabakaya sıkıca bağlanmıştır. Epiderminin aktif olarak çoğalan tek tabakası olup, aynı zamanda melanositleri de barındırır.

Stratum Spinozum: Bu tabakada keratin üreten büyük keratinositler bulunur ve bu hücreler, tonofibriller aracılığıyla birbirlerine bağlıdır.

Stratum Granulozum: Bu tabaka olgun keratinositleri barındırır ve ismini bu hücrelerin içinde bulunan keratohyalin granüllerinden alır.

Stratum Lusidum: Bu tabaka şeffaf bir tabakadır ve yalnızca el ayası ile ayak tabanında bulunur.

Stratum Korneum: Bu tabaka yaşamayan keratinositleri içerir ve travmaya karşı koruyucu bir işlev görür. Ayrıca sıvı kaybını önler ve bakteriyel saldırılara karşı koruma sağlar.

2.1.3.2 Dermis

Cilt kalınlığı %95 oranında dermis tarafından oluşturulur ve iki ana tabakadan, papiller ve retiküler dermisten, oluşur. Bu iki tabakadan yüzeyel yerleşimli olanı ve daha fazla hücre barındıranı papiller dermistir. Bu tabakada yerleşim gösteren kollajen lifler daha organizedir. Dermisin derin tabakası retiküler tabakasıdır. Retiküler dermis hücrelerden daha fakirdir ve içerdiği kollajen lifler dezorganizedir. Papiller ve retiküler dermis içerikleri açısından incelendiğinde birbirleriyle bağlantısı olan hücreleri, bağ dokusunu, nöronal ve vasküler ağları ve dermal ekleri bulundurur. Dermisin kalınlığı bölgesel olarak farklılık gösterir. Skalpte, avuç içinde ve ayak tabanında daha kalın, göz kapaklarında ise daha incedir.

İçerik olarak incelendiğinde, dermis;

Kollajen Lifler: Üretiminden fibroblastlar sorumludur ve cildin gücünden sorumludur. Tip 1/Tip 3 kollajen oranı erişkinde 4:1'dir.

Elastin Lifler: Cilde elastikiyet sağlar, fibroblastlar tarafından üretilirler.

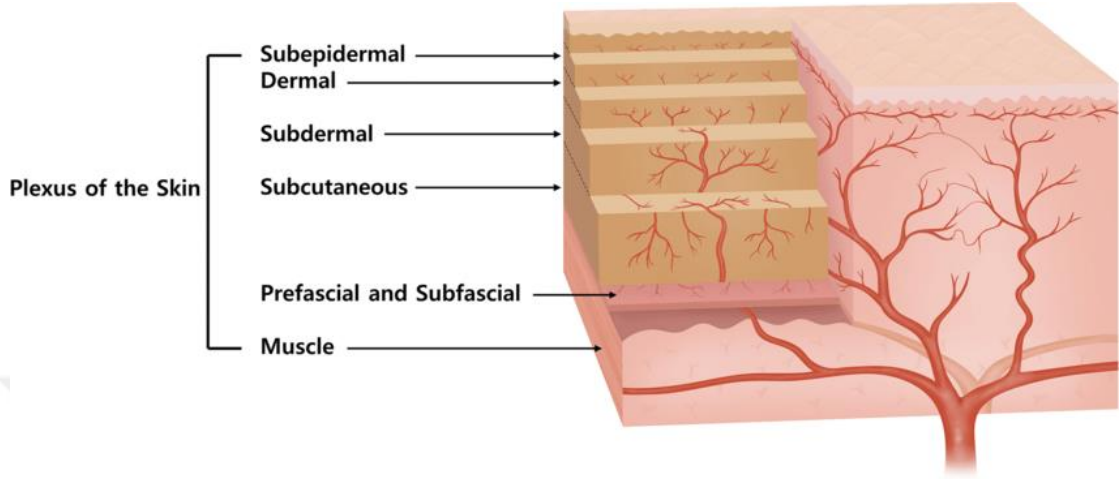
Temel Maddeler (Ground Substances): Hyalüronik asit, glukozaminglikanlar, kondroitin sülfat ve dermatan sülfat gibi bileşikler içerir.

Vasküler Pleksus: Papiller dermis ile retiküler dermis bileşkesinde bulunur.

Deri ekleri: Ekrin bezler, apokrin bezler, kıl follikülleri ve sebase bezlerden oluşur.

2.1.4 Cildin Vasküler Anatomisi;

Yoğun metabolizma faaliyetine sahip olan epidermis difüzyon yoluyla dermal vasküler pleksüstan beslenir.



Şekil 1 - Cildin Vasküler Anatomisi (9)

Cildin vasküler orijini ile ilgili iki adet teori mevcuttur:

Anjiozom; Taylor ve Palmer tarafından ortaya konan 40 farklı anjiozomun birbirlerine gerçek anastomozlar veya choke damarları ile bağlantıda olması teorisi.

Fasyokütanöz Pleksus; Birbiri ile bağlantılı olarak bulunan subdermal, subkütan, suprafasyal, intrafasyal ve subfasyal pleksusların içeriye akış yapan damarlar ile beslenmesidir.

Derinin internal damarsal sistemini arterioller, terminal arterioller, postkapiller venüller ve musküler venüllerden oluşturur (10). Esas olarak cilde ulaşan arterler üç tiptir. Bunlar direk kütanöz, muskulokutanöz ve septokutanöz arterler. Random patterne sahip fleplerin kan akımı muskulokutanöz arterler tarafından sağlanırken; aksiyel arterleri besleyenler, flep boyunca ilerleyerek flebin dolaşımını sağlayan septokütanöz arterlerdir (10).

Sırasıyla bu yapılardan şu pleksuslar köken alır;

Fasyal pleksuslar: Flebe derin fasyanın dahil edilmesiyle bu pleksus korunur. Flebin dolaşımının korunmasında ve sürdürülmesinde yardımcı olur.

Prefasyal pleksus: Uzuvtlarda daha çok fark edilir. Esas olarak fasiyokütan damarlar tarafından beslenir.

Subkütan pleksus: Gövdede daha çok fark edilir. Yüzeyel fasya seviyesinde seyir gösterir. Esas olarak muskulokütan damarlar tarafından beslenir.

Subdermal pleksus: Cilt dolaşımı sağlayan esas pleksustur. Deri eklerini besler. İnsizyon yapıldığında dermal kanamalar ile kendisini belli eder.

Mid-dermal (retiküler) pleksus: Esas olarak termoregülasyonda ve venöz dolaşımda görevlidir.

Subepidermal (subpapiller) pleksus: Damar çeperlerinde kas tabakası içermeyen küçük damarlara sahiptir. Temel olarak termoregülasyon ve besleme fonksiyonlarına sahiptir.

Bu pleksuslar üç farklı damar tipinden köken alır;

Septokutan: Cilde ulaşmadan önce intermuskuler septumdan geçerler.

Muskulokutan: Cilde ulaşmadan önce intramusküler bir segment mevcuttur.

Direk kutanöz: Cilde hiçbir kas veya septumu delmeden ulaşırlar.

Cildin mikrodolaşımı sistemik ve lokal kontrol birimlerinden etkilenen vasküler ağdan oluşur. Deride normal kan akımı 100 gram doku başına 20 ml/dk'dır. Vücut veya bulunan ortamın sıcaklığının yükselmesi sonucunda deri eklerinden salgılanan bradikinin ve benzeri başka vazodilatatörlerin etkisiyle sempatik vazokonstrüktör tonusta azalmanın neticesinde kan akımında artış olur (11).

Derinin vazokonstrüksiyonu ile ortamın sıcaklığı 15⁰ C üzerinde pozitif korelasyon gösterir. Sıcaklığın, 15⁰ C'ın altına düşmesi, özellikle uç noktalarda vazodilatasyon ile sonuçlanır. Uç noktalardaki dokuların soğuk yaralanmasından korunması bu ters korelasyon sayesinde olur. Bu vazodilatasyon neticesinde artmış kan akımı arteriyovenöz anastomozlar aracılığıyla cilde ulaşır.

Cildin mikrodolaşımı proksimalden başlayarak küçük arteriyol, terminal arteriyol, prekapiller sfinkter, kapiller, postkapiller venül, toplayıcı venül, muskuler venülü geçerek deriye girer ve çıkar (10).

Mikrodolaşım, esas olarak üç pleksus aracılığıyla sağlanır. Bu pleksuslar derin, orta ve yüzeyel pleksuslar olarak ayrılır. Yüzeyel ve derin pleksuslar

arterleri ve venleri içerirken orta pleksus sadece venlere ev sahipliği yapar. Yüzeyel pleksusun fonksiyonları arasında ısı regülasyonu ve cildin beslenmesi bulunur. Orta pleksus ısı regülasyonu, derin pleksus ısının korunması ve şant işlevlerine sahiptir **(10)**.

Orijin aldıkları damarlarından dallandıktan sonra arteriyoller, subkutan dokunun içinde ilerlerken çapları 300 mikrometreden 30 mikrometre çapına kadar inceliyorlar. Bu seviyeden sonra terminal arterioller ve subdermal pleksus meydana gelir. Sonrasında prekapiller sfinkter ile kan akımı kontrolünün son evresine girilmiş olur. Yukarıda belirtilen faktörler ile vazokonstriksiyon-vazodilatasyon balansını kuran düz kaslar bu bölgede bulunur. Bu noktanın ötesinde ise 3-7 mikrometre çaplı kapiller damarlar mevcuttur. Bu kapiller damarlar endoteli, bazal laminayı ve perisitleri içerir. Kapiller damarlardan sonra venöz sistem başlar ve sırasıyla postkapiller venüller ve toplayıcı venüller olarak vasküler yapı devamlılığını sağlar **(10, 11)**.

Arteriyoller, prekapiller sfinkterler ve arteriyovenöz anastomozlar sempatik innervasyondan etkilenir. Kimyasal ve nöral uyaranlara cevap veren sinir ağı arteriovenöz anastomozları sarmıştır **(10)**.

Cilt ve cilt altı dokular başlıca iki adet sistem ile venöz dönüşe katılırlar; bu sistemler yüzeyel subdermal venöz sistem ve vena komitantes'tir. Vena komitantes kutanöz arterlerle beraber seyrederler **(12)**.

Venöz drenaj Komitan ve kominikan venler aracılığıyla venöz drenaj derin venlere dökülürler. Kominikan venler, derin venöz pleksus aracılığıyla yüzeyel venöz pleksus arasında köprü olarak işlev görür. Komitan venler de subkutanöz dokunun venöz dönüşünde rol alırlar ve bu dönüşü derin venlere aktarırlar **(13)**.

2.1.5 Dolaşımın sistemik kontrolü;

2.1.5.1 Sinir sistemi:

Sistemik kontrol için dominant olan başlıca sinir sistemidir. Damar çeperindeki reseptörlere göre cevap sağlanır. Seratoninerjik ve alfa adrenerjik reseptörlerin uyarılması sonucu vazokonstriksiyon oluşurken, beta adrenerjik reseptörlerin uyarılması sonucu vazodilatasyon oluşur. Sempatik tonüsün artması vazokonstriksiyona neden olurken, azalması vazodilatasyon ile sonuçlanır.

2.1.5.2 Mediatörler:

Dolaşım üzerinde sekonder etkiye humoral etki sahiptir. Adrenalin ve noradrenalin, alfa adrenerjik reseptörler aracılığıyla vazokonstriksiyon sağlarken, serotonin ise serotoninergik reseptörler üzerinden bu etkiyi gösterir. Vazodilatasyon ise bradikinin ve histamin ile sağlanır.

2.1.5.3 Lokal etki:

Asidoz, hiperkapni ve hipoksi vazodilatasyonla sonuçlanır. Ayrıca hipotermi de vazodilatasyona neden olur.

2.2 Flep

2.2.1 Tanımı:

Bir cilt flebi, cilt ve cilt altı dokularından oluşur ve kendi dolaşımını muhafaza ederek yaşamını sürdürür. Cilt flepleri vasküler kaynağı ve paterni baz alınarak gruplandırılır. Cilt flepleri temel olarak subdermal pleksustaki nonspesifik veya random patternle dolaşımını sağlar (14).

2.2.2 Flep Cerrahisi Tarihi

Fleplerin kullanımı plastik cerrahide tarih öncesi dönemde (M.Ö.) 600'lü yıllara dayanır. Bunlar arasında, burun rekonstrüksiyonunda kullanılan pediküllü flepler en erken kayıt altına alınanlardandır (15). Erken dönemde, flepler daha çok alt ekstremiteler ile baş ve boyun bölgesinde yoğunlaşmıştır. Bu durumun nedeni, bu bölgelerde 'sekonder iyileşmenin' sağlanamamış olmasıdır. Bu fleplerin, random patternli flepler olduğu düşünülür. Bu fleplerin, herhangi bir bilinen vasküler kaynağa sahip olmadan ve yaşamsallıkları hakkında bir fikir edinilmeden kullanılmaları bunun sebebidir.

Tagliacozzi, distal tabanlı önkol flebini iki aşamalı bir prosedürde kullanmış, çalışması Venedikte 1597'de yayınlanmıştır (16).

Bu çalışmaların çoğu, 19. yüzyılda iki hastanın burnunu alın flepleriyle Carpus tarafından rekonstrükt edilene kadar görünür olmamıştır (17). Sonrasında,

1818'de Von Graefe tarafından yayımlanan Rhinoplastik ile bu tekniklerin kullanımı ilerlemiştir. Daha sonraki dönemlerde, Carl Manchot istikrarlı damarlar tarafından beslenen anatomik cilt bölgelerini göstermiş ve çalışması 1889'da yayımlanmıştır **(18)**. 1906'da Tansini, mastektomi sonrası hastalarda cilt adalı latissimus dorsi flebini kullanmıştır **(19)**. Sonrasında sırasıyla Davis 1919'da kompozit, aksiyel ve pediküllü kas ve fasyal flepleri **(20)**, Gilles 1920'de 'tübüler pediküllü flebi **(21)**, Stark 1946'da alt ekstremitede osteomyelit tedavisi için kas fleplerini **(22)**, Owens 1955'de sternokleidomastoid kas ve üzerindeki ciltten oluşan kompozit flebi baş ve boyun rekonstrüksiyon için **(23)**, McGregor 1963'da orta ve alt yüz örtümü sağlayan temporalis flebini **(24)**, Bakamjian 1965'te deltopektoral flebi **(25)**, Ger 1971'de alt ekstremitte muskükutanöz flebini **(26)** , McGregor ve Jackson 1972'de kasık flebini **(27)**, aynı yılda Orticochea muskükutanöz flepleri **(28)** literatüre kazandırmıştır.

1970'te Milton, flep yaşayabilirliğinin en boy oranına bağlı olmadığını, flep içine dahil edilmiş kan kaynağına bağlı olduğunu göstermiştir **(29)**. 1973'te Daniel, kan kaynağının direk kutanöz damarlar veya muskükutanöz damarlar olduğunu tanımlamıştır.

Bu gelişmeleri takiben muskükutanöz bölgeler McGraw ve ark tarafından **(30)**, kas fleplerinin vasküler anatomi temelli klasifikasyonu Mathes ve Nahai tarafından **(31)**, septokutanöz perforatör damarların üstünü örten cilt ile ilişkisi Ponten tarafından, anjiozomlar Taylor tarafından **(32)** tanımlanmıştır.

Geciktirme (delay) tekniği, fleplerin kan kaynağının artması düşüncesiyle birlikte daha az kullanılmaya başlanmıştır **(9)** Kas ve fasyokutanöz flepler de dahil olmak üzere bir çok flep tespit edilmiştir.

Önceden random flep olarak tanımlanan bazı fleplerin, Daha sonra doğrudan kutanöz damarlardan dolaşım aldığı anlaşılmıştır. Güzel örnekler arasında, Gilles'in abdominal tüp pedikül flebi (süperfisyel epigastrik arterden beslenen) ve 1440'larda nazal rekonstrüksiyon için kullanılan alın flebi (supratroklear arterden beslenen) bulunmaktadır. Cerrahi mikroskobun kullanıma girmesiyle, flepler konumlarına bağlı olmaktan çıkmış ve vücudun bir bölgesinden uzak bir bölgesine mikrovasküler tekniklerle taşınabilir hale gelmiştir.

2.2.3 Fleplerin sınıflandırılması

Flep, çeşitli dokulardan oluşan ve donör alandan alıcı alana transfer edildiğinde kendi vasküler kaynağına sahip doku ünitesine denir. Flepler özelliklerine göre 5 farklı kategoride gruplandırılır. Bunlar hareket şekli (contour), yakınlık/mesafe (contiguity), dolaşım (circulation), doku içeriği (composition) ve koşullandırma (conditioning)'dır.

2.2.3.1 Dolaşımına Göre Flepler

McGregor ve Morgan kutanöz flepleri random flepler, aksiyel flepler, revers akımlı flepler ve ada flepleri olarak kategorize etmiştir (33).

Random flep: Bilinen bir kan kaynağı bulunmamaktadır. Subkutan pleksus aracılığıyla beslenir. Anatomik konumuna bağlı olarak belirli bir en boy oranına sahiptir. (31).

Aksiyel flep: Aksı boyunca uzanan ve adı verilen bir arteri vardır; bu arter aracılığıyla isimlendirilirler. Random fleplerden farklı olarak, daha büyük boyut ve en boy oranlarına sahiptirler. Pedikülden gelen arter, flebin proksimal kısmını beslerken, flebin distal kısmı subdermal pleksus aracılığıyla beslenir. Bir örnek olarak, kasık flebinin süperfisyel eksternal iliak arterden alınması ya da deltopektoral flebinin internal mammarian arterin perforatörlerinden alınması verilebilir. (31, 32).

Revers akımlı flepler: Kan akımının flep ayrımının proksimal bölgeden yapılması sonucu, distal bir kaynaktan ters yönde proksimale doğru hareket etmesi durumu ifade edilir.

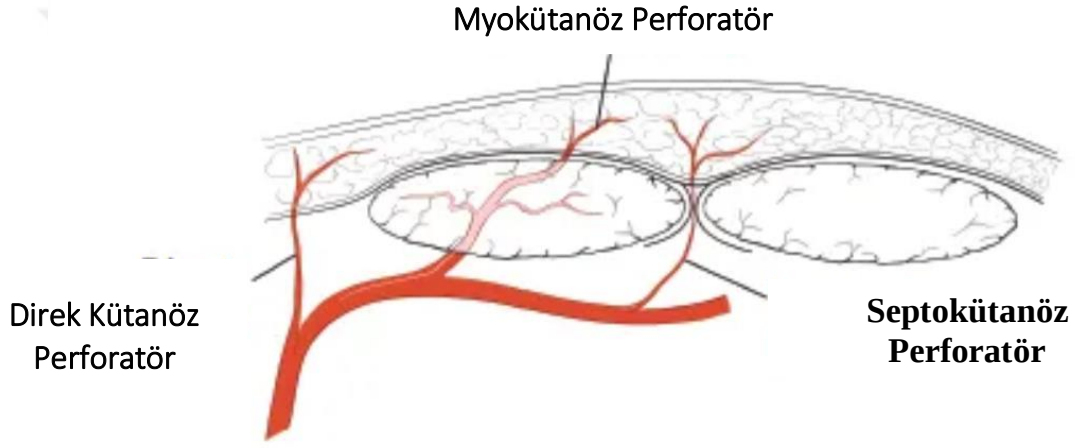
Ada flepleri: Aksiyel bir flep türüdür ve uzak transferi mümkün kılan, üzerinde cilt bulunmayan bir damara sahip fleplerdir (9).

2.2.3.2 İçerdiği dokuya göre Flepler

Fasyokutanöz flepler: Bu tip flepler cilt ve cilt altında yatan derin fasyanın kaldırılması ile oluşturulurlar.

Mathes fasyokutanöz flepleri beslendikleri damarlara göre;

1. Direkt kutanöz pediküllü
 2. Septokutanöz pediküllü
 3. Miyokutanöz pediküllü
- olarak üçe ayırmıştır (36).



Şekil 2 - Arterlerine Göre Kutanöz Flepler (9)

Fasyal ve adipofasyal flepler: Derin fasya ile birlikte altındaki yağın dahil edilip edilmemesiyle tasarlanırlar.

Kas ve myokutanöz flepler: Pediküllü ya da serbest doku transferiyle dominant damarı üzerinden kas flepleri transfer edilebilirler. Cilt ve altındaki kasların dominant bir damar pedikülü ile beslendiği flepler de myokutanöz fleplerdir. Bu flepler, özellikle baş, boyun, meme ve bası yarası rekonstrüksiyonlarında tercih edilirler. Mathes ve Nahai, kasların dolaşımıyla olan ilişkilerine dayalı bir sınıflandırma yöntemi geliştirmişlerdir (31);

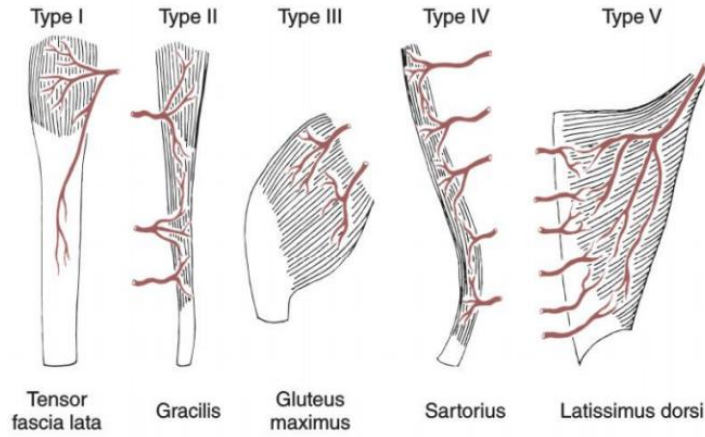
Tip 1: Tek vasküler pediküllü

Tip 2: Dominant pedikül(ler) ve minor pedikül(ler)

Tip 3: İki dominant pedikül

Tip 4: Segmental Pediküller

Tip 5: Tek dominant pedikül ve ikincil segmental pediküller



Şekil 3 - Mathes - Nahai Kas Flebi Sınıflaması (9)

Vaskülarize Kemik Flepleri: Bu tür flepler, besleyici damarları üzerinden pediküllü veya serbest flep olarak kaldırılabilirler.

Sıklıkla tercih edilen vaskülarize kemik flepleri:

1. Radius – Radial arter
2. İliak krest – Derin sirkümfleks iliak arter
3. Fibula – Peroneal arter
4. Skapula – Sirkümfleks scapular arterin transvers dalı

Viseral Flepler: Jejunum, kolon ve omentum visceral flep olarak baskın pedikülleri üzerinden veya arkları vasıtasıyla kaldırılabilir.

İnnerve flepler: Fonksiyonel kas flepleri ve duysal flepler, uygun motor veya duysal sinirlerin alıcı bölgeye koaptasyonu sonrasında yapılabilir. Bu tür transferlerde latissimus dorsi kası, serratus kasları ve gracilis kasları sıklıkla tercih edilir.

Bileşik ve kompozit flepler: Bu flepler fasya, cilt, kemik gibi çeşitli dokuların tek bir birim olarak eleve edilmesi prensibine dayanır. Bu şekilde tek aşamada komplike defektlerin rekonstrüksiyonu gerçekleştirilir.

Bu flepler vasküler yapısına göre ikiye ayrılır;

1. Tek vasküler orijine sahip bileşik flepler
2. Karışık vasküler orijine sahip bileşik flepler

Prefabrike flepler: İki basamaklı olarak tabaka ekleme ya da çıkarma yöntemleriyle içerdiği dokunun değiştirilmesi ve bu özelleşmiş kompozit flebin defekt rekonstrüksiyonu için kullanılması esasına dayanır. Bu tür fleplerin özel bir formu ise prelaminasyon flebidir. Prelaminasyon işleminde eleve edilecek flebin içine komşu arter veya venin dahil edilmesini işlemi uygulanır.

2.2.3.3 Defekte olan Mesafesine göre flepler

Lokal flepler: Defekti onarımında kullanılacak olan dokunun, defekt komşuluğunda olması durumunda bu ismi alır.

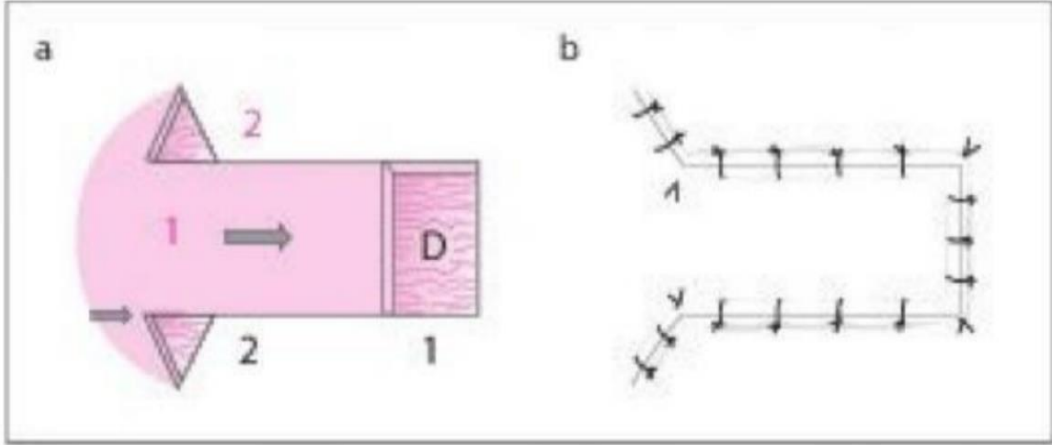
Bölgesel (Rejyonel) flepler: Defekti onarımında kullanılacak doku, defektle aynı bölgede yer alır.

Uzak Pediküllü Flep: Doku, defektten uzak bir bölgeden alınır; ancak verici alana bir pedikülle bağlantısını sürdürür.

Serbest (Free) Flep: Doku vücuttan tamamen ayrılır ve alıcı alandaki damarlar ile flebin pedikülü mikrocerrahi yöntemlerle birbirlerine suture edilir.

2.2.3.4. Hareket şekline göre flepler

İlerletme: Bu tür flepler ileri doğrultuda hareket ederek defekti onarımında kullanılan, dönme veya yanal hareket kabiliyeti olmayan, cildin elastikiyetine dayalı fleplerdir.



Şekil 4 - İlerletme Flebi (37)

Tek Pediküllü: Defektin yalnızca bir tarafından ilerletilerek onarılır; ilerletmeyi artırmak için flebin tabanının iki yanından da üçgen dokular çıkarılabilir (Burrow Üçgenleri). Ayrıca, arka kesi (cut-back) veya bir Z-plasti ile birlikte kullanılabilir.

Bipediküllü: Defektin her iki yanından flep kaldırılarak defekt merkezine doğru ilerletilir.

VY: Flebin altındaki subkutanöz dokunun gevşekliğine bağlı olarak ilerletme yapılır. Bu ilerletme sonrası donör alanda bir kuyruk oluşur.

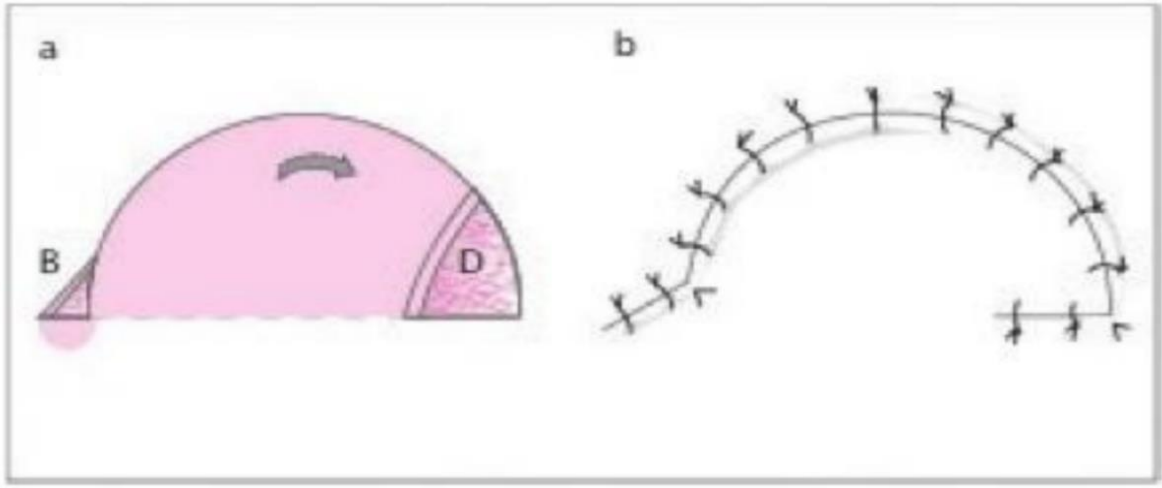
YV: Yanma sonrasında oluşan skara bağlı kontraktürleri açmak için kullanılır.

Transpozisyon: Genellikle dikdörtgen veya kare şeklindedir ve bir pivot nokta etrafında yanal hareket yaparak defekti onarılır. Transpozisyon flepleri planlanırken flebin apeksinden pivot noktasına olan mesafe, pivot noktasının defekte en uzak noktasına eşit veya daha fazla olması gerekmektedir.

Limberg flep/rhomboid flep: Açıları 60 - 120 olan bir eşkenar dörtgenin defektin bir kenarında tasarlanmasının ardından, pivot noktasından transpoze edilerek defektin onarılması ve donör alanın primer olarak sütüre edilmesi ilkesini baz alır.

Duformental flep: Tasarımında limberg flebine benzer yöntemler kullanılır olup, iç açıları 60 - 120 yerine 30 - 150 olacak şekilde tasarlanır.

Rotasyon: Semisirküler bir flep tasarımıyla, bir pivot noktası etrafında dönerek defektin kapatılmasını sağlayan tekniktir. Flebin çevresi, defektin genişliğinin 5 ila 8 katı büyüklüğünde tasarlanmalıdır. Doku redistribüsyonu, verici bölgenin doğrudan kapatılmasına olanak tanır. Bir arka kesi veya Burrow üçgeni çıkarılması gerginliği azaltmak amacıyla Pivot noktasına uygulanabilir.



Şekil 5 - Rotasyon Flebi (37)

Bilobe: İki adet flebin transpozisyonu ile gerçekleştirilir. İlk transpozisyon flebi, defekt onarımı için kullanılırken, ikinci flep ise ilk flep tarafından ikincil olarak oluşturulan defekti örter.

İnterpolasyon: Bu flepler, defekt alan ile donör saha arasında kalan sağlam cildin altından ya da üstünden geçen bir pediküle sahip olan, bir pivot nokta etrafında döndürülen fleplerdir. Donör alanın defekt alan ile komşuluk ilişkisi bulunmadığı durumlarda kullanılır.

‘Crane’ presibi: Bir flep yardımıyla, greftlenemeyecek bir alanın vaskülerize edilmesinden sonra flebin yüzeyel parçası donör alana iade edilir ve geride kalan subkutanöz parçanın üstüne greftlenir.

2.2.4 Randomize kan akımına sahip fleplerde derinin yaşayabilirliğinin artırılması

Random patternli flepler plastik cerrahide sıkça kullanılır. Kolay tasarlanabilir olması ve ameliyat süresinin kısa olması gibi üstünlükleri bulunsa da, parsiyel nekrozlara bağlı hastanede geçirdiği sürenin uzaması, ardışık ameliyatlar, enfeksiyon, fonksiyonel yetersizlik gibi olumsuz etkileri de vardır (38). Literatürde, bu fleplerin yaşayabilirliği arttırmak için pek çok ajan veya yöntem kullanılsa dahi, cerrahi geciktirme (delay) hala en sık tercih edilen tekniktir (39).

2.2.4.1 Cerrahi Geciktirme

Orijinal ismi "delay fenomeni" olan bu teknik, flep sağkalımını artırdığı konusunda klinik olarak genel bir konsensusa varılan tek yöntemdir. Yöntemin temelinde, kullanılacak flep olarak belirlenmiş olan dokunun vasküler kaynağının kısmi olarak engellenmesi ve sonrasında belirli bir süre beklenmesi neticesinde dokuda mevcut 'zorlu iskemik duruma' yönelik modifikasyonların meydana gelmesidir. Cerrahi geciktirme uygulanmış flepler, meydana gelebilecek iskemi ve nekroza karşı daha dayanıklı ve dirençli hale gelir (40-43).

Geciktirme fenomeni konusunda iki temel görüş kabul görür. İlki, cerrahi geciktirmenin dokuda bir anda gelişecek iskemik duruma hazırladığı, bu sayede iskemi meydana geldiğinde azalmış kan akımına rağmen yaşamsallığın devam ettiği şeklindedir. İkinci görüş ise, cerrahi geciktirme sonrası meydana gelen iskeminin damarlanma artışına yol açmasıyla ilgili olup, her iki görüşün bağlantılı olduğu ve birbirinden ayrılmasının çok güç olduğunu beyan eden üçüncü bir görüş de vardır.

Hoopes ve arkadaşlarına göre cerrahi geciktirme birçok mekanizma aracılığıyla etkili olur. Bunlar, dokudaki oksijen miktarının azalmasına uyum, nonspesifik iltihabi reaksiyon, kan akımında tepkisel bir artış, flep vaskülaritesinde reorganizasyon ve flep dokusu üzerindeki damar tonusunu artıran sinirsel uyarımda kesilmedir (44).

Mekanizmaya bağlı olmaksızın, delay fenomeni flebe olan kan akımında, biyokimyasal süreçlerinde ve fiziksel yapısında değişikliklere neden olarak, tek

aşamada eleve edilen fleplere göre iskemiye daha dirençli flepler meydana getirmektedir (45).

Anatomik değişimler toparlanacak olursa;

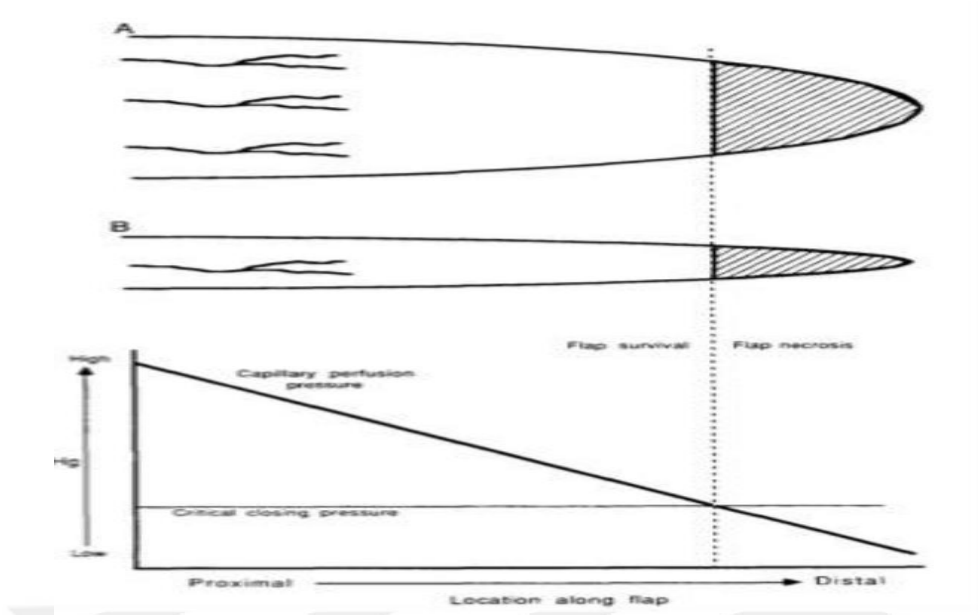
1. Arterlerin çaplarının artışı
2. Çap artışı 'choke' damar tipinde en yüksek miktarda olup, 2 – 4 kat oranda artış tespit edilir.
3. 2 – 3 gün içerisinde bu 'choke' damarlarda hücre sayısı ve boyutunu içeren histolojik değişiklikler oluşur.
4. Mevcut genişlemenin nihai forma ulaşması 7 gün sürer (40).

Kan akımında cerrahi geciktirmeye dikkat çeken bir artış gerçekleşir. Bu artış, arteriyovenöz şantların kapanması, sempatektomi ve katekolaminlere karşı duyarlılığın artışı ile meydana gelir. Böylece, flep dokusu gelecekte meydana gelebilecek kan akımı azalmasına karşı direnç kazanmış olur.

2.2.5 Fizyolojisi ve Patofizyolojisi

2.2.5.1 Flep Fizyolojisi

Random patternli fleplerin vasküler pedikülünün spesifik olarak belirli olmaması nedeniyle, yaşamlarını sağlamak için belirli en boy oranlarına eleve edileceklerin alana göre bağımlı olmaları mutlaklıdır. Bölgesel açıdan değerlendirildiğinde en iyi vasküler orijine sahip baş ve boyunda bu oran 5:1'e kadar çıkabilme ihtimali varken, en zayıf vasküler orijine sahip alt ekstremitede bu oran 1:1'e kadar inebilir. Bölgeler arasında bağlantıların mevcut olması flep yaşamsallığında önemli bir faktördür. Bu bağlantılar, kapiller perfüzyon basıncının kritik seviyelerin altına inmesinin önüne geçer. Random patternli flepler tasarlanırken, belirli oranların üzerine çıkılırsa, kapiller perfüzyon basıncı, derin pleksustaki arteriyollerin kritik kapanma basıncının altına iner ve bu durum, flebin distal kısmında nekroza yol açar (46).



Şekil 6 - Kritik Kapanma Basıncı - Nekroz İlişkisi (46)

Bu vasküler zonlar, Taylor ve Palmer tarafından 1987 yılında Anjiozom olarak isimlendirilmiştir (13). Anjiozomlar, aralarındaki iki çeşit anastomoz vasıtasıyla bağlantı sağlarlar. Bunlardan birincisi ‘gerçek anastomozlar’dır ve çapları sabittir. İkinci anastomoz türü ise ‘choke anastomozlar’dır. Choke anastomozlar normal şartlar altında gerçek anastomozlardan daha ince yapıya sahiptirler, ancak flebe cerrahi geciktirme işlemi gerçekleştirildiğinde çapları genişleyerek gerçek anastomozların boyutuna ulaşırlar.

2.2.5.2 Flep Patofizyolojisi

Flep kaybındaki genel görüş, cerrahi travma nedeniyle meydana gelen vazospazm, tromboz ve yetersiz distal vaskülarite olduğu şeklindedir (11). Patolojik mekanizma bakımında sınırlı bilgi olsa dahi, vazoaaktif nörohümorale maddelerin normal ve hastalıklı durumda periferik vasküler tonüs üzerindeki etkileri hakkındaki çalışmalar, bize flep cerrahisindeki vazospazm ve tromboz bakımından perspektif kazandırır (47-52). Nitrik Oksit (NO) ve Prostasiklin (PGI₂) gibi endotelden orijin alan relaksasyon faktörleri (EDRF) damar düz kaslarında relaksasyon sağlar ve trombosit agregasyonunun inhibisyonunu sağlar. Diğer yandan Tromboksan A₂ (TXA₂) ve Endotelin (ET-1) gibi endotelden orijin alan

konstriktör faktörler (EDCF) vasküler tonüsü artırır. Fizyolojik şartlar altında bu faktörler arasında doku perfüzyonunun stabilizasyonunda hassas bir denge mevcuttu, ancak cerrahi travmaya nedeniyle bu denge yitirilebilir. Travmaya uğramış sinir uçlarından noradrenalin (NA) secrete edilir, vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu yol açar. Plateletler tarafından lökotrienler, serotonin (5HT2) ve TXA2 secrete edilir, hasarlanmış vasküler endotel hücreler tarafından salgılanan ET-1 vasokonstriksiyon ve intravasküler trombosit agregasyonuna neden olur. Bu durum, özellikle de flebin distal bölgesinde perfüzyon basıncının düşük ve kan akımındaki azalmaya bağlı olarak vazokonstriktör maddelerin konsantrasyonunun artmış olduğu küçük arterlerde ortaya çıkar. Hemolize uğramış eritrositlerden secrete edilen hemoglobin de güçlü bir vazokonstriktör ajandır. Mast hücrelerinden secrete edilen histamin, membran geçirgenliğini etkileyerek ödem oluşumuna neden olur. Travmatize olmuş vasküler endotelden EDRF'lerin oluşumu azalır. Endotel fonksiyonunun kaybı arttıkça NA ve 5HT2'nin katekol-o-metil transferaz ve monoamin oksidaz tarafından yıkımı azalır. Nihayetinde cerrahi travmada lokal olarak yüksek seviyede vazokonstriktif ve protrombotik nörohümorale maddeler mevcuttur ve bu maddeler flep cerrahisinde vazospazmı artırır ve tromboza yol açar.

İskemiye maruz kalmış damarların reperfüzyonu sırasında plateletlerden, nötrofillerden ve endotel hücrelerden superoksit radikalleri sentezlenir ve bu serbest radikaller reperfüzyon sırasında vasküler çeperde hasara neden olurlar.

2.2.6 Flep Cerrahisinde İskemik Moleküler Değişiklikler

2.2.6.1 Ksantin Dehidrogenaz/Ksantin Oksidaz Enzim Sisteminin İskemi - Reperfüzyon Hasarındaki Etkileri

İnsanlarda, sıcak iskekiye dayanma süresi cilt dokusu için 6-8 saat ve kas dokusu 2-2.5 kadardır (53-57). Bu süreyi aşan iskemik durum, enerji tükenmesine ve oksijen türevli serbest radikal kaynaklı iskekiye reperfüzyon hasarına neden olur. Özellikle, iskeminin uzama durumunda, cilt ve kas dokularında bulunan adenosin trifosfat (ATP), hücre içi kalsiyum artışıyla birlikte hipoksantine dönüşür (58). Ayrıca, hücre içindeki kalsiyum artışı nedeniyle sitozolik proteazlar aktive olur ve ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaza çevirir (59, 60). Reperfüzyon sırasında, hipoksantin mevcut olduğunda, ksantin oksidaz moleküler oksijeni indirger ve

süperoksit üretir (61). Kararsız süperoksit radikalleri dismutasyon reaksiyonu sonucunda spontan olarak hidrojen peroksit'e transforme olur. Aynı zamanda kararsız süperoksit radikalleri, bir geçiş metali varlığında hidrojen peroksit (H_2O_2) ile reaksiyona vererek en kuvvetli sitotoksik oksijen radikali olan hidroksil radikalini ($OH\cdot$), Haber-Weiss (Fenton) reaksiyonu sayesinde oluşturur (59). Hipoksantin/Ksantin oksidaz sistemi, iskemik rat kas ve cildindeki oksijen radikallerinin ana kaynağı olduğu yönünde yapılan çalışmalar bulunmaktadır (63, 64).

2.2.6.2 İskemi Reperfüzyon hasarında Nötrofilik nikotinamid adenin difosfat (NADPH) ve myeloperoksidaz (MPO) enzim sistemi

Aktive nötrofiller NADPH oksidaz aracılığıyla büyük miktarda süperoksit üretirler ve bu süperoksit, dismutasyon sonucu hidrojen peroksit ve hidroksil iyonlarına dönüşerek dokuya zarar verir (65). Ayrıca nötrofillerde bol miktarda bulunan ve onlara özgü olan MPO, H_2O_2 'nin hipoklorik aside ($HOCl$) dönüştürmeyi hızlandırır (66, 67). Nötrofillerin iskemi reperfüzyon hasarı üzerindeki etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda kimyasal ajanlar kullanılarak nötrofil sayısının azaltılması ve nötrofil hücrelerine karşı geliştirilen monoklonal antikorların tedavi amacıyla kullanılmasıyla iskemi reperfüzyon hasarının azaldığı gösterilmiştir (68-72).

2.2.6.3 İskemi Reperfüzyon Hasarında Hücre içi Kalsiyum Birikimi

DeneySEL çalışmalar, myokardial reperfüzyon sırasında hücre içi kalsiyum birikiminin hücre ölümünde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (73). Uzun süreli iskemi sonrasında ATP üretimi duraksar ve glikoliz etkinleşir. Bunun sonucunda ATP'nin parçalanması, laktat ve hidrojen iyonlarının hücre içinde birikmesine ve asidoza neden olur (74). Bu biriken hidrojen iyonları, Na/H kanalını aktive ederek hidrojen iyonlarının dışarı atılmasını ve sodyum iyonlarının hücre içinde depolanmasını sağlar, böylece pH dengesini korumaya çalışır. Hücre içindeki sodyum birikiminin artmasında bir diğer etken ise enerjiye bağımlı $Na-K-ATPaz$ pompasının etkinliğini kaybetmesidir (75, 76). Sodyumda meydana gelen bu fazla artış, Na/Ca kanalının açılmasına ve hücre içindeki sodyum ile dışarıdaki

kalsiyumun yer değiştirmesine yol açar (77-80). Hücre içindeki biriken kalsiyum, sitozolden mitokondriye geçer, bu da mitokondrinin depolarizasyonuna neden olur ve ATP üretimini engelleyerek hücre ölümüne yol açar (81, 82).

2.2.6.4 Serbest oksijen radikallerinin etkileri

Lipid, protein, enzim, karbonhidrat ve DNA gibi önemli hücresel bileşenler serbest oksijen radikalleriyle etkileşirler.

Hücre zarında yerleşimli lipidlere etkileri (yağ peroksidasyonu):

Oksijen radikallerinin hasarından en çok etkilenen moleküller lipidlerdir. Hücre zarında bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları, oksijen radikalleriyle reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Bu reaksiyon sonucunda bu moleküllerin zarar görmesi, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Mevcut hasar geri dnşmszdir.

Tepkimenin iki aşaması vardır;

1- Metil grubunun oksijen radikaliyle reaksiyona girmesi sonucu, lipid molekülünde yerleşik alkilik hidrojenin koparılması ve aynı anda alkil radikalinin oluşması meydana gelir. Alkil radikali, oksijenle reaksiyona girerek hidroksil radikali üretir. Bu hidroksil radikali, lipid peroksidasyonunu tetikleyebilen bir moleküldür.

2- Hücre zarındaki lipidler, oksijen radikalleriyle reaksiyona girer ve lipid peroksit radikalleri meydana gelir.

Lipid peroksit radikalleri, hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerine etki ederek yeni lipid radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu döngü, lipid radikallerinin aldehit ve benzeri bileşiklere dönüşmesiyle sona erer. Bu reaksiyon sonucunda oluşan malondialdehit (MDA), fosfolipidlere, nükleik asitlere ve proteinlerin amino gruplarına zarar verir. Bu şekilde reaksiyon sona erer ve radikal özellik taşımayan bir ürün meydana gelir (80). MDA, bu reaksiyonlara özgü veya miktarını belirten bir göstergesi değildir; ancak tepkimenin şiddetiyle ilişkili bir bulgudur (84).

Proteinlerle Tepkime: Serbest radikallerin, tiyol ve çift bağ içeren aminoasitler olan sistein, fenilalanin, triptofan, histidin, tirozin ve metioninle tepkimeye girme eğilimi yüksektir. Eğer bu aminoasitleri içeren veya katalizör olarak görev yapan enzimler ortamda bulunuyorsa, bunlar da inhibe olabilir. Bunun dışında, zar proteinleriyle gerçekleşen tepkimeler sonucunda çapraz bağ oluşumu ve agregasyon meydana gelebilir. Yapısal olarak dirençli olan prolin, lizin ve benzeri aminoasitler, serbest radikaller tarafından enzimatik olmayan hidroksilasyona maruz kalabilirler (85).

Karbonhidratlarla Tepkime: Oksaloaldehitler, hidrojen peroksit ile monosakkaritlerin reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Bu moleküller, proteinler ve genetik materyallerle bağlar oluşturabilirler. Ayrıca, temel bileşenlerden biri olan hyalüronik asit, mevcut radikallerle reaksiyona girerek yumuşak doku yapısının kaybına ve sıvı akışının bozulmasına yol açar (86).

Genetik Materyaller ile Tepkime: DNA'nın iyonizan radikaller tarafından zarar görmesi, mutasyonlara ve hücresel düzeyde ölüme yol açar. Hücresel düzeyde ölüm, iki şekilde gerçekleşir: DNA'nın sarmal yapısının bozulması ve nükleik asitlerdeki bazların modifikasyonu (85).

2.2.6.5 Antioksidan savunma mekanizmaları

Hücresel ölüm, DNA'nın sarmal yapısının zarar görmesi ve nükleik asitlerin bazlarının değişmesi şeklinde iki şekilde meydana gelir. Bu metabolit, enfeksiyöz ajanlara karşı direnç sağlama ve sinyal sistemlerinde rol oynama gibi faydalı işlevlere sahipken, aynı zamanda oksidatif stresin artışıyla yağlara, DNA'ya ve protein yapılarına zarar verme gibi olumsuz etkiler de gösterebilir (86). SOD, vücutta enfeksiyon, düşük doku oksijen seviyesi, travma gibi birçok faktörle meydana gelebilir ve oksidatif stresin artmasına yol açar (87). Bu radikallerle reaksiyona giren ve olası hasarı önleyen bileşiklere antioksidan denir. Bu bileşikler, radikallerin hedef molekülleri etkilemeden önce oksijenin daha reaktif radikallere dönüşmesini ya da zincirleme reaksiyonlar başlatmasını engelleyerek etkilerini gösterir (88). Vücudumuzda oluşabilecek oksijen radikallerine karşı koruma sağlayan çeşitli savunma mekanizmaları bulunmaktadır (89). Bu sistem, fiziksel engeller, koruyucu mekanizmalar, onarım süreçleri ve antioksidan savunmalarından oluşur. Bedenimizde antioksidanlar iki şekilde

bulunurlar: 1- Enzimatik olanlar; katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz, 2- Enzimatik olmayanlar; flavonoidler, glutatyon (GSH), askorbik asit (C vitamini), alfa-tokoferol (E vitamini), karotenoidler ve diğer antioksidanlar (86).

2.2.6.6 Süperoksit dismutaz (SOD)

Serbest oksijen radikallerinin hasarına karşı oluşturulan savunma, SOD enzimi aracılığıyla başlar. SOD, oksijen radikali ile reaksiyona girerek daha zararlı olan hidroksil radikalinin oluşumunu engeller. Oksijen radikali ise oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüşür. Tepkimenin sonunda oluşan hidrojen peroksit, SOD enzimini inhibe eder (86). SOD, metalloprotein yapısına sahip bir enzimdir ve dört farklı formu bulunur. Oksijen radikali, sulu ortamda kendiliğinden dismutasyona uğrayarak hidrojen peroksit ve oksijen üretir. Ancak ortamda SOD bulunduğunda, bu dismutasyon 10.000 kat daha hızlı gerçekleşir. Ayrıca SOD, oksijen radikalinin diğer moleküllerle tepkimeye girmesini engelleyerek hidroksil iyonu gibi daha toksik radikallerin oluşumunu durdurur. Oksidatif stres ve oksijen basıncının yükseldiği durumlarda, SOD aktivitesi de artar.

SOD'nin varlığında üretilen hidrojen peroksit, Haber-Weiss veya Fenton reaksiyonu aracılığıyla çok daha reaktif hidroksil iyonlarına dönüşebilir. Bu duruma karşı ise ikinci savunma hattını katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) oluşturur (90).

2.2.6.7 Katalaz (KAT)

Katalaz, hücrelerimizde doğal olarak bulunan ve hemoprotein yapısına sahip bir enzimdir. Hücrelerdeki toplam miktarının %20'si sitoplazmada, %80'i ise peroksizomlarda yer alır. Tetramerik yapıya sahip olup, aktif formunun merkezinde hem grubu bulunur. Hidrojen peroksit seviyesinin arttığı ortamda katalitik bir reaksiyon tetiklenir ve iki hidrojen peroksit molekülü suya dönüştürülerek zararsız hale getirilir (84). Bu reaksiyonda, katalaz bir hidrojen peroksit molekülünden elektron alırken, diğer moleküle de elektron verir. Hidrojen peroksit oluşum hızındaki artışlar, katalaz aktivitesinde bir yükselmeye

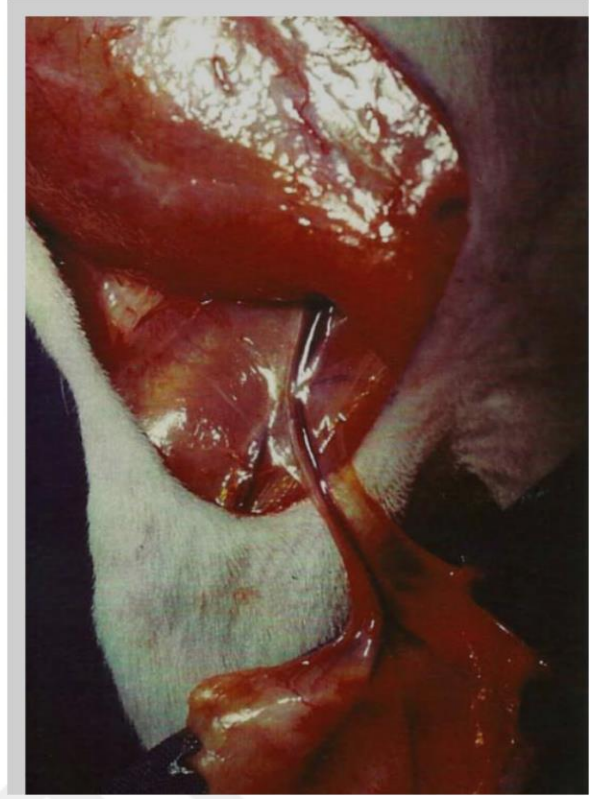
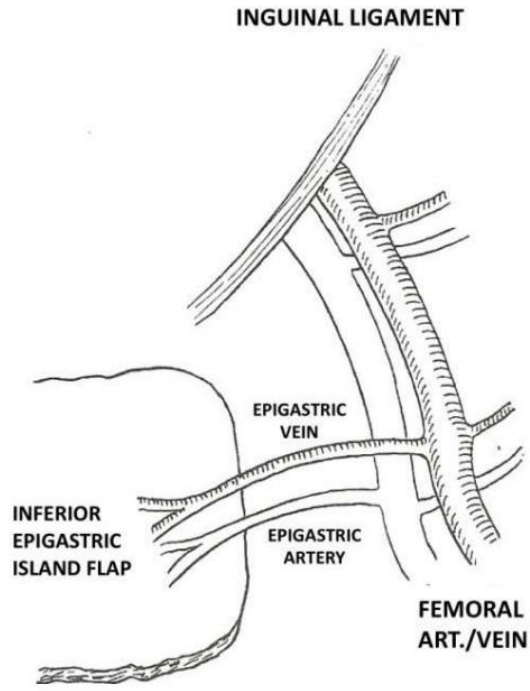
yol açar ve glutatyon tükenmesini engeller. Oksijen radikali, katalazın aktivitesini engeller (91).

2.2.6.8 Glutatyon peroksidaz (GPx)

Endojen savunma mekanizmaları arasında en önemli sistem glutatyon sistemidir. Bu sistem, hücre içi detoksifikasyonu gerçekleştirir ve yağ peroksidasyonunu engeller. GPx, selenyum bağımlı bir enzim olup, hidrojen peroksiti detoksifiye ederek okside glutatyon ve su üretir. Glutatyon redüktaz ve nikotinamid adenindinükleotidin ortamda bulunması, GPx'in antioksidan olarak işlev görmesi için gereklidir (92).

2.3. Rat Epigastrik Flep Anatomisi

Ratlarda epigastrik flep, kaudalde kasıktan başlayıp kranialde ksifoide kadar, medialde orta hattan başlayıp lateralde abdominal derinin bitip sırt derisinin başladığı sınıra kadar planlanabilir. Epigastrik flebi besleyen vasküler kaynak süperfisyonel epigastrik arter ve vendir. Süperfisyonel epigastrik damarların vasküler paterni sabittir ve varyasyon nadiren görülür. Süperfisyonel epigastrik trunkus kasık bölgesinde femoral arter ve venden orijin alarak karın duvarı derisine girer. Ana trunkusun küçük bir dalı medial karın derisine uzanarak kranial yönde vertikal olarak ilerler ve internal mammarial damarlar ile anastomoz yapar. Süperfisyonel epigastrik trunkusun büyük bir kısmı ise geniş bir damar olarak yukarı doğru midlateral hatta uzanarak lateral torasik arterin dalları ile anastomoz yapar (**Figür 1**). Süperfisyonel epigastrik damarların vasküler paterni sabitken; süperfisyonel epigastrik trunkusun lateral dallanması varyasyon gösterir. Benzer biçimde lateral torasik arterden kollateral ile beslenmesi de varyasyon gösterir. Ratlarda epigastrik flep tasarlanacağı zaman, distal uç proksimal uca göre daha iskemik kalabileceğinden süperfisyonel epigastrik trunkusun lateral dalı mümkün olduğunca flebin uç kısmına kadar flebe dahil edilir. Dolayısıyla flep eleve edilirken medialden laterale doğru kaldırılmalı ve damarlar flebin altında görüldüğünde bu damarlar flebe dahil edilerek lateral insizyon yapılmalıdır (93).



Figür 1. Ratlarda Epigastrik Ada Flebinin Pedikülünün Şematik Ve Canlı Üzerindeki Gösterimi (94)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kontrollü randomize hayvan deneyi olarak planlanmıştır. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınması sonrasında işlemlere başlanmıştır. Bütün işlemler, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

3.1 Kullanılan Hayvanlar ve Gereçler

Çalışma gruplarında 40 adet 2-4 aylık dişi Wistar-Albino cinsi 250-350 gram ağırlığında rat kullanılmıştır. Deney süresince tüm hayvanlar, 22-24°C sıcaklık ve %45-50 nem oranına sahip odalarda, 12 saatlik aydınlık ve karanlık döngüsüne uygun şekilde tutulmuş, su ve yiyeceğe serbestçe erişebilmeleri sağlanmıştır. Gruplar randomize edilmiş. Ratlardaki her biri, ait oldukları grup ve deney ile ilişkilendirilen özel küpelerle numaralandırılmıştır. İntramusküler (İM) olarak 90 mg/kg ketamin (Ketalar; Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul - Türkiye) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun; Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul - Türkiye) verilerek genel anestezi sağlanmıştır. Oksijen saturasyonu, vücut ısısı ve solunum sayısı devamlı olarak monitörize edilmiştir.

Çalışma modeli olarak gruplarda 3x6 cm boyutlarında hazırlanan epigastric fleplerin altına silikon tabaka yerleştirilerek 7 saat süre ile iskemi uygulandıktan sonra reperfüze ettik. Silikon tabaka 7 günlük postoperative takip süresince flep ile taban arasında bırakıldı.

3.2 Ratların Gruplandırılması

Her grup 8 adet rat içerecek şekilde; 5 grup organize edilmiştir; Kontrol, Delay, Traneksamik Asit, Verapamil, Salisilik Asit grupları olmak üzere. Anesteziyi takiben ölen 3 ratın ölmüş olup yerine 3 yeni rat eklendi. Bütün gruplardaki deneklerin epigastrik flebine modifikasyon olarak flebin tabandan imbibisyonla kanlanmasını kesmek amacıyla flep tabanına silikon tabaka yerleştirilmiştir.

Kontrol Grubu (Kontrol): Sağ taraf epigastrik flebin pediküllü bir biçimde eleve edilmesini takiben mikroskop yardımıyla epigastrik arter ve ven pedikül içinde izole edildi ve sonrasında mikroklempler ile kan dolaşımı durduruldu. 7 saatlik iskeminin ardından artere ve vene yerleştirilmiş olan mikroklempler çıkarıldı. Tabana silikon tabaka yerleştirilmesini takiben flep yerine suture edildi. Fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinesi ve aynı parametreler ile 3. ve 7. günlerde fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı ve flebin kontraksiyonu gözlemlendi.

Cerrahi Geciktirme Grubu (Delay): Sağ taraf epigastrik flebin bütün kenarlarının insizyonunu takiben birbirine suture edilmiştir. 1 hafta sonra sağ taraf epigastrik flebin pediküllü bir biçimde eleve edilmesini takiben mikroskop yardımıyla epigastrik arter ve ven pedikül içinde izole edildi ve sonrasında mikroklempler ile kan dolaşımı durduruldu. 7 saatlik iskeminin ardından artere ve vene yerleştirilmiş olan mikroklempler çıkarıldı. Tabana silikon tabaka yerleştirilmesini takiben flep yerine suture edildi. Fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinesi ve aynı parametreler ile 3. ve 7. günlerde fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı ve flebin kontraksiyonu gözlemlendi.

Traneksamik Asit Grubu (TXA): Sağ taraf epigastrik flebin pediküllü bir biçimde eleve edilmesini takiben mikroskop yardımıyla epigastrik arter ve ven pedikül içinde izole edildi ve sonrasında mikroklempler ile kan dolaşımı durduruldu. 7 saatlik iskemi süresi dolduğunda klemp açılmadan 30 dakika önce 100mg/kg traneksamik asit (Heraljit; VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş. Ankara - Türkiye) flebin tabanına topikal olarak damlatma yöntemiyle tabana tamamen yayılması sağlanarak uygulandı ve takiben artere ve vene yerleştirilmiş olan mikroklempler çıkarıldı. Tabana silikon tabaka yerleştirilmesini takiben flep yerine suture edildi. Fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinesi ve aynı parametreler ile 3. ve 7. günlerde fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı ve flebin kontraksiyonu gözlemlendi.

Verapamil Grubu (VP): Sağ taraf epigastrik flebin pediküllü bir biçimde eleve edilmesini takiben mikroskop yardımıyla epigastrik arter ve ven pedikül içinde izole edildi ve sonrasında mikroklempler ile kan dolaşımı durduruldu. 7

saatlik iskemi süresi dolduğunda klemp açılmadan 30 dakika önce tek doz 0.3 mg/kg verapamil (İsoptin; Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul -Türkiye) intraperitoneal enjekte edilerek uygulandı ve takiben artere ve vene yerleştirilmiş olan mikroklempler çıkarıldı. Tabana silikon tabaka yerleştirilmesini takiben flep yerine sütüre edildi. Fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinesi ve aynı parametreler ile 3. ve 7. günlerde fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı ve flebin kontraksiyonu gözlemlendi.

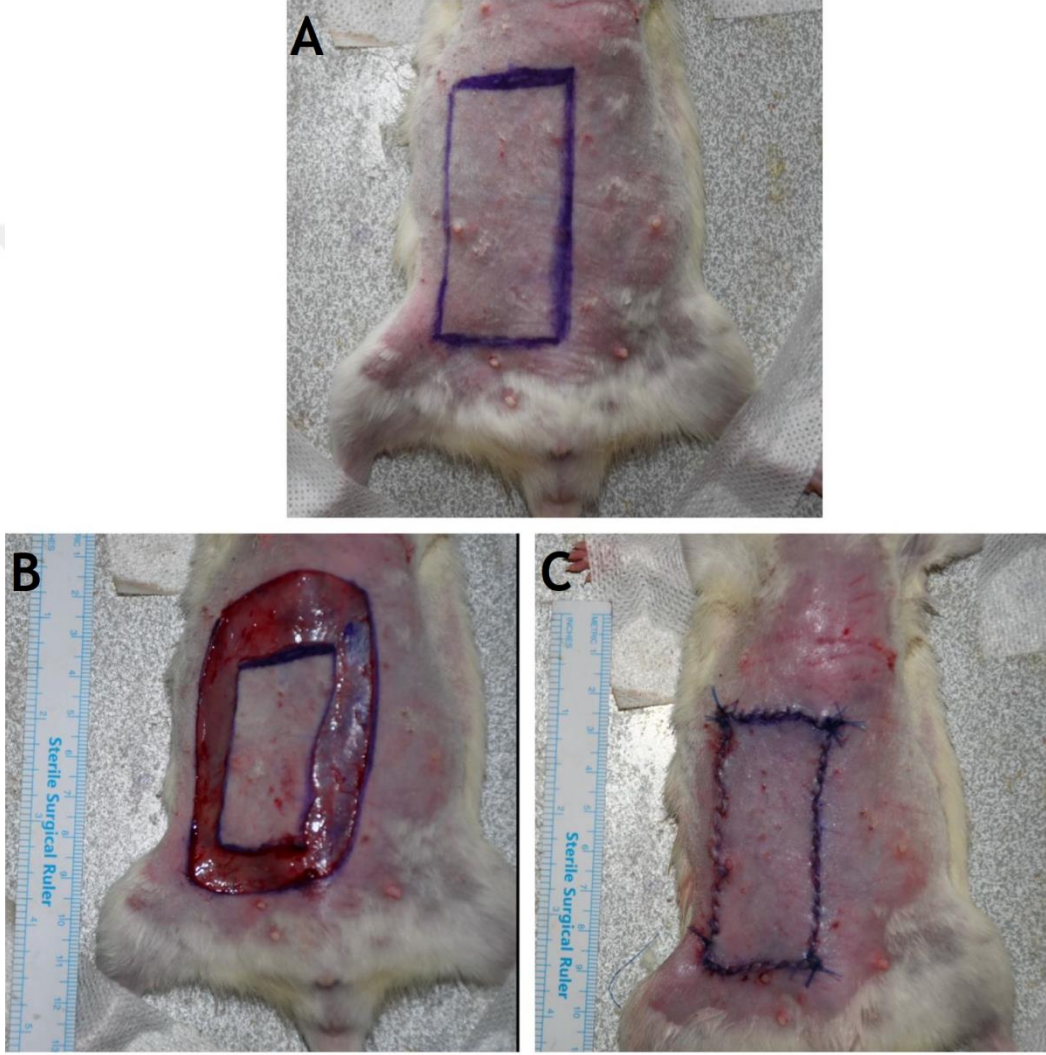
Asetil Salisilik Asit Grubu (ASA): Sağ taraf epigastrik flebin pediküllü bir biçimde eleve edilmesini takiben mikroskop yardımıyla epigastrik arter ve ven pedikül içinde izole edildi ve sonrasında mikroklempler ile kan dolaşımı durduruldu. 7 saatlik iskemi süresi dolduğunda klemp açılmadan 30 dakika önce tek doz 100 mg/kg asetil salisilik asitin (Aspirin; Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul -Türkiye) 1 cc SF içinde çözülmesini takiben 30 mg/kg asetil salisilik asit (0.3 cc) intraperitoneal olarak uygulandı ve takiben artere ve vene yerleştirilmiş olan mikroklempler çıkarıldı. Tabana silikon tabaka yerleştirilmesini takiben flep yerine sütüre edildi. Fleplerin aynı uzaklıktan aynı fotoğraf makinesi ve aynı parametreler ile 3. ve 7. günlerde fotoğrafları çekilerek nekroz alanlarının yayılımı ve flebin kontraksiyonu gözlemlendi.

3.3 Cerrahi Yöntem

İntramusküler 90mg/kg ketamin ve 5mg/kg xylazine enjeksiyonunu takiben anestezi etkisinin oluşması için bir süre beklendi. Anestezinin derinliği kalp atımı, solunum ve kas tonusu takibi ile monitorize edildi. Ratlar sırayla cerrahi işlem uygulanacak olan alana sırt üstü yatırıldı. Abdominal bölgedeki tüyler traş edildi. Abdomen sağ tarafında işaret kalemi ve cetvel kullanılarak 6x3 cm boyutlarında kaudal bazlı epigastrik flep dizayn edildi.

Daha sonra %10'luk povidon iyodür çözeltisi ile abdomen bölgesi dezenfekte edilerek cerrahi işleme hazır hale getirildi. Flep 4 kenarından insize edilerek ve pannikülöz tabaka katılarak eleve edildi. Arter ven dışındaki tüm dokular kesilerek vaskülarize ada flep haline getirildi.

Delay grubunda; epigastrik fleplerin dört kenarı pannikülöz tabaka dahil insize edildikten sonra flep eleve edilmeden insizyonlar tekrar sutüre edilerek flepler 7 gün süre ile geciktirme işlemine tabi tutuldu.



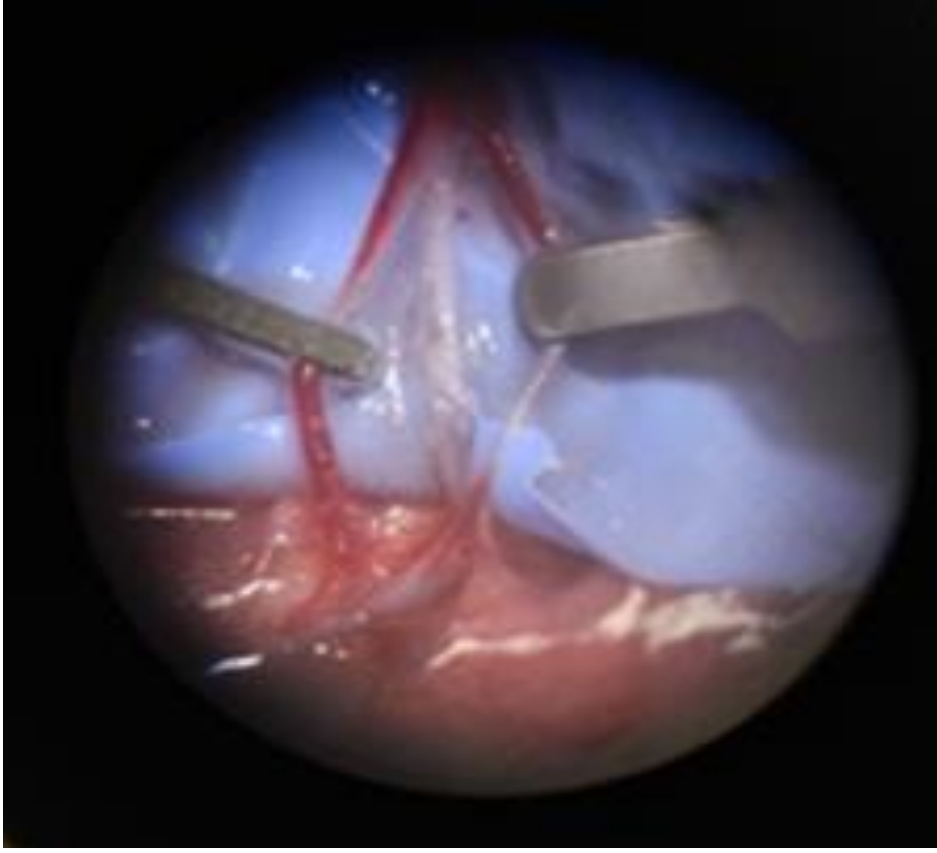
Figür 2: Cerrahi Geciktirme 1. Seans Fotoğrafları. (A) Preop, (B) İntraop, (C) Postop

Tüm gruplarda anestezi uygulanarak flepler pedikül bazlı olarak eleve edildi, elevasyon sırasında cildin tüm katlarının insizyonuna ve pannikulus karnozus'un da flebe dahil edilmesine dikkat edildi. Silikon tabaka flebin yatağına yerleştirildi.



Figür 3: İntraoperatif Silikon Tabaka Yerleştirilmesi

İskemi oluşturulması; mikroskop yardımıyla pedikülün arteri ve veni izole edildi. Flebin elevasyonunu takiben önce arter sonra ven sırasıyla A2 ve V2 mikroklemple klemplendi. Kan akımının tamamen engellendiği mikroskop altında gözlenerek verifiye edildi.



Figür 4: Kan Dolaşımı Mikroklemplerle Kesilmiş Damarların Mikroskop Altındaki Görünümü

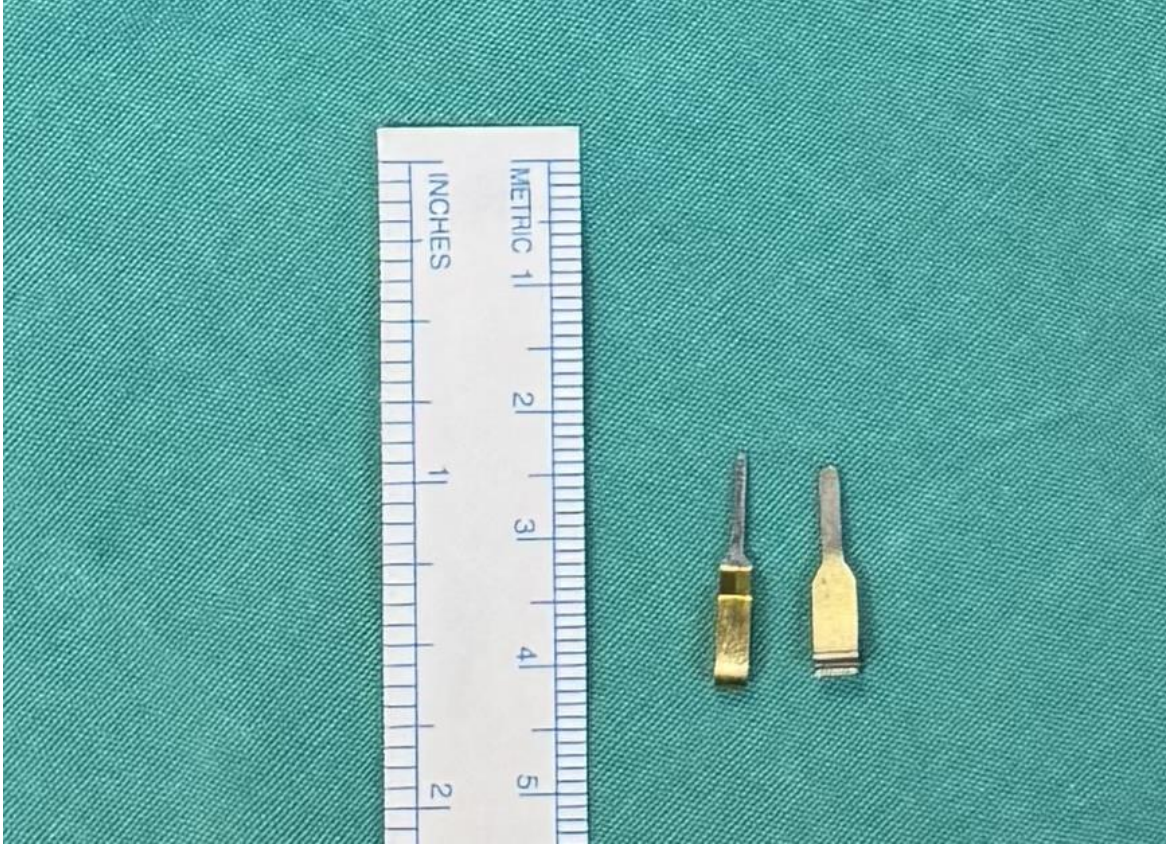
Flepler bu şekilde 7 saat iskemide tutuldu. İskemi süresinin dolmasıyla beraber gruplara göre uygulamalar ve enjeksiyonlar yapıldı.

TXA grubu; 100mg/kg traneksamik asit topikal olarak flep tabanına uygulandı.

VP grubu; 0.3 mg/kg verapamil intraperitoneal olarak enjekte edildi.

ASA grubu; 30 mg/kg asetil salisilik asit intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Daha sonra her grupta mikroklempler damarlar travmatize edilmeden çıkarıldı. Mikroskop yardımıyla arterin ve venin reperfüze olduğu gözlenerek verifiye edildi. Flep yatağına silikon tabaka yerleştirilmesini takiben, flep yerine anatomik lokalizasyonuna uygun biçimde yerleştirildi ve cilt kenarlarından sutüre edildi. Yara pansumanı sırasında flep cildinin üzerine metranidazol topikal olarak sürülerek self mutilasyon engellendi.



Figür 5: A2 ve V2 Mikroklempler

3.4 Değerlendirme

Postoperatif 7. gün fleplerin takibi sonucunda ortaya çıkan nekrotik alanların mutlak olduğuna karar verildi. Makroskopik inceleme için çekilmiş olan fotoğraflar sayesinde elde edilen alan ölçüm verileri analiz edildi ve istatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırıldı. Hem makroskopik hem klinik değerlendirme amacıyla kanamayan, eskarlı ve nekrotik alan dışında kalan alanın tüm flep alanına oranlandı. Flebin uzun ve kısa kenarları makroskopik olarak değerlendirildi.



Figür 6: Salisilik Asit Grubu Epigastrik Flep Postoperatif 7. Gün

3.4.1 Makroskopik İnceleme

Fleplere ilk iki gün %10'luk povidon iyodür çözeltisi kullanılarak pansuman yapıldı. Flepler, yaşayabilirlikleri 1, 3, ve 7. günlerde takip edildi. Postoperatif 7. gün nekrotik alanın kesin formasyonu olduğu düşünülerek aynı mesafeden, aynı açıdan, aynı fotoğraf makinesiyle ve aynı parametreleri kullanılarak tüm flepler görsel olarak kayıtlara alındı. Ölçümleri kaydetmek amacıyla tüm fotoğraflarda cetvel bulunduruldu. Ardından çekilmiş olan fotoğraflar ImageJ ve Adobe Photoshop programları aracılığıyla piksel sayma yöntemi kullanılarak nekrotik alanlar toplam flep alanlarına oranlandı.



Figür 7: ImageJ Programı Ve Alan Hesaplama Görüntüleri

Elde edilmiş olan veriler doğrultusunda nekrotik alanlara sahip ratların fotoğrafları profesyonel 3. parti tarafından illüstre edildi. Bütün grupların bir arada olduğu ve tüm ratları içeren tablolar oluşturuldu (**Tablo 1**).



Tablo 1. Grupların Nekroz Görüntüleri

3.4.2 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama $\pm$ SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

Gruplara göre standart hesaplanan (6x3) alana göre nekroz oranı (%), uzun kenar kontraksiyon oranı (%), kısa kenar kontraksiyon oranı (%) değerlerinin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi, kontrakte alana göre nekroz oranı (%), alan kontraksiyon oranı (%) değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Standart hesaplanan flep alanine (6x3 cm) göre nekroz oranı (%) ortalaması; Kontrol grubu 7.00±0.67, Delay grubu 11.89±0.49, Traneksamik asit grubu 7.18±0.38, Verapamil grubu 7.84±0.61, Salisilik asit grubu 8.17±0.56 olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre standart hesaplanan (6x3) alana göre nekroz oranı (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (F=104.925, p<0.001) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara Göre Standart Hesaplanan (6x3) Alana Göre Nekroz Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	F	p
Standart Hesaplanan (6x3) Alana Göre Nekroz Oranı (%)	Kontrol	7.00±0.67	7.00 (6.18-8.08)	F=104.925	<0.001
	Delay	11.89±0.49	11.65 (11.44-12.70)		
	Traneksamik asit	7.18±0.38	7.08 (6.69-7.87)		
	Verapamil	7.84±0.61	8.07 (6.81-8.45)		
	Salisilik asit	8.17±0.56	8.15 (7.54-9.11)		

F:One-Way ANOVA Testi

Standart hesaplanan (6x3) alana göre nekroz oranı (%) değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmalarında Kontrol—Delay, Kontrol—Verapamil, Kontrol— Salisilik asit, Delay— Traneksamik asit, Delay— Verapamil, Delay— Salisilik asit, Traneksamik asit— Salisilik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Standart Hesaplanan (6x3) Alana Göre Nekroz Oranı (%) Değerleri İkili Karşılaştırmalar

	p
Kontrol—Delay	<0.001
Kontrol— Traneksamik asit	1.000
Kontrol— Verapamil	0.045
Kontrol— Salisilik asit	0.002
Delay— Traneksamik asit	<0.001
Delay— Verapamil	<0.001
Delay— Salisilik asit	<0.001
Traneksamik asit— Verapamil	0.226
Traneksamik asit— Salisilik asit	0.010
Verapamil— Salisilik asit	1.000

**Bonferroni Düzeltmeli p değerleri*

Kontrakte Alana göre nekroz oranı (%) ortalaması; Kontrol grubu 23.61±1.81, Delay grubu 15.50±0.62, Traneksamik asit grubu 22.38±1.09, Verapamil grubu 21.06±1.32, Salisilik asit grubu 19.59±0.90 olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre kontrakte alana göre nekroz oranı (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=31.184$, $p<0.001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara Göre Kontrakte Alana Göre Nekroz Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	χ^2	p
Kontrakte Göre Nekroz Oranı (%)	Kontrol	23.61±1.81	23.54 (21.58-26.18)	$\chi^2=31.184$	<0.001
	Delay	15.50±0.62	15.72 (14.46-16.09)		
	Traneksamik asit	22.38±1.09	22.48 (20.23-23.55)		
	Verapamil	21.06±1.32	20.84 (19.25-23.83)		
	Salisilik asit	19.59±0.90	19.59 (18.27-20.69)		

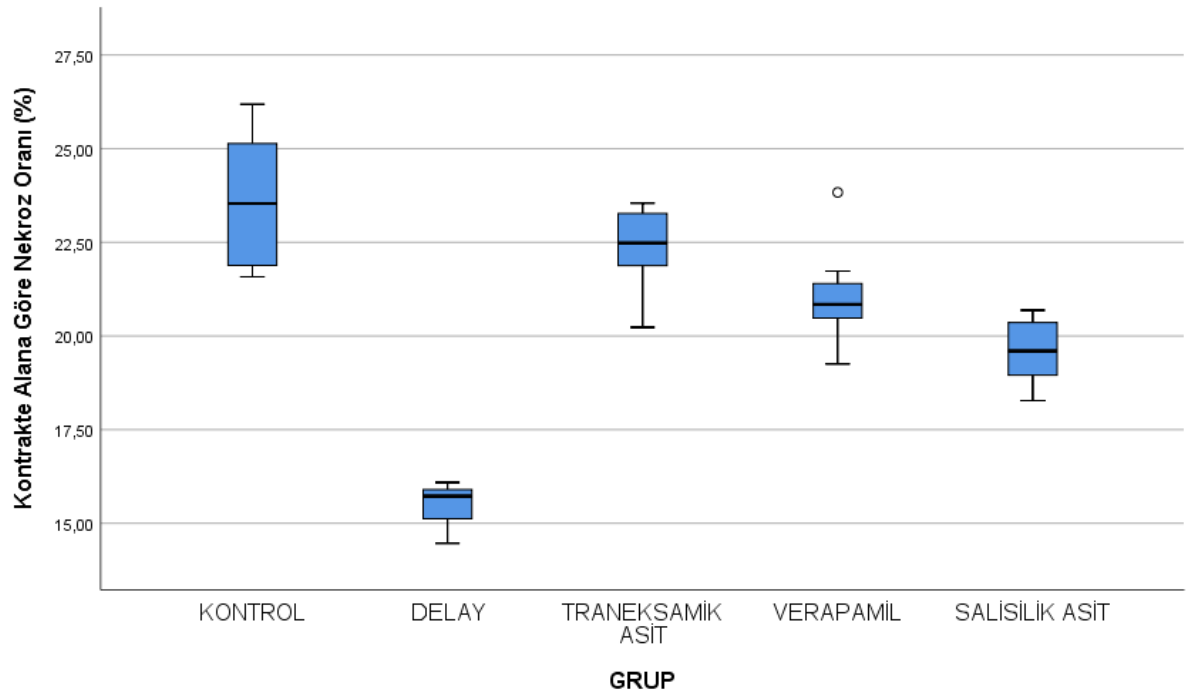
χ^2 :Kruskal Wallis Testi

Kontrakte alana göre nekroz oranı (%) değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmalarında Kontrol—Delay, Kontrol— Salisilik asit, Delay— Traneksamik asit, Delay— Verapamil arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrakte Alana Göre Nekroz Oranı (%) Değerleri İkili Karşılaştırmaları

	p
Kontrol—Delay	<0.001
Kontrol— Traneksamik asit	1.000
Kontrol— Verapamil	0.467
Kontrol— Salisilik asit	0.011
Delay— Traneksamik asit	<0.001
Delay— Verapamil	0.034
Delay— Salisilik asit	0.996
Traneksamik asit— Verapamil	1.000
Traneksamik asit— Salisilik asit	0.109
Verapamil— Salisilik asit	1.000

*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri



Grafik 1. Gruplara Göre Kontrakte Alana Göre Nekroz Oranı (%) Dağılımı

Uzun kenar kontraksiyon oranı (%) ortalaması; Kontrol grubu 19.70 ± 3.76 , Delay grubu 26.02 ± 4.34 , Traneksamik asit grubu 17.88 ± 1.19 , Verapamil grubu 15.45 ± 3.05 , Salisilik asit grubu 15.96 ± 2.21 'dir. Gruplara göre uzun kenar kontraksiyon oranı (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($F=14.985$, $p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara Göre Uzun Kenar Kontraksiyon Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ort $\pm$ SS	Medyan (Min-Max)	F	p
Uzun Kenar Kontraksiyon Oranı (%)	Kontrol	19.70 ± 3.76	19.60 (13.68-25.18)	$F=14.985$	<0.001
	Delay	26.02 ± 4.34	25.48 (20.95-35.65)		
	Traneksamik asit	17.88 ± 1.19	17.78 (16.00-19.78)		
	Verapamil	15.45 ± 3.05	14.90 (11.93-21.12)		
	Salisilik asit	15.96 ± 2.21	15.80 (12.47-19.47)		

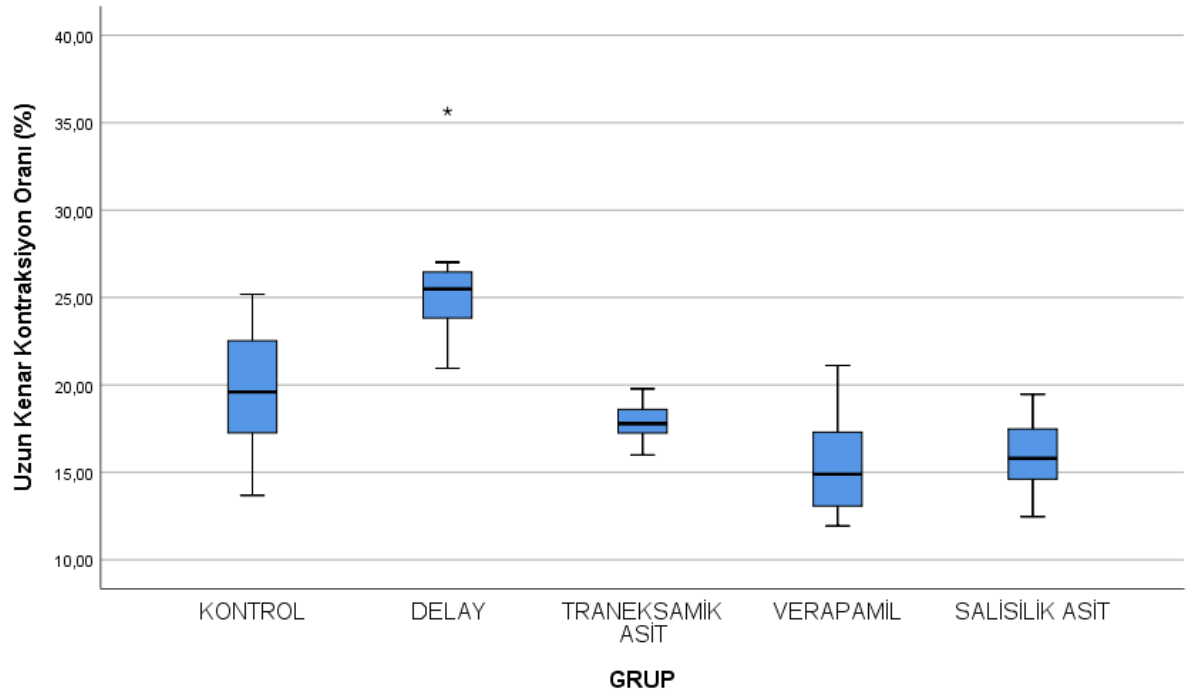
F:One-Way ANOVA Testi

Uzun kenar kontraksiyon oranı (%) değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmalarında Kontrol—Delay, Delay— Traneksamik asit, Delay— Verapamil, Delay— Salisilik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Uzun Kenar Kontraksiyon Oranı (%) Değerleri İkili Karşılaştırmaları

	P
Kontrol—Delay	0.003
Kontrol— Traneksamik asit	1.000
Kontrol— Verapamil	0.099
Kontrol— Salisilik asit	0.219
Delay— Traneksamik asit	<0.001
Delay— Verapamil	<0.001
Delay— Salisilik asit	<0.001
Traneksamik asit— Verapamil	1.000
Traneksamik asit— Salisilik asit	1.000
Verapamil— Salisilik asit	1.000

**Bonferroni Düzeltmeli p değerleri*



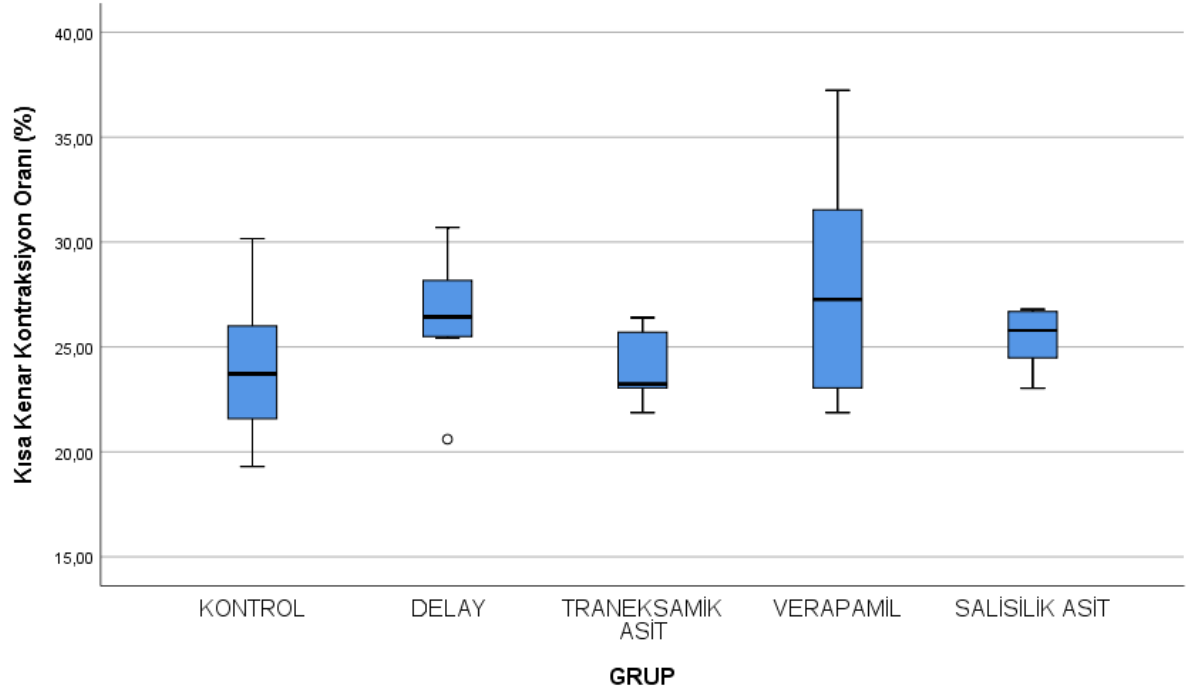
Grafik 2. Gruplara Göre Uzun Kenar Kontraksiyon Oranı (%) Dağılımı

Gruplara göre kısa kenar kontraksiyon oranı (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara Göre Kısa Kenar Kontraksiyon Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ort $\pm$ SS	Medyan (Min-Max)	F	p
Kısa Kenar Kontraksiyon Oranı (%)	Kontrol	24.01 $\pm$ 3.50	23.72 (19.30-30.17)	F=1.965	0.121
	Delay	26.44 $\pm$ 2.96	26.43 (20.60-30.70)		
	Traneksamik asit	24.03 $\pm$ 1.68	23.23 (21.87-26.40)		
	Verapamil	27.85 $\pm$ 5.38	27.27 (21.87-37.23)		
	Salisilik asit	25.47 $\pm$ 1.42	25.78 (23.03-26.80)		

F:One-Way ANOVA Testi



Grafik 3. Gruplara Göre Kısa Kenar Kontraksiyon Oranı (%) Dağılımı

Alan kontraksiyon oranı (%) ortalaması; Kontrol grubu 38.95±4.52, Delay grubu 45.68±1.35, Traneksamik asit grubu 37.59±2.16, Verapamil grubu 39.09±3.69, Salisilik asit grubu 37.37±1.87'dir. Gruplara göre alan kontraksiyon oranı (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=19.352$, $p=0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara Göre Alan Kontraksiyon Oranı (%) Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	χ^2	p
Alan Kontraksiyon Oranı (%)	Kontrol	38.95±4.52	38.97 (30.34-44.35)	$\chi^2=19.352$	0.001
	Delay	45.68±1.35	45.29 (44.57-48.91)		
	Traneksamik asit	37.59±2.16	36.96 (34.37-40.91)		
	Verapamil	39.09±3.69	38.45 (33.64-45.16)		
	Salisilik asit	37.37±1.87	37.66 (34.08-39.92)		

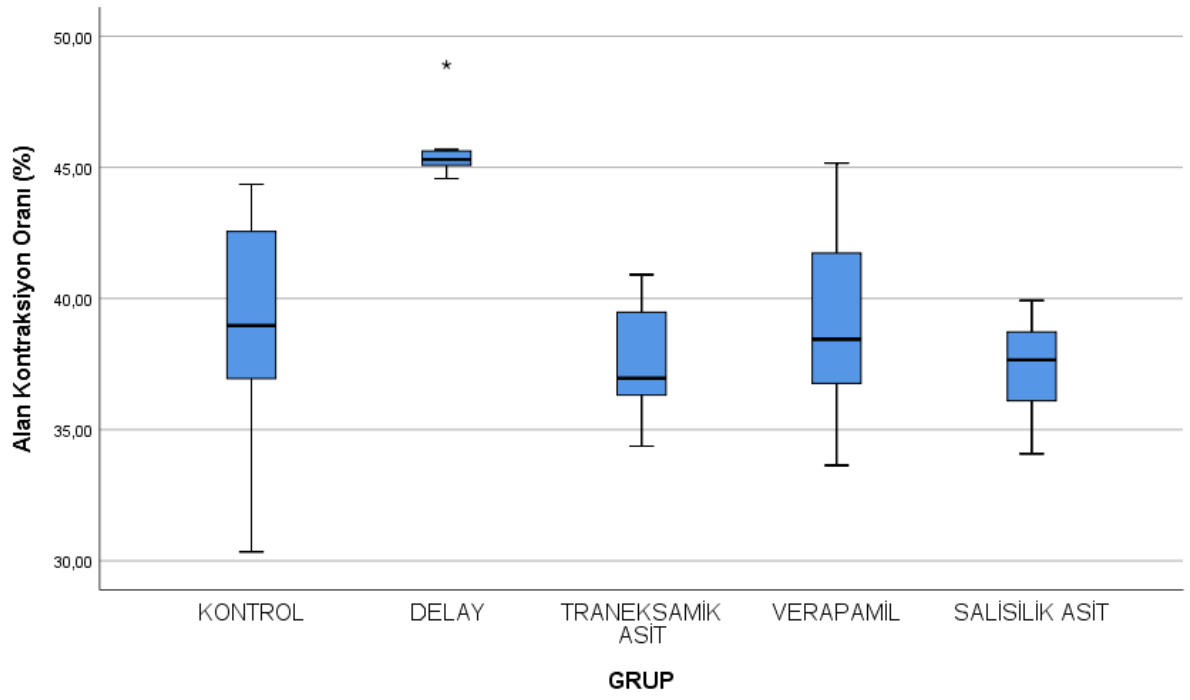
χ^2 :Kruskal Wallis Testi

Alan kontraksiyon oranı (%) değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmalarında Kontrol—Delay, Delay— Traneksamik asit, Delay— Verapamil, Delay— Salisilik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Alan Kontraksiyon Oranı (%) Değerleri İkili Karşılaştırmaları

	p
Kontrol—Delay	0.032
Kontrol— Traneksamik asit	1.000
Kontrol— Verapamil	1.000
Kontrol— Salisilik asit	1.000
Delay— Traneksamik asit	0.002
Delay— Verapamil	0.026
Delay— Salisilik asit	0.001
Traneksamik asit— Verapamil	1.000
Traneksamik asit— Salisilik asit	1.000
Verapamil— Salisilik asit	1.000

**Bonferroni Düzeltmeli p değerleri*



Grafik 4. Gruplara Göre Alan Kontraksiyon Oranı (%) Dağılımı

TARTIŞMA

Plastik cerrahide flep yaşayabilirliği, operasyonların başarısında kilit bir rol oynar. İskemi reperfüzyon hasarı, flebin yaşamını tehdit eden bir durum olarak operasyonların başarısızlığına yol açabilir. Bu nedenle, flep dokusunda iskemi reperfüzyon hasarını önlemeye veya en aza indirmeye yönelik tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar arasında farmakolojik ajanlar, antioksidan tedaviler ve flep vaskülaritesini artırmaya yönelik teknikler bulunmaktadır. İskemi reperfüzyon hasarının mekanizmalarını anlamak, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde rehberlik eder ve plastik cerrahi uygulamalarının başarısını artırır.

Fleplerde, özellikle de random vasküler patterne sahip olanlarda uygun en boy oran doğrultusunda kullanılması durumunda, distal ucunda nekroz görülmesi sık rastlanan bir durumdur. Rekonstrüktif cerrahide hastaların çeşitli mekanizmalar

sonucu oluşan defekt şekilleri nedeniyle bu en boy oranlarına uyum sağlamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durumlarda kullanılacak random vasküler patterne sahip fleplerin iskemiye dirençli hale getirilmesi öncelikli hedeftir. Bu durum olası oluşabilecek nekroz, form ve fonksiyon kaybı, olası ikincil operasyonlar daha elzemdir.

Flep kayıplarındaki temel patofizyolojik mekanizma, flep dokusunda yeterli kan akışının sağlanamaması sonucu gelişen iskemi ve bu sürecin ardından reperfüzyon sırasında meydana gelen hasarlardır. İskemi, dokunun yetersiz kanlanması nedeniyle oksijen ve besin maddelerinin dokulara ulaşamaması ile başlar. Bu süreçte hücresel seviyede, oksijen eksikliği nedeniyle aerobik solunum yerini anaerobik solunuma bırakır. Bunun sonucunda laktat birikimi, hücre içi pH düşüşü ve hücre membranındaki iyon pompalarının disfonksiyonu gibi olaylar zinciri gelişir. Enerji üretimi için mevcut ATP depoları hızla tüketilir ve hücresel hasar başlar.

Reperfüzyon süreci, iskemi sonrası kan akımının tekrar sağlanmasıyla başlar; ancak bu süreç iyileştirici olduğu kadar hasar verici bir etkiye de sahiptir. Kan akımının yeniden başlamasıyla dokulara hızla oksijen ulaşır ve bu sırada reaktif oksijen radikalleri üretilir. Bu radikaller, hücre membranındaki fosfolipid yapılarla reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna ve hücresel toksisiteye neden

olur. Ayrıca, endotelial hücrelerde hasar meydana gelir ve bu durum trombositlerin ve nötrofillerin damar yüzeyine yapışmasını kolaylaştırır. Bununla birlikte koagülasyon kaskadı tetiklenir ve bölgedeki kan dolaşımı daha da bozulur. Sonuç olarak, flep dokusunda nekroz riski artar.

Kawabata ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında inferior epigastrik pedikül bazlı serbest flep izole edilmiş, 21 saatlik 25°C sıcak su banyosunda bekletilmiş, iskemi sonrasında reperfüzyon yapılarak deri fleplerinde seçilmiş ajanların etkinliği araştırılmıştır. Reperfüzyondan 2 ve 32 dakika sonra, her biri birer dakikalık yavaş infüzyon şeklinde olmak üzere, toplamda 0.8 mg/kg dozunda verapamil intravenöz olarak uygulanmıştır. Kontrol grubu nekroz oranları (%33,3) ile verapamil grubu nekroz oranları (%50) karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiş **(95)**.

Carpenter ve arkadaşlarının çalışmalarında ratlarda 9x4 cm epigastrik bazlı flep dizayn edilmiş. Bir grupta postoperatif 5 gün boyunca gümde 3 kere 0.3 mg/kg dozunda verapamil intraperitoneal olarak uygulanmış. Kontrol grubu survival oranları ile verapamil grubu survival oranları karşılaştırıldığında (78% ± 25% vs. 47 ± 32%) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir **(96)**.

Bizim çalışmamızda verapamil 0.3 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak tek doz uygulandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmaların aksine istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Ghavami ve arkadaşları çalışmalarında rat McFarlane fleplerinde anestezi madde enjeksiyonunu takiben 100mg/kg dozunda olacak şekilde aspirin oral yolla uygulamışlar. McFarlane flepleri eleve edildikten sonra pediküller koterize edilerek random deri flebi haline getirilmiş ve yerine tekrar suture edilmiş. Postoperatif 7.gün kontrol grubu (%44 ± 11) ile aspirin grubu (%60 ± 9) flep survival oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiş **(97)**.

Shalom ve arkadaşları bu çalışmalarında ratlarda dorsal fleplerde yüksek (200 mg/kg) ve düşük (40 mg/kg) doz aspirine denk gelecek şekilde, cerrahi operasyondan 48 ve 24 saat önce, intraperitoneal olarak lizin salisilik asiti 2 doz uygulamış ve etkinliğini karşılaştırmışlar (0.9g lizin salisilik asit, 0.5 g asetil salisilik asit dozuna denk). Flep survival oranları açısından düşük doz aspirin grubu (%51.36) ile kontrol grubu (%51.17) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli bir fark bulunmamış. Yüksek doz aspirin grubu (%75.75) ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamli bir fark tespit edilmiş **(98)**.

Bizim çalışmamızda asetil salisilik asit 30 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak tek doz uygulandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmalarla korele bir biçimde istatistiksel olarak anlamli bir fark tespit edildi.

van Caster ve arkadaşları çalışmalarında ratlarda sol internal mammarian arterleri kataterizasyonunu sonrasında kalp dokusunda 55 dakika iskemiye takiben 2 saatlik reperfüzyon yapmışlar. Traneksamik asiti, 10 mg/kg dozunda bolus ve sonrasında 2 mg/kg/saat infüzyon olarak uygulamışlar. Kontrol grubu (%52 $\pm$ 8) ile traneksamik asit grubu (%50 $\pm$ 12) doku survival oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli bir fark tespit edilmemiş **(99)**.

Prudovsky ve arkadaşları çalışmalarında ratlarda %10'luk ve %30'luk yanık modeli oluşturmuş. Yanık oluştuktan hemen sonra ve 7 gün boyunca günlük olarak 100 mg/kg dozunda traneksamik asit uygulanmışlar. Hem %10 hem de %30'luk yanık modellerinde kontrol grupları ve traneksamik asit grubu flep nekroz oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmuştur **(100)**.

Bizim çalışmamızda traneksamik asit 100 mg/kg tek doz flebin tabanına topikal olarak tek doz uygulandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli bir fark tespit edilmedi.

Seyid ve arkadaşları çalışmalarında ratlarda 6x3 cm epigastrik fleplerde 6 saatlik iskemi-reperfüzyon modeli oluşturmuşlar. Kontrol grubunda nekroz oranı %5 $\pm$ 1.6, intraperitoneal salin verilen iskemi grubunda nekroz oranı %62.2 $\pm$ 10 olarak saptanmış. Veri analizi sonucunda salin grubunun nekroz oranının diğer gruplara göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamli bulunmuş **(101)**.

Eyuboglu ve arkadaşları çalışmalarında 6x4 cm epigastrik fleplerde 10 saatlik iskemi reperfüzyon modeli oluşturmuşlar. Flep survival alanı 23.47 cm² olarak tespit edilmiş olup iskemi kontrol grubu 8.96 $\pm$ 1.6 cm² olarak tespit edilmiş **(102)**.

Douglas ve arkadaşları bu çalışmalarında 6x3 cm serbest epigastrik flep modellerinde 8 saat, 10 saat, 12 saat, 16 saat ve 18 saatlik iskemi oluşturmuşlar. Flep survival oranları 8 saatlik kontrol grubunda %100, diğerlerinde %0 olarak saptanmış **(103)**.

Eroğlu ve arkadaşları çalışmalarında 6x3 cm² epigastrik fleplerde 2 saatlik iskemi reperfüzyon modeli oluşturmuşlar. Nekroz oranlarını kontrol grubunda %52.1 olarak tespit etmişler **(104)**.

Serel ve arkadaşları çalışmalarında 6x3 cm epigastrik fleplerde 10 saatlik iskemi reperfüzyon modeli oluşturmuşlar. İskemi yapılmayan grupta fleplerin %100 yaşadığını, iskemi grubunda nekroz oranının %47.27 ± 13.5 olduğu tespit edilmiş **(105)**.

Dikici ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında sol inferior epigastrik arter bazlı fleplerde 6 saatlik iskemi reperfüzyon modeli oluşturmuşlar. Kontrol grubunda %4.45 oranında nekroz oranı saptanmış **(106)**.

Wax ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında 4 saat, 6 saat, 8 saat, 10 saat ve 12 saatlik iskemi reperfüzyon modeli oluşturmuşlar. Flep survival oranları değerlendirildiğinde 4 saatlik iskemide %100, 6 saatlik iskemide %80, 8 saatlik iskemide %80, 12 saatlik iskemide %20 olarak tespit edilmiş **(107)**.

Literatürde iskemi reperfüzyon modeli için çeşitli flep ölçüleri ve farklı zaman uygulamaları vardır. Epigastrik flepler için 4x2,5 cm **(108)**, 3x10 cm **(109)**, 8x8 cm **(110)**, 9x8 cm **(111)** gibi farklı boyutlarda birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızı standardize etmek ve literatürdeki standartlara en yakın boyutlara ulaşmak amacıyla epigastrik flepleri 6x3 cm boyutunda belirledik.

Literatürde çeşitli araştırmalarda 6x3 cm boyutundaki epigastrik fleplerin nekroz oranları ve süresi ile ilgili birçok farklı sonuç bulunmaktadır **(102-107, 112, 113)**. Bu nedenle modelimizi standadize etmek ve kontrol grubu oluşturmak için reperfüzyon süresini belirlemek için ön araştırma yapıldı. Her grupta 4 rat olacak şekilde taban ile flep arasına silikon yerleştirilerek sırasıyla 4 saatlik, 6 saatlik, 8 saatlik, 10 saatlik iskemi reperfüzyon modelleri oluşturuldu. Fleplerin yaşamsallığı postoperatif 7. gün değerlendirildi. Tabana silikon yerleştirilmeyen gruplarda 4 saatlik, 6 saatlik, 8 saatlik ve 10 saatlik iskemi reperfüzyon uygulaması sonrasında fleplerin tümünün %100 yaşadığı, tabanına silikon yerleştirilmiş gruplarda 4 saat ve 6 saatlik iskemi reperfüzyon uygulaması sonrasında fleplerin %100 yaşadığı, buna karşın 8 saatlik iskemi reperfüzyon uygulaması sonrasında fleplerin tümünde %100 nekroz görüldü. Kısmi nekroz tabana silikon yerleştirilen ve 7 saat iskemi reperfüzyon uygulaması sonrasında elde edildi. Kontrol grubu için 8 ratta tabanda silikon kullanılan, 7 saatlik iskemi reperfüzyon modeli oluşturuldu. Postoperatif 7. gün fleplerde %23.61±1.81

nekroz olduğu görüldü. Bu bulgularla araştırma gruplarında fleplerin tabanına silikon tabaka yerleştirilmesine ve 7 saatlik iskemi reperfüzyon uygulanmasının uygun olacağı düşünöldü. Çalışmamızda kontrol grubumuzda elde edilen nekroz oranları literatürdeki diğér çalışmalarla kıyaslandığında önemli farklar olduğu gözlemlendi **(103)**.

Tabana silikon tabaka yerleştirilmediğinde flepte iskeminin yeterince sağlanmadığını düşünöyoruz. Silikon ayraç iskeminin gerçekleşmesine iki olasılığı engelleyerek katkıda bulunmaktadır; İlk aşamada, flep yerine iade edildikten kısa bir süre sonra, greft gibi davranarak akut dönemde yara tabanından plazmatik imbibisyon yoluyla beslenmeye başlar. İkinci aşamada ise, subakut dönemde yara tabanında gelişen revaskülarizasyon sayesinde dolaşımı güçlenir.

Flep tabanına silikon bir tabaka yerleştirmek, bu iki durumu engeller. Bu yöntemle, nekrotik alanlar daha geniş hale gelir ve nekrotik bölgelerdeki boyut farklarını ve kullanılan tekniklerin ileri derecede iskemiye uğramış dokular üzerindeki etkilerini karşılaştırmak daha kolay olur.

Cinpolat ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkların çalışmalarında TRAM flebi üzerinden cilt insizyonu yaparak veya superior epigastrik ven ligasyonu yöntemleriyle farklı delay protokollerini ve iskemik koşullanma modelleri oluşturmuşlar. Kontrol grubu ($\%42.5 \pm 0.46$) ile sadece cilt insizyonu yapılan grup ($\%55 \pm 1.85$) arasında flep yaşamsallıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış; ancak kontrol grubuyla superior epigastrik venin bağlandığı veya iskemik ön koşullanmanın sağlandığı gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş **(114)**.

Bizim çalışmamızda delay uygulamasında, 6x3 cm boyutlarındaki fleplerin 4 kenarı insize edildikten sonra tekrar anatomik lokalizasyonuna uygun biçimde suture edilerek iskemik koşullanma sağlandı. Postoperatif 7. gün flep tekrar eleve edildi ve 7 saatlik iskemi reperfüzyon uygulandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında literatürdeki çalışmalara korele bir biçimde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

Çalışmamızda kullanılan salisilik asit ve verapamil, literatürde başka tıbbi branşlar tarafından kardiyak iskemilerin tedavisinde, vasküler direnci azaltmada, trombüs oluşumunu engellemede ve mezenter iskemisi gibi önemli klinik durumlarda araştırılmış ve bu alanlarda etkili oldukları bulunmuştur. Ayrıca, traneksamik asit, literatürde özellikle yanık modelleri üzerinde yapılan

Çalışmalarda iskemiye azaltıcı etkisi ile dikkat çekmektedir **(100)**. Bununla birlikte, inflamasyon azaltıcı etkisine bağlı olarak kronik cilt lezyonlarının tedavisinde de iyileştirici rol oynadığı yapılan araştırmalarla desteklenmektedir **(115, 116)**. Biz de bu çalışma kapsamında, söz konusu farmakolojik ajanları iskemi reperfüzyon modelinin oluşturulduğu epigastrik flep üzerinde test ederek, flep yaşamsallığı üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Bu değerlendirme sonucunda, kontrol grubuna kıyasla cerrahi geciktirme işlemi uygulanan ve salisilik asit kullanılan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluştuğunu tespit ettik.

SONUÇLAR

Flep yaşamsallığı göz önünde tutulduğunda cerrahi geciktirme işlemi flep cerrahisinde en çok kullanılan ve en iyi sonuç veren yöntemdir; ancak operasyonun iki aşamalı olarak gerçekleşmesi, iki operasyon arası yapılan takipler oluşabilecek enfeksiyon, ağrı, rutin pansuman ihtiyacı, uzun takip süresi ve cerrahi geciktirme işleminin akut durumlarda kullanılamaması bu operasyonunun dezavantajlarıdır.

Kullanılan yöntemlerin, özellikle cerrahi geciktirme işleminin ve salisilik asidin, uygulama kolaylığı, kolay temin edilebilirliği ve güvenilirliği sayesinde geniş bir kullanım alanına sahip olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma ile cerrahi geciktirme işleminin ve salisilik asit kullanımının iskemi reperfüzyon flep modellerinde flep yaşamsallığını artırdığı gösterilmiştir.

Verapamil flep yaşamsallığını arttırmakta, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamaktadır. Bu durum, verapamilin flep yaşamı üzerindeki etkisinin sınırlı veya değişken olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, verapamilin iskemi reperfüzyon sonrası flep sağkalımına olan katkısının daha büyük örneklem grupları ve farklı dozajlar ile yapılan ilerleyen çalışmalarla daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Elde edilen bulgular, salisilik asit uygulamasının rat epigastrik fleplerinin yaşam süresini artırdığını göstermektedir. Bu sonuç, salisilik asidin iskemi reperfüzyon sonrası doku sağkalımını iyileştirici bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Salisilik asidin antiinflamatuvar özellikleri ve kan akışını iyileştirici etkisi, flep dokusunun hayatta kalmasını destekleyici bir rol oynayabilir. Bu bulgular, salisilik asidin iskemi reperfüzyon hasarına karşı potansiyel bir koruyucu tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini işaret etmektedir ve konuyla ilgili daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Cerrahi geciktirme flep yaşamını arttırması; flep dokusuna yapılan geçici iskemi uygulamasının, reperfüzyon sonrası doku sağkalımını iyileştirebileceğine işaret etmektedir. Cerrahi geciktirme, flep bölgesinde vasküler adaptasyonları teşvik ederek, doku oksijenasyonunu ve beslenmesini iyileştirebilir. Bu bulgu, cerrahi geciktirmenin iskemi reperfüzyon hasarını azaltan etkisini desteklemekte

olup, klinik uygulamalarda flep sağkalımını artırmak amacıyla cerrahi geciktirme stratejisinin potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesini sağlayabilir.

Ratlarda flep çalışmalarında silikon tabaka kullanarak flebin tabanla bağlantısını kesmek, flebin tabandan difüzyon yoluyla beslenmesini engelleyerek, flebin yaşamsallığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durum, iskemi reperfüzyon çalışmaları bağlamında özellikle önemlidir, çünkü flebin yalnızca pedikülden beslenmesi sağlanarak, hayatta kalma oranı iyileştirilmeye çalışılmaktadır. Ratlarda yapılan flep çalışmalarında, silikon tabaka kullanımının, flebin yaşamsallık oranını azaltan bir faktör olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, taban ile beslenme arasındaki etkileşimin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Ratlarda epigastrik fleplerde iskemi reperfüzyon temelli çalışmalarda flep yaşayabilirliği literatürde çok fazla farklılık göstermekte olup, bizim çalışmamızda kontrol grubu oluşturulurken yaptığımız ön araştırmada literatürdeki sonuçları tekrarlamak mümkün olmadı. İdeal iskemi reperfüzyon grubunu 7 saat ve tabana silikon tabaka yerleştirerek elde edebildik.

KAYNAKLAR

1. **Efeöglu FB, Gökkaya A, Karabekmez FE, Fırat T, Gorgu M.** Effects of omentin on flap viability: an experimental research on rats. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery* **2019**;1-9.
2. **Kargi E, Deren O, Babuccu O, Hosnuter M, Erdogan B.** Dual synergistic effect: the effect of dexamethasone plus carnitine on skin flap survival. *Annals of plastic surgery* **2004**; 53(5):488-491.
3. **Picard-Ami JL, MacKay A, Kerrigan CL.** Pathophysiology of ischemic skin flaps: differences in xanthine oxidase levels among rats, pigs, and humans. *Plastic and reconstructive surgery* **1991**; 87(4):750-755.
4. **de la Ossa JC, Malago M, Gewertz BL.** Neutrophil-endothelial cell binding in neutrophil mediated tissue injury. *Journal of Surgical Research* **1992**; 53(1):103-107.
5. **Weinzweig N, Lukash F, Weinzeig J.** Topical and Systemic Calcium Channel Blockers in the Prevention and Treatment of Microvascular Spasm in a Rat Epigastric IslandSkin Flap Model, *Ann Plast Surg.* **1999** Mar;42(3):320-6. doi: 10.1097/00000637-199903000-00015.
6. **Xie W, Donat A, Jiang S, Baranowsky A, Keller J.** The emerging role of tranexamic acid and its principal target, plasminogen, in skeletal health. *Acta Pharm Sin B.* **2024** Jul;14(7):2869-2884. doi: 10.1016/j.apsb.2024.03.033.
7. **Vane JR, Botting RM.** The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* **2003** Jun 15;110(5-6):255-8. doi: 10.1016/s0049-3848(03)00379-7
8. **Aslan G, Karacal N, Görgü M, Erdoğan B.** Nonsurgical delay of cutaneous flaps using the flashlamp pumped pulsed dye laser. *Annals of plastic surgery* **2000**; 44(3):277-281.
9. **Basci D GA.** Basics of Flaps. *Essentials of Plastic Surgery.* 2nd Edition ed. **2014**.
10. **Cormack G, Lamberty B.** The arterial anatomy of skin flaps. 1994. New York: Churchill Livingstone.
11. **Daniel R.** Principles and physiology of skin flap surgery. *Plast Reconstr Surg* **1990**; 73:225- 378.

12. **Kerrigan CL.** Skin flap failure: pathophysiology. Plastic and reconstructive surgery **1983**; 72(6):766-777.
13. **Taylor G, Palmer J, McManamny D.** The vascular territories of the body (angiosomes) and their clinical applications. Plastic surgery **1990**; 1:329-378.
14. **Nakajima H, Fujino T, Adachi S.** A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. Annals of plastic surgery **1986**; 16(1):1-19.
15. **Bhishagratna KL.** An English translation of The Sushruta Samhita: based on original Sanskrit text: author. **1911.**)
16. **G. T.** De curtorum chirurgia per institutione. Venice: Gaspare Bindoni **1597**.
17. **Carpue JC.** An Account of Two Successful Operations for Restoring a Lost Nose Including Description of the Indian and Italian Methods. London: Longman; 1816.
18. **Manchot C.** Die Hautarterien des menschlichen Körpers: Vogel. **1889**.
19. **Tansini I.** Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. Gazz Med Ital **1906**; 57(57):141.
20. **Davis JS.** Plastic surgery: its principles and practice: Blakiston. **1919**.
21. **Gillies H.** Plastic Surgery of the Face. London: H Frowde. Hodder & Stoughton; 1920.
22. **Stark W.** The use of pedicled muscle flaps in the surgical treatment of chronic osteomyelitis resulting from compound fractures. JBJS **1946**; 28(2):343 350.
23. **Owens N.** A compound neck pedicle designed for the repair of massive facial defects: formation, development and application. Plastic and Reconstructive Surgery **1955**; 15(5):369- 389.
24. **McGregor I.** The temporal flap in intra-oral cancer: its use in repairing the post-excisional defect. Plastic and Reconstructive Surgery **1964**; 34(1):107.

25. **Bakamjian V.** A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plastic and Reconstructive Surgery* **1965**; 36(2):173-184.
26. **GER R.** The technique of muscle transposition in the operative treatment of traumatic and ulcerative lesions of the leg. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* **1971**; 11(6):502-510.
27. **Lister G, McGregor I, Jackson I.** The groin flap in hand injuries. *Injury* **1973**; 4(3):229-239.
28. **Orticochea M.** The musculo-cutaneous flap method: An immediate and heroic substitute for the method of delay. *British Journal of Plastic Surgery* **1972**; 25:106-110.
29. **Hansen SL YD, Lang P, Sbitany H.** Flap classification and applications. *Nelligan Plastic Surgery. Volume Vol. I: Principles: Elsevier Saunders.* **2013**.
30. **McCraw JB, Dibbell DG, Carraway JH.** Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories. *Plastic and Reconstructive Surgery* **1977**; 60(3):341-352.
31. **Wagner IJ.** Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *50 Studies Every Plastic Surgeon Should Know* **2014**:27.
32. **Ponten B.** The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg. *British Journal of Plastic Surgery* **1981**; 34(2):215-220.
33. **McGregor IA, Morgan G.** Axial and random pattern flaps. *British Journal of Plastic Surgery* **1973**; 26(3):202-213.
34. **Brown D, Borschel G.** Flaps. Brown GH,(editör). *Michigan Manuel of Plastic Surgery* **2004**:22-33.
35. **SJ M.** Flap Physiology. In: VR H, ed. *Mathes Plastic Surgery.* Philadelphia. **2006**:483-506.
36. **Mathes S, Nahai F.** Clinical Applications for Muscle and Myocutaneous Flaps. CV Mosby, St Louis Missouri, USA **1982**.

37. **Shokrollahi K, Whitaker I, Nahai F.** Flaps: practical reconstructive surgery: Thieme. **2017**.
38. **Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT.** Efficacy of topical nitroglycerin for random pattern skin-flap salvage. Plastic and reconstructive surgery **1985**; 75(6):847-852.
39. **Morris SF, Taylor GI.** The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? An experimental study. Plastic and reconstructive surgery **1995**; 95(3):526-533.
40. **Morris SF, Taylor GI.** Predicting the survival of experimental skin flaps with a knowledge of the vascular architecture. Plastic and reconstructive surgery **1993**; 92(7):1352-1361.
41. **Myers M.** Attempt to augment survival in skin flaps mechanism of the delay phenomenon. Skin flaps **1975**.
42. **Restifo RJ, Ahmed SS, Isenberg JS, Thomson JG.** Timing, magnitude, and utility of surgical delay in the TRAM flap: I. Animal studies. Plastic and reconstructive surgery **1997**; 99(5):1211-1216.
43. **Vedder N.** Flap physiology. Mathes Plastic Surgery. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; **2006**.
44. **Hoopes J.** Pedicle flaps: An overview. **1976**. The CV Mosby Company St. Louis. p 241-259.
45. **Myers MB, Cherry G.** Mechanism of the delay phenomenon. Plastic and Reconstructive Surgery **1969**; 44(1):52-57.
46. **Gaboriau HP, Murakami CS.** Skin anatomy and flap physiology. Otolaryngologic Clinics of North America **2001**; 34(3):555-569.
47. **Shepherd J.** Endothelium-derived relaxing (EDRF) and contracting factors (EDCF) in the control of cardiovascular homeostasis: the pioneering observations. Cardiovascular significance of endothelium-derived vasoactive factors **1991**:39-64.
48. **Weller R.** Nitric oxide—a newly discovered chemical transmitter in human skin. British Journal of Dermatology **1997**; 137(5):665-672.

49. **Vanhoutte PM.** Endothelial control of vasomotor function. *Circulation journal* **2003**; 67(7):572-575.
50. **Singel DJ, Stamler JS.** Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol* **2005**; 67:99-145.
51. **Guyton AC HJ.** Textbook of Medical Physiology. Missouri: Saunders Elsevier. **2006**:195. 60.
52. **Rubanyi G.** Endothelium-derived vasoactive factors in health and disease. Cardiovascular significance of endothelium-derived vasoactive factors **1991**:xi-xix.
53. **Blaisdell F, Steele M, Allen R.** Management of acute lower extremity arterial ischemia due to embolism and thrombosis. *Surgery* **1978**; 84(6):822-834.
54. **May Jr JW GrG.** Upper extremity replantation. *Curr Probl Surg* **1980**(17):633–717.
55. **Sjöström M, Neglén P, Fridé J, Eklöf B.** Human skeletal muscle metabolism and morphology after temporary incomplete ischaemia. *European journal of clinical investigation* **1982**; 12(1):69-79.
56. **Eckert P, Schnackerz K.** Ischemic tolerance of human skeletal muscle. *Annals of plastic surgery* **1991**; 26(1):77-84.62.
57. **Rutherford RB.** Nutrient bed protection during lower extremity arterial reconstruction. *Journal of vascular surgery* **1987**; 5(3):529-534.
58. **McCord J.** Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. **1987**. p 2402-2406.
59. **Granger D.** Ischemia reperfusion injury: role of oxygen derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl* **1986**; 548:47-63.
60. **Granger DN.** Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **1988**; 255(6):H1269- H1275.

- 61. Singal P, Gupta M.** Role of free radicals in drug-induced myocardial effects. Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine CRC Press Inc, Boca Raton, Florida, USA **1989**; 1:287-295.
- 62. Grisham M.** Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites. Dig Dis Sci **1988**; 33:150-155.
- 63. Im MJ, Hoopes JE, Yoshimura Y, Manson PN, Bulkley GB.** Xanthine: acceptor oxidoreductase activities in ischemic rat skin flaps. Journal of Surgical Research **1989**; 46(3):230-234.
- 64. Im MJ, Shen W-H, Pak CJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE.** Effect of allopurinol on the survival of hyperemic island skin flaps. Plastic and reconstructive surgery **1984**; 73(2):276- 278.
- 65. Thomas EL, Grisham MB, Jefferson MM.** Myeloperoxidase-dependent effect of amines on functions of isolated neutrophils. The Journal of clinical investigation **1983**; 72(2):441 454.
- 66. Grisham MB, Jefferson MM, Melton D, Thomas E.** Chlorination of endogenous amines by isolated neutrophils. Ammonia-dependent bactericidal, cytotoxic, and cytolytic activities of the chloramines. Journal of Biological Chemistry **1984**; 259(16):10404-10413.
- 67. Grisham MB, Jefferson M, Thomas E.** Role of monochloramine in the oxidation of erythrocyte hemoglobin by stimulated neutrophils. Journal of Biological Chemistry **1984**; 259(11):6757-6765.
- 68. Vedder N, Winn R, Rice C, Chi E, Arfors K, Harlan J.** Inhibition of leukocyte adherence by anti-CD18 monoclonal antibody attenuates reperfusion injury in the rabbit ear. Proceedings of the National Academy of Sciences **1990**; 87(7):2643-2646.
- 69. Tosa Y, Lee W, Kollias N, Randolph MA, May JJ.** Monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects skin flaps against ischemia-reperfusion injury: an experimental study in rats. Plastic and reconstructive surgery **1998**; 101(6):1586-1594; discussion 1595- 1586.

70. **Stotland MA, Kerrigan CL.** E-and L-selectin adhesion molecules in musculocutaneous flap reperfusion injury. *Plastic and reconstructive surgery* **1997**; 99(7):2010-2020.
71. **Zamboni WA, Stephenson LL, Roth AC, Suchy H, Russell RC.** Ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle: CD 18-dependent neutrophil-endothelial adhesion and arteriolar vasoconstriction. *Plastic and reconstructive surgery* **1997**; 99(7):2002-2007; discussion 2008- 2009.
72. **Dorion D, Zhong A, Chiu C, Forrest CR, Boyd B, Pang C.** Role of xanthine oxidase in reperfusion injury of ischemic skeletal muscles in the pig and human. *Journal of Applied Physiology* **1993**; 75(1):246-255.
73. **Murphy E, Cross H.** Na⁺/H⁺ and Na⁺/Ca²⁺ exchange: their role in the rise in cytosolic free [Ca²⁺] during ischaemia and reperfusion. *European Heart Journal, Supplement* **1999**; 1(K).
74. **Dennis S, Gevers W, Opie L.** Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to? *Journal of molecular and cellular cardiology* **1991**; 23(9):1077-1086.
75. **Frelin C, Vigne P, Lazdunski M.** The role of the Na⁺/H⁺ exchange system in cardiac cells in relation to the control of the internal Na⁺ concentration. A molecular basis for the antagonistic effect of ouabain and amiloride on the heart. *Journal of Biological Chemistry* **1984**; 259(14):8880-8885.
76. **Lazdunski M, Frelin C, Vigne P.** The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells: its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH. *Journal of molecular and cellular cardiology* **1985**; 17(11):1029- 1042.
77. **Tani M, Neely JR.** Role of intracellular Na⁺ in Ca²⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of H⁺-Na⁺ and Na⁺-Ca²⁺ exchange. *Circulation research* **1989**; 65(4):1045-1056.
78. **Tani M, Neely JR.** Na⁺ accumulation increases Ca²⁺ overload and impairs function in anoxic rat heart. *Journal of molecular and cellular cardiology* **1990**; 22(1):57-72.

79. **Doering A, Lederer W.** The mechanism by which cytoplasmic protons inhibit the sodium- calcium exchanger in guinea-pig heart cells. *The Journal of Physiology* **1993**; 466(1):481-499.
80. **Yao A, Su Z, Nonaka A, Zubair I, Lu L, Philipson KD, Bridge JH, Barry WH.** Effects of overexpression of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger on [Ca²⁺] i transients in murine ventricular myocytes. *Circulation research* **1998**; 82(6):657-665.
81. **Miyamae M, Camacho SA, Weiner MW, Figueredo VM.** Attenuation of postischemic reperfusion injury is related to prevention of [Ca²⁺] m overload in rat hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **1996**; 271(5):H2145-H2153.
82. **Toda T, Kadono T, Hoshiai M, Eguchi Y, Nakazawa S, Nakazawa H, Higashijima N, Ishida H.** Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor cariporide attenuates the mitochondrial Ca²⁺ overload and PTP opening. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **2007**; 293(6):H3517-H3523.
83. **Cui K, Luo X, Xu K, Murthy MV.** Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **2004**; 28(5):771-799.
84. **Shah PC, Brolin RE, Amenta PS, Deshmukh DR.** Effect of aging on intestinal ischemia and reperfusion injury. *Mechanisms of ageing and development* **1999**; 107(1):37-50.
85. **Baykal Y, Kocabalkan F.** Serbest radikalleri ve hücre hasarı. *Sendrom* **2000**; 9:31-36.
86. **Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* **2007**; 39(1):44-84.
87. **Oldham KM, Bowen PE.** Oxidative stress in critical care: is antioxidant supplementation beneficial? *Journal of the American Dietetic Association* **1998**; 98(9):1001-1008.

- 88. Azzi A DK, Kelly F.** Free radical biology - terminology and critical thinking. FEBS Lett **2004**(558):3-6.
- 89. Cadenas E.** Basic mechanisms of antioxidant activity. Biofactors **1997**; 6(4):391-397.
- 90. Yalçın AS.** Antioksidanlar. Klinik gelişim **1998**; 11(342-346).
- 91. Aebi H.** [13] Catalase in vitro. Methods in enzymology. Volume 105: Elsevier. **1984**:121-126.
- 92. T. O.** İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık. **2002**.
- 93. Petry JJ, Wortham KA.** The anatomy of the epigastric flap in the experimental rat. Plastic and reconstructive surgery. **1984**;74(3):410-3
- 94. Gemperli R, Munhoz AM.** The influence of type of vascular pedicle occlusion on the viability of skin island flaps: a postoperative quantitative assessment of flap survival in an experimental model in rats. Acta Cir Bras. **2013**;28(7):487-93.
- 95. Kawabata H, Knight KR, Coe SA, Angus JA, O'Brien B.** Experience With Calcium Antagonists Nifedipine, Diltiazem, And Verapamil And β 2-Agonist Salbutamol In Salvaging Ischemic Skin Flaps In Rabbits. Microsurgery. **1991**;12(3):160-3. doi: 10.1002/micr.1920120303.
- 96. Carpenter RJ, Angel MF, Amiss LR, Masterson TM, Morgan RF.** Verapamil Enhances the Survival of Primary Ischemic Venous Obstructed Rodent Skin Flaps, Arch Otolaryngol Head Neck Surg. **1993** Sep;119(9):1015-7. doi: 10.1001/archotol.1993.01880210105014.
- 97. Ghavami A, Nutt MP, Hardy SP.** Heat Shock Protein and High-Dose Aspirin: Effects on Random Skin Flap Survival In a Rat Model, Ann Plast Surg. **2002** Jan;48(1):60-7. doi: 10.1097/00000637-200201000-00009.
- 98. Shalom A, Friedman T, Westreich M.** Effect of Aspirin And Heparin On Random Skin Flap Survival In Rats, Dermatol Surg. **2008** Jun;34(6):785-90; discussion 790. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34147.x. Epub 2008 Mar 3.

- 99. van Caster P, Eiling S, Boekholt Y, Behmenburg F, Dorsch M, Heinen A, Hollman MW, Huhn R.** Tranexamic Acid Does Not Influence Cardioprotection by Ischemic Preconditioning And Remote Ischemic Preconditioning, *Anesth Analg*. **2018** Feb;126(2):439-442. doi: 10.1213/ANE.0000000000002230.
- 100. Prudovsky I, Kacer D, Lindner V, Rappold J, Carter MW.** Tranexamic Acid Reduces Inflammation, Edema And Burn Wound Conversion In A Rodent Model, *Burns*. **2024** May;50(4):947-956. doi: 10.1016/j.burns.2024.01.024. Epub 2024 Feb 1.
- 101. Seyid M, Tiftikcioglu Y, Erdem M, Akdemir O, Tatar EB, Uyankgil Y, Ercan G.** The Effect of Ceruloplasmin Against Ischemia-Reperfusion Injury in Epigastric Island Flap in Rats. *J Surg Res*. **2021** Nov;267:627-635. doi: 10.1016/j.jss.2021.05.045.
- 102. Eyuboglu AA, Akdemir O, Erbas O, Isken MT, Zhang F, Lineaweaverf WC.** Propionyl-L-carnitine mitigates ischemia-reperfusion injury in rat epigastric island flaps. *Heliyon*. **2024** Mar 1;10(5):e27448. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27448
- 103. Douglas BK, Silverman DG, Weinberg H.** Perfusion washout: increasing a microvascular free flap tolerance to ischemia. *J Reconstr Microsurg*. **1989** Apr;5(2):151-1. Doi:10.1055/s-2007-1006864. PMID: 2724227
- 104. Eroglu T, Bozkurt M, Kapi E, Selcuk CT, Kuvat SV, Tufek A, Isik FB, Bozarslan BH, Firat U, Satici O.** A Study on the Effects of Propofol in Experimental Model Inferior Epigastric Island Flap on Ischemia-Reperfusion Injury. *J Cranoifac Surg*. **2017** Nov;28(8):2193-2198. doi: 10.1097/SCS.0000000000004049. PMID: 28968324
- 105. Serel S, Çavuşoğlu T, Uluç A, AyvaŞ., Saray A, Özbek MR.** Tolerance of prefabricated skin flaps to ischaemia and reperfusion: experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. **2011** Mar;64(3):394-400. doi: 10.1016/j.bjps.2010.05.006.
- 106. Dikici MB, Coskunfirat OK, Uslu A.** Effect of cyclooxygenase-2 on ischemic preconditioning of skin flaps. *Ann Plast Surg*. **2009** Jul;63(1):100-4. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181893853. PMID: 19546683
- 107. Wax MK, Reh DD, Levack MM.** Effect of celecoxib on fasciocutaneous flap survival and revascularization. *Arch Facial Plast Surg*. **2007** Mar-Apr;9(2):120-4. doi: 10.1001/archfaci.9.2.120. PMID: 17372066.

108. **Wolff KD, Uekermann B, Wartenberg E.** Intracapillary haemoglobin oxygenation and interstitial pO₂ in venous flaps: an experimental study in rats, Microsurgery. **1998**;18(5):324-30. doi: 10.1002/(sici)1098-2752(1998)18:5<324::aid-micr5>3.0.co;2-w

109. **Ritter EF, Cronan JC, Rudner AM, Serafin D, Klitzman B.** Improved microsurgical anastomotic patency with low molecular weight heparin. J Reconstr Microsurg. **1998** Jul;14(5):331-6. Doi: 10.1055/s-2007-1000186.)

110. **Padubidri AN, Browne E, Banjary J, Seimionow M.** Arteriovenous cross-flow flap in rats: a novel skin flap. Plast Reconstr Surg. **1997** Oct;100(5):1218-26. Doi: 10.1097/00006534-199710000-00022.)

111. **Miles DA, Crpsby NL, Clapson JB.** The role of the venous system in the abdominal flap of the rat. Plast Reconstr Surg. **1997** Jun;99(7):2030-3. Doi: 10.1097/00006534-199706000-00032.)

112. **Dikici MB, Coskunfirat OK, Uslu A.** Effect of cyclooxygenase-2 on ischemic preconditioning of the skin flaps. Ann Plast Surg. **2009** Jul;63(1):100-4. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181893853.

113. **Coskunfirat OK, Ozkan O, Dikici MB.** The effect of ischemic preconditioning on secondary ischemia in skin flaps. Ann Plast Surg. **2006** Oct;57(4):431-4. doi: 10.1097/01.sap.0000237082.57008.33.

114. **Cinpolat A, Bektas G, Coskunfirat N, Rizvanovic Z, Coskunfirat OK.** Comparing Various Surgical Delay Methods with Ischemic Preconditioning in the Rat TRAM Flap Model. J Reconstr Microsurg. **2014** Jun;30(5):335-42. doi: 10.1055/s-0033-1363326

115. **Briggs GD, Balogh ZJ.** Tranexamic acid and inflammation in trauma. ANZ J Surg. **2020** Apr;90(4):426-428. doi: 10.1111/ans.15755.

116. **Hseu JH, Chan CI, Vadivalgan C, Chen SJ, Yen HR, Hseu YC, Yang HL, Wu PY.** Tranexamic acid improves psoriasis-like skin inflammation: Evidence from in vivo and in vitro studies. Biomed Pharmacother. **2023** Oct;166:115307. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115307.