

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SIÇAN İNFERİOR EPİGASTRİK ADA FLEBİ
VENÖZ İSKEMİ MODELİNDE PENTOKSİFİLİN VE
N-ASETİLSİSTEİN'İN TEK VE BİRLİKTE
KULLANILARAK İSKEMİK HASARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Taha SÖNMEZ
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN
Prof. Dr. UFUK EMEKLİ

İSTANBUL
2018



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SIÇAN İNFERİOR EPİGASTRİK ADA FLEBİ
VENÖZ İSKEMİ MODELİNDE PENTOKSİFİLİN VE
N-ASETİLSİSTEİN'İN TEK VE BİRLİKTE
KULLANILARAK İSKEMİK HASARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Taha SÖNMEZ
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN
Prof. Dr. UFUK EMEKLİ

İSTANBUL
2018

ÖNSÖZ

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilimdalındaki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini en iyi şekilde aktarabilmek için çabalayan, çalışkanlığı ve azmiyle örnek aldığım tez hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ufuk EMEKLİ 'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emekleri geçen, tüm bilgi ve birikimlerini paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atilla ARINCI, Prof. Dr. İsmail ERMİŞ, Prof. Dr. Tamer KOLDAŞ, Prof. Dr. Atakan AYDIN ve uzmanlarımız Op. Dr. H. Ömer BERKÖZ ve Op. Dr. H. Utkan AYDIN'a, teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlama sürecinde yardımlarından dolayı Dr. Mehmet SOLMAZ ve Dr. Eren TUNCER 'e teşekkür ederim.

Anabilim dalında birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım, klinik hemşirelerine, sekreterlerine ve personellerine teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca desteklerini eksik etmeyen ve bu süreçte yalnız bırakmayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Taha SÖNMEZ

Kasım 2018

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3. 1. İnférieur epigastrik ada flebinin çizimi (5*3 cm)	22
Resim 3. 2. Flebinin inferior epigastrik pediküle baze kaldırılışı	22
Resim 3. 3. Pedikül venin disseke edilerek klemplenmesi	23
Resim 3. 4. Venöz okluzyon (9 saat) sonrası klemp alımı ve flepte venöz yetmezlik.....	23
Resim 3. 5. Grup 1 (tamamen nekroz)	25
Resim 3. 6. Grup 2 (pentoksifilin)	25
Resim 3.7. Grup 3 (n asetilsistein)	26
Resim 3. 8. Grup 4 (pentoksifilin + n asetilsistein).....	26

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4. 1. Grup 1 canlı-nekroz yüzdeleri	28
Tablo 4. 2. Grup 2 canlı-nekroz yüzdeleri	28
Tablo 4. 3. Grup 3 canlı-nekroz yüzdeleri	28
Tablo 4. 4. Grup 4 canlı-nekroz yüzdeleri	29
Tablo 4. 5. Deney verilerinin genel ortalamaları, standart sapma ve standart hata değerleri	30

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

ATP: Adenozin Trifostat

Ca: Kalsiyum

CO₂: Karbondioksit

mg: Miligram

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

kg: kilogram

NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrogenaz

O₂: Süperoksit

SOD: Süperoksit Dismutaz

Fe: Demir

Nac: n asetilsistein

KDH: ksantin dehidrogenaz

KAT: katalaz

GSHPx : glutatyon peroksidaz

PMNL: polimorf nüveli lökosit

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
RESİMLER LİSTESİ.....	III
TABLolar LİSTESİ	IV
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.1. Fleplerin Sınıflandırılması.....	6
2.1.2. Derinin Kan Dolaşımı	7
2.1.3. Flep Fizyolojisi.....	7
2.1.4. Flep Kaldırıldıktan Sonra Meydana Gelen Değişiklikler.....	8
Anatomik Değişiklikler:	8
Hemodinamik Değişiklikler:	9
Metabolik değişiklikler:	9
2.1.5. Flep Kaybı ve İskemi Reperfüzyon Hasarı	9
2.1.5.a.Serbest Radikaller.....	11
2.1.5.b.Polimorf nüveli lökositler (PMNL)	13
2.1.5.c. Komplemanın rolü.....	14
2.1.5.d. Endotel hücresinin rolü	14
2.1.6. Flep Sağ Kalımını Arttırıcı Tedaviler	14

2.2.Pentoksifilin.....	16
2.3.N-Asetilsistein	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Flep Modeli	19
3.2. Deneyde Kullanılan Malzemeler ve İlaçlar.....	19
3.3. Cerrahi Yöntem	21
3.4. Deney Protokolü ve Deneklerin Gruplandırılması.....	24
3.5.Flep Yüzey Alanı Değerlendirilmesi.....	24
3.6.İstatiksel Değerlendirme.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. Flep Canlı ve Nekroz Alan Ölçümleri.....	28
4.2.Bulguların İstatistik Değerlendirme Sonuçları	30
5.TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ	36
KAYNAKLAR.....	37
ETİK KURUL KARARI.....	51

ÖZET

Plastik cerrahinin temel uğraş alanlarından biri doku defektlerinin kapatılmasıdır. Bunun içinde flepler sıklıkla kullanılmaktadır. Her flep operasyonu sonrasında iskemi ve reperfüzyon olmaktadır. Iskemi süresinin uzunluğuna bağlı olarak flep yaşayan alanı değişmekte ve bunda reperfüzyon hasarının da etkisi olduğu bilinmektedir. Venöz iskeminin daha sık gözlenmesi ve reperfüzyon hasarının daha ağır olması nedeniyle sıçan inferior epigastrik ada flebi venöz iskemi modelinde pentoksifilin ve n asetilsistein tek tek ve birlikte kullanılarak iskemik hasarı önleme etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmada 32 adet Sprague Dawley tipi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele sekizer adet seçilerek kontrol, pentoksifilin, n asetilsistein ve pentoksifilin, n asetilsisteinin birlikte verildiği guruplar olacak şekilde 4 gurup oluşturuldu. Sıçanlarda sol inferior epigastrik ada flebi hazırlandıktan sonra loop büyütme yardımıyla pedikülde epigastrik ven bulundu ve 9 saat klempe edilerek venöz iskemi modeli oluşturuldu. Kontrol gurubuna klemp açılımı sonrası 0.1 cc intraperitoneal serum fizyolojik, ikinci guruba 50 mg/kg/gün pentoksifilin, üçüncü guruba 40 mg/kg/gün n asetilsistein, dördüncü guruba 50 mg/kg/gün pentoksifilin ve 40 mg/kg/gün n asetilsistein beşer gün verildi. Beşer günün sonunda flep yaşayan alanları makroskopik incelemeye tabi tutuldu.

Fleplerde beşinci günün sonunda kontraksiyon geliştiğinden dolayı değerlendirme flep yaşayan alanı / flep total alanı şeklinde yapıldı. Kontrol gurubunda 3 total nekroz görüldü ve ortalama flep yaşayan alanı yüzde 14 'ti. Grup 2'de ortalama flep yaşayan alanı yüzde 40,75 , grup 3'te yüzde 49.88, grup 4'te yüzde 45.38 bulundu.

İskemi reperfüzyon hasarını venöz iskemi üzerinden değerlendirdiğimiz çalışmamızda n asetilsistein ve pentoksifilin kullanımının flep yaşayan alanı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı ($p<0.001$) sonucuna ulaştık. N asetilsistein yüzdelik olarak pentoksifiline göre flep yaşayan alanı artırsada bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0.05$). İki ilacın aynı anda kullanımı sinerjistik etki yapacağı öngörümüze rağmen tekli ilaç kullanımına göre bir artış yapmamıştır.

Anahtar kelimeler: Flep, Venöz iskemi-reperfüzyon hasarı, serbest radikaller, n asetilsistein, pentoksifilin

ABSTRACT

One of the basic endeavour areas of plastic surgery is to close tissue defects. The flaps are often used for this. Ischemia and reperfusion are seen after every flap surgery. A vital part of the flap changes according to the length of the ischemia time and it is known that reperfusion injury affects it as well. Because of venous ischemia's being more often seen and reperfusion injury's being more severe; by using both separately and together the preventive effects of Pentoxifylline and N-Acetylcysteine on ischemic injury are evaluated on a venous ischemia model of rat inferior epigastric island flap.

32 Sprague Dawley type female rats were used in this study. The rats are randomly categorised as 4 groups each consisting of 8 rats as control group, pentoxifylline given, N-acetylcysteine and pentoxifylline given, N-acetylcysteine given ones. After preparing the left inferior epigastric island flap on rats, under loupe magnification epigastric vein is isolated at pedicle and clamped for 9 hours to create venous ischemia model. After opening the clamps, 0.1 cc intraperitoneal isotonic solution was given to the control group, 50 mg/kg/day pentoxifylline was given to the second group, 40 mg/kg/day N-acetylcysteine was given to the third group, 50 mg/kg/day pentoxifylline and 40 mg/kg/day N-acetylcysteine were given to the fourth group for 5 days. At the end of 5th day the vital flap areas are evaluated macroscopically.

The evaluation was done by surviving flap areas/total flap areas because contraction occurred on the flaps at the end of the 5th day. 30% total necrosis were seen in control group and mean surviving flap area was 14 percent. Mean surviving flap area was 40.75 percent in group 2, 49.88 percent in group 3, 45.38 percent in group 4.

In our study we evaluated the ischemia reperfusion injury over venous ischemia and concluded that using N-acetylcysteine and pentoxifylline statistically increases the surviving flap areas at a meaningful level ($p < 0.001$). Even though N-acetylcysteine increases the percentage of surviving flap areas more than pentoxifylline does; it is not found statistically meaningful ($p > 0.05$). Although we predicted that simultaneous use of both drugs would have synergistic effect; it did not cause an increase compared to separate use of the drugs.

Key words: Flap, Venous ischemia-reperfusion injury, free radicals, N-acetylcysteine, pentoxifylline

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Plastik cerrahinin uğraş alanlarından biri doku defektlerinin onarılmasıdır. Defektlerin onarımı rekonstrüksiyon basamağı denilen en basit yöntemden en zor yöntemeye doğru, primer kapatma, sekonder yara iyileşmesi, deri grefti, lokal flepler, uzak flepler, serbest flep alternatiflerinden birini kullanılarak gerçekleştirilir (1).

Doku defektlerinin onarılmasında sıkça kullanılan bir yöntem olan flepler, kanlanması korunarak verici alandan, alıcı alana aktarılan dokular olarak tanımlanabilir. Rekonstrüktif cerrahide yeni teknikler, yeni fleplerin tanımlanması, mikrocerrahi teknik ve enstrumanlardaki gelişmelerle flepler birçok durumda kullanılmaktadır. Flep cerrahisindeki gelişmelere rağmen, flep nekrozu halen sık ve büyük bir sorun olarak plastik cerrahların karşısına çıkmaktadır. Flep cerrahisinde kayıp; flebin yanlış planlanması, iskemi-reperfüzyon hasarı, mikrosirkülasyonu etkileyen sistemik faktörler (diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı) veya flep üzerine fiziksel baskı (pedikülde oluşan katlanma,, hematoma) gibi etmenlere bağlıdır (2,3).

Kısmi flep kaybı serbest fleplerde %7-20, pediküllü fleplerde %20-33 arasındadır. Bu komplikasyonların oluşmasında iskemi sonrası oluşan reperfüzyon hasarı büyük rol oynamaktadır. Fleplerde, arteriyel ve venöz yetmezliğin flep kaybına neden olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Venöz akımdaki yetmezliğin yeterli arteriyel akım olsa bile flep nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir. Mikrocerrahideki gelişmeler sayesinde primer ve sekonder arteriyel iskemisinin görülme oranları bir hayli düşmesine rağmen venin yumuşak ve içerisindeki akımın yavaş olması nedeniyle lümen içinde gelişen trombozun sebep olduğu sekonder venöz iskemi flep cerrahisinde hala ciddi bir sorun olarak görünmektedir (4).

Plastik cerrahinin dışındaki alanlarda (miyokart infarktüsü, stroke (inme), organ transplantasyonu gibi durumlar) meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarı ciddi morbiditelere neden olmakta ve iskemiden daha fazla doku hasarına yol açabilmektedir (5, 6). İskemi-reperfüzyon hasarındaki mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına başlamasıyla değişik farmakolojik ajanların flep yaşayabilirliği üzerindeki etkileri birçok araştırmaya konu olmuştur. Bu çalışmalar sayesinde plastik cerrahlar sayıları gittikçe artan antioksidan ve diğer ajanların reperfüzyon hasarını engellemedeki etkilerini araştıran çalışmalar yapmışlardır (7, 9).

Bu çalışmada venöz iskemi oluşturulmuş sıçan inferior epigastrik ada flebi modelinde bir vazodilatator ajan olduğu bilinen pentoksifilin ve antioksidan ajan olduğu bilinen n-asetilsistein tek tek ve birlikte kullanılarak iskemi reperfüzyon hasarından flebi koruma etkilerine bakılmış ve birlikte kullanımının flep yaşayabilirliğini potansiyelize etme öngörüsü ile flep beslenmesine etkileri değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. FLEPLER

Flep, doku defektlerinin onarımı amaçlı vücudun çeşitli bölgelerinden alınan, kendi vasküler beslenmesi olan doku parçasıdır.

Fleplerin plastik cerrahide bilinen ilk kullanımı M.Ö. 700' de Sushruta Samhita'nın nazal rekonstrüksiyon için alından pediküllü flep kullanımını açıkladığı tarihe kadar uzanmaktadır. Hint öğretisi Arapların aracılığıyla Avrupa'ya gelmiş ve özellikle XV. Yüzyıl Rönesans Avrupası'nda Sicilya'da geniş uygulama alanı bulmuştur (10,11).

İlk Plastik Cerrahi kitabı Gaspare Tagliacozzi tarafından 1597 yılında yayınlanmıştır. Tagliacozzi burun defekt onarımında kol fleplerinin kullanımını ayrıntıları ile açıklayarak modern plastik cerrahiye geçişte öncülük etmiştir (12,13). 19. yüzyılda İngiliz cerrah Carpué başarılı alın flepleri uygulayana kadar flep cerrahisi duraklama dönemine girmiştir. Fleplerin gelişimi 1. ve 2. Dünya savaşlarının da etkisiyle oldukça hızlı bir şekilde olmuştur. I. Dünya Savaşı'nda random flep olan "tüp flepler" in popüleritesi hızla artmıştır. Tüp flepler 1917'de Gillies ve Filatov tarafından geliştirilmiş ve bu flepler "Gillies-Filatov" tüp flepleri olarak isimlendirilmiştir (11).

1970 yılında Milton fleplerin yaşayabilmesi için büyük bir damar içeren bir pedikülün flebe katılması gerektiğini çalışmalarında gösterince random fleplerin dönemi büyük ölçüde kapanmıştır. Aksiyel flepler ilk olarak 1972 yılında Mc Gregor ve Jackson'un kasık flebi ile tanımlanmıştır (14,15).

Mikrocerrahinin klinik olarak ilk uygulaması 1964'te kopan bir kolun replantasyonu ile başlamıştır (16). İnsanda ilk serbest flep nakli resmi olarak 1971 yılında serbest kasık flebinin yüze taşınmasıdır (17). 1980'li yıllardan sonar serbest flepler plastik cerrahinin rutin ameliyatları arasına girmiş ve başarı oranları % 99'lara kadar ulaşmıştır ancak gelişen tekniklere rağmen hala komplikasyonlar olabilmekte ve özellikle pediküllü fleplerde başarı oranları dramatik olarak düşmektedir (18-20). Bu süre zarfında çeşitli ilaçların denenip kullanılmasıyla fleplerde yaşama oranında artışlar görülmüş ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi doku kaybına neden olan durumlarla başa çıkmak için çeşitli farmakolojik ajanların kullanılması gündeme gelmiştir.

2.1.1. Fleplerin Sınıflandırılması

Flepler;

A- Kan dolaşımına göre;

Random flep, Aksiyel flep

B- Defekte transfer ediliş metodlarına göre;

İlerletme, transpozisyon, Interpolasyon, rotasyon

C- Defekte olan ilişkilerine göre;

Lokal flep , bölgesel flep, uzak flep

D- İçeriğine göre; Deri, Deri-fasya, Fasya, Deri-kas, Deri-kas-kemik, Deri-kemik olarak adlandırılır (21)

Günümüzde yukarıda belirtilmiş sınıflandırmanın yerine daha kolay bir sınıflandırma kullanılmaktadır . Flepler iki ana başlıkta sınıflandırılmıştır (22).

A) Kanlanmasına göre

1. Random
2. Aksiyel paternli
3. Aksiyel paternli ada
4. Fasyokutan
5. Kas-deri
6. Serbest

B) Hazırlanış şekline (taşınmasına) göre

1. Rotasyon
2. İnterpolasyon
3. Transpozisyon
4. Yaklaştırma (ilerletme)

2.1.2. Derinin Kan Dolaşımı

Flep planlanması için derinin vasküler yapısının bilinmesi gereklidir. Deri vücudun en büyük organı olmakla birlikte dermal ve subdermal pleksustaki zengin kutanöz arter ve ven ağı ile vücudun ısı regulasyonun sağlanmasına katkıda bulunur. Dokular: segmental, perforatör ve kutanöz arterlerden kanlanır.

1.Segmental Arterler: Aortdan direk dallanırlar ve gövde ile ekstremiteleri kanlandıran büyük ana damarlardır.

2.Perforatör Arterler: Segmental arterler ve kutanöz arterler arasında bağlantıyı sağlayan damarlardır.

3.Kutanöz Arterler: Deriyi besleyen esas arterlerdir kendi aralarında muskülökütan ve septokütan damarlar olarak ikiye ayrılırlar.

a)Muskülökütan arterler: Kası besledikten sonra üzerinde yer alan deriyi ilerleyen ana damarlardır.

b)Septokütan arterler: Büyük damarlardan kaynaklanıp kaslar arasındaki fasyal septalardan geçerek üstteki deriyi besleyen damarlardır.

2.1.3. Flep Fizyolojisi

Başarılı bir rekonstrüksiyon operasyonu için anatomik bilgiler ve prensipler göz önünde bulundurularak planlama yapılması gerekmektedir. Planlamanın doğru bir şekilde yapılabilmesi için deri kan akımının anatomisinin bilinmesi gerekir. Damar anatomisinin bilinmesi flebin makrodolaşımı için elzemdir. Flepler de makrodolaşım ve mikrodolaşım olmak üzere iki ana sistemden meydana gelir ve bunlar diğer doku perfüzyonlarında olduğu gibi sistemik veya çevresel faktörlerden etkilenebilir.

Taylor ve Palmer derinin dolaşımı hakkında anjiyozom ve fasiyokutanöz pleksus kavramlarını ortaya atmışlardır (23,24). Angiozom deri ve derin dokuları besleyen bir ana arterin oluşturduğu alan olarak tanımlanmıştır, bu kavrama göre vücutta farklı kaynak arterlerden beslenen 40 anjiyozom bölgesi bulunmaktadır. Komşu anjiyozomlar

birbirleriyle gerçek anastomozlarla veya “choke anastomozlar” adı verilen daha küçük çaplı, normal koşullarda kapalı olan ancak geciktirme fenomeni (delay) veya nöronal tonusun değişmesi ile açılan damarlarla birbirleriyle bağlantı içerisindedir (25).

Flep dolaşımı diğer doku dolaşımları gibi sistemik ve lokal sebeplerden dolayı değişebilir. Sistemik etkenler başlıca sinirsel ve humoral kaynaklardır: Sinirsel faktörler merkezi hipotalamus olan sinir sistemi etkisini damar duvarlarındaki reseptörlere etki ederek gösterir. Damar duvarındaki reseptörlerden α -adrenerjik reseptörler vazokonstriksiyona, β -adrenerjik reseptörler vazodilatasyona, serotonin reseptörleri vazokonstriksiyona neden olur. Humoral düzenleme sistemi ise; böbrek üstü bezi tarafından salgılanan adrenalin ve noreadrenalin, damar endotelinden salınan bradikinin, histamin ve serotonin gibi mediyatörlerle olur. Dolaşımın lokal kontrolü dokuda metabolik atıklar sonucu hipoksi, hiperkapni, elektrolit değişimleriyle, bu bölgedeki fiziksel baskıya sebep olan basıncın artışı ve lokal termal regülasyonla değişebilir. (2)

2.1.4. Flep Kaldırıldıktan Sonra Meydana Gelen Değişiklikler

Flebin kaldırılması, dokunun oluşturmuş olduğu düzenin bozulmasına neden olur. Flebin kendini koruyabilmesi için iskemik hasarını en aza indirmesi gerekmektedir. Sempatik innervasyon akut bir şekilde kaybolur ve düzenlenmenin yeniden sağlanması için lokal nörotransmitterler salınır. Bu iskemik durum operasyonu takip eden 8-12 saat içinde düzeltilmeği takdirde zarar geri dönüşümsüz olacaktır (26,27). Bu değişiklikler üç başlık altında toplanabilir.

Anatomik Değişiklikler:

Cerrahi travmanın yarattığı hipoksi sonucu gelişen inflamatuvar yanıt ile flepte transvers yerleşimli damarlar arasında varolan “choke anastomozlar” açılır (25,28,29). Bu süreç yaklaşık 2-3 hafta devam eder. Sempatik sinirlerin zarar görmesiyle kan akımının düzenlenmesiyle vazokonstriktör nörotransmitterler kendiliğinden salınır ve mikro damarlarda belirgin olarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır (2). Travmadan 4-5 gün sonra komşu dokulardan neoanjiogenezis ile flep damarları arasında bağlantılar oluşur.

Hemodinamik Değişiklikler:

Deri flebinde hemodinaminin saptanması için mikrosferler ile çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre flebin kaldırılmasından sonra pedikül tabanındaki akım aynı şekilde korunurken flebin en distalindeki akım yaklaşık 6- 12 saat sonra normalin % 20'sine kadar düşmüştür. Flep dolaşımı 2. haftada % 75'ine, 3-4 hafta içinde ise %100'e dönüştüğü tesbit edilmiştir (30).

Metabolik değişiklikler:

Flebin kaldırılmasıyla dokularda hipoksi oluşur ve anaerobik mekanizmalar tetiklenir. Flep distalinde daha fazla olmak üzere glukoz, oksijen ve adenozin trifosfat (ATP) miktarı azalır, karbon dioksit ve laktat artışıyla hücresel pH azalır. İskemik alanlarda artan anaerobik metabolizmaya bağlı olarak toksik olan serbest oksijen radikallerinde de artış olur ve bu durum da flebe zarar verir. Fibrinolitik aktivite belirgin olarak azalır, trombosit agregasyonunda ve araşidonik asit metabolizmalarında bozukluklar ortaya çıkarak mikrotrombüsler oluşmasına zemin oluşur (2,3,31,32).

2.1.5. Flep Kaybı ve İskemi Reperfüzyon Hasarı

Flep cerrahisinde keşfedilen önemli yeniliklere ve kullanılan ajanlara rağmen hala iskemi reperfüzyon hasarına bağlı flep kayıpları önemli bir sorundur ve flebin kısmi kaybının altında yatan temel nedendir (33). Flep kaldırıldıktan sonra perfüzyon basıncının düşmesiyle gelişen lokal iskemi vazodilatasyona yol açar ve iskemik hasarın gelişmesi için gerekli olan mediyatörlerin salınma süreci başlar (12, 34, 35).

Vasküler yetmezliğin pediküllü fleplerdeki kayıplara etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Venöz yetersizliğin, yeterli arteryel akım olsa bile flep kaybına neden olabileceği gösterilmiştir. (36) Serbest doku aktarım ameliyatlarında venöz oklüzyon, arteryel oklüzyona göre daha sık görülmektedir ve düzeltilmezse flep kaybı ile sonuçlanır. Deneyisel modellerde yapılan çalışmalarda primer venöz iskemi arteryel iskemiye göre daha ciddi gözükmemektedir (37,38,39)

İskemi hasarı oluşturan süreçlerin başlamasında tetikleyici nokta, hücrenin enerji depolarının belirli bir seviyenin altına inmesidir. Kritik iskemi süresi; kan akımının durmasından sonra, dokunun canlı kalması ve enerji depolarının eşik seviyenin altına

inmesine kadar geçen maksimum süredir. Bu süre aşıldığı zaman doku perfüzyonu yeniden sağlansa dahi doku hasarı kaçınılmazdır (40,41). Bu durum, daha sonra oluşacak, yıkım potansiyeli çok daha fazla olan ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasıyla tetiklenen reaksiyonlara zemin hazırlamaktadır (40,42,43).

İskemik dokuda anaerob metabolizma aktiflenir. Hipoksi dokuda iyon yükü değişimine, ATP/ADP oranının azalmasına ve mitokondriyal geçirgenliğin bozulmasına reaktif moleküllerin oluşumuna sebep olmaktadır. Aynı zamanda hücre savunmasını da zayıflatmaktadır (44,45,46). Anaerobik metabolizmayla birlikte süperoksit radikallerin üretiminde olan artış direkt sitotoksik etki gösterebilir veya daha da önemli olarak, lokal akut inflamasyonun, sonrasında endotel hasarın ve hücresel olaylarla mikrodolaşımın iflasının gelişeceği lökosit adezyonu ve agregasyonun tetikleyicisi olarak rol alırlar. Flepte vücudun en önemli koruyucu enzimi olan süperoksit dismutaz düzeylerinde de düşmeye neden olur (47,48,49).

İskemi sonrası dokunun yeniden kanlanmasına reperfüzyon denir. Reperfüzyon sırasında ksantin dehidrojenaz enzimi ksantin oksidaza dönüşür. Reperfüzyon sonrası ortama gelen oksijen iskemide oluşan hipoksantin ve diğer metabolitlerle reaksiyona girer ve süperoksit anyon oluşur. Bu anyon doğrudan hücre hasarı yapar. İkincil bir mekanizma da oksijen metabolitleri tarafından reperfüzyon sahasına nötrofil göçü sonrası gerçekleşir. Damar içinde hızla nötrofil birikimiyle nötrofillerden sentezlenen mediatörler yüzünden perfüzyonun düşmesine neden olur bu da iskemi–reperfüzyonla ilişkili **“no-reflow fenomenine”** neden olur (50,51,52,53).

Serbest oksijen radikalleri hematoma ilişki flep nekrozunda da önemli rol oynarlar. Demir ve hemoglobin, hidroksil radikalleri başta olmak üzere birçok radikalın oluşacağı kimyasal reaksiyonlara katılırlar. Deneysel olarak deferoksamin hematoma varlığında flep sağ kalımını artırdığı ortaya konmuştur (54).

İskeminin olduğu dönemde hücre içerisinde metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Dokuya gelen kan akımının azalması veya kesilmesi ile hücrede oksidatif fosforilasyon azalır, buna bağlı olarak (130) hücrenin enerji depoları azalır ve hücre zarında bulunan Na^+ , K^+ -ATP az pompası inhibe olur. Sonuçta hücre içinde Ca^{2+} ve Na^+ konsantrasyonları artar ve hücre içerisinde Ca^{2+} iyonunun artışı hücre için sitotoksiktir(131). Aynı zamanda bu dönemde hücrede iyon miktarlarının değişimi ile

proinflamatuar sitokinlerin lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış olurken antioksidan enzimlerin oluşumunda ise azalma olur. Bu durum reperfüzyon dönemindeki hasara karşı hücreyi dayanıksız kılar. İskemi döneminde ATP üretimi durduğu halde ATP kullanımı devam eder ve ATP'den AMP ve adenozin oluşur. Artan adenozin hızla hücre dışına difüze olur ve hipoksantin ve inozine parçalanır. Dolayısıyla, iskemi sonucu ATP yıkımının artması, dokuda hipoksantin ve ksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açar (132).

Normal zamanda hipoksantin ürik asite metabolize edilir ve bu reaksiyonda elektron alıcı NAD⁺(nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu) dir. Ancak hipoksi ya da iskemi nedeniyle KDH → KO'a dönüşmesi nedeniyle hipoksantin ürik asite dönüşümü KO tarafından gerçekleşir ve burada ise elektron alıcısı olarak moleküler oksijen kullanılır (133).

İskemi reperfüzyon hasarının fizyopatolojisinin anlaşılması için çeşitli faktörler üzerinde durulmuş ve çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bunlar birbiriyle ilişkileri karmaşık olan , hücrel ve humoral olaylardır (134).

Özellikle;

- 1-Serbest oksijen radikalleri
- 2-Polimorf nüveli lökositler (PMNL)
- 3- Kompleman sistemi
- 4- Endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır.

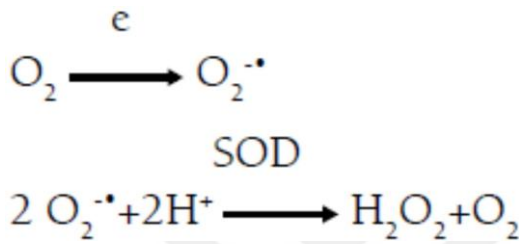
2.1.5.a.Serbest Radikaller

Serbest radikaller eşlenmemiş elektronu olan atom veya moleküllerdir. Genelde elektronlar atom veya molekülde eşlenik olarak bulunduklarından dolayı molekül stabildir yani reaktif değildir ancak; moleküle bir elektron ilavesi ya da molekülden bir elektron kaybı olması molekülü reaktif hale getirir.

Serbest radikaller fizyolojik koşullarda da oluşur ve dış etkenler ve içsel mekanizmalar sonucu organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlerler. Bu nedenle organizma devamlı serbest radikal ataklarıyla karşı karşıyadır. Serbest radikallerin biyolojik sistemlerdeki endojen kaynakları oksijen, mitokondriyal elektron transport

sistemi, uyarılmış nötrofil, nitrik oksit (NO), peroksizom, endoplazmik retikulum ve plazma membranı olarak sayılabilir. Vücuda alınan oksijenin %95'inden fazlası mitokondrilerde ATP şeklinde enerji yapımı için kullanılırken, oksijenin %5'i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içeren serbest radikallere dönüşmektedir (135).

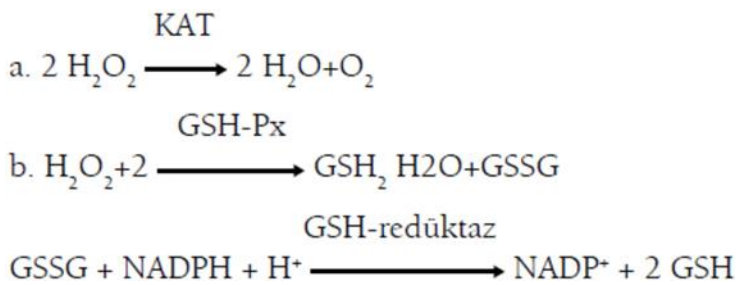
Süperoksit radikalleri, oksijen moleküllerine bir elektron ilavesi ile oluşur ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığıyla hidrojen peroksit (H₂O₂)'e indirgenir. Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektron içermediğinden dolayı tek başına radikal değildir (136).



Şekil 2. 1. H₂O₂ indirgenme reaksiyonu

Hidrojen peroksidinde hücre içindeki metabolizması birkaç şekilde olabilir:

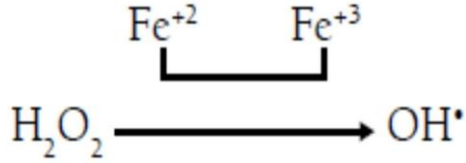
1-H₂O₂, katalaz (KAT) veya glutatyon peroksidaz (GSHPx) enzimleri tarafından toksik olmayan ürünlere dönüşür:



Şekil 2. 2. H₂O₂'in KAT ve GSHPx enzimleri tarafından toksik olmayan glutatyona (GSH) dönüşümü

2-H₂O₂ geçiş metallerinin varlığında toksik OH⁻ radikaline dönüşür (buna Fenton reaksiyonu denir). Hidroksil grubu oldukça reaktif ve toksiktir. Hidroksil grubu büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile DNA, lipit, karbonhidrat ve protein gibi makromoleküllerle tepkimeye girerek bu yapılara hasar verir. Makromoleküllerde hücrede

az miktarlarda bulunduklarından bu yapılarda oluşan hasar hücre için önemlidir. İn vivo herhangi bir OH radikal gidericisinin etkili olabilmesi için mevcut hedef moleküllerin önemli bir kısmını kapsayacak kadar yüksek konsantrasyonda olması gerekir. Bu nedenle OH radikalının oluşumunun engellenmesi, bu radikalın temizlenmesinden daha etkilidir (137).



Şekil 2. 3. Fenton reaksiyonu

2.1.5.b.Polimorf nüveli lökositler (PMNL)

İskemi reperfüzyon hasarını engellemeye yönelik lökosit adhezyon moleküllerine karşı monoklonal antikorlarla ya da antinötrofil serumlarla yapılan çalışmaların sonucunda reperfüzyon sonrasında mikrovasküler permeabilitedeki artıştan nötrofillerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda PMNL fazlaca miktarda süperoksit radikalleri (SOR) üretme kapasitesine de sahiptir (138).

Serbest radikallerin yapılmasında ve iskemi reperfüzyon hasarında önemli bir kaynak olan nötrofiller granüllerinde oksidan etkili NADPH oksidaz, miyeloperoksidaz ve elastaz ezimlerini bulunudur. Bu enzimler doku hasarında önemli roller üstlenirler; aktive olmuş nötrofillerde ksantin-oksidadz'ın artması ile SOR'un salınması “solunum patlaması” durumunu meydana getirir. İskemi sonrası reperfüzyonun başlaması ile birlikte, dokuya sunulan oksijenin yaklaşık %70'i NADPH-bağımlı oksidaz ile süperoksit iyonlarına oksitlenmektedir. Oluşan süreoksit iyonu da, çoğu zaman spontan dismutasyonla hidrojen perokside dönüşür. Hidrojen peroksit ise klorür iyonlarının varlığında miyeloperoksidaz enzimleriyle hipoklorik aside dönüştürülür. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik molekülle kolayca reaksiyona girebilir (139).

Son çalışmalar; nötrofillerde olan aktivasyon ve nötrofillerin dokuya infiltrasyon derecesi ile reperfüze olan dokudaki nekroz ve apoptozis derecesi arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozisin olması, normalde

immün sistemin ve vücut homeostazının vazgeçilmez bir bileşenidir. Hücrel ölüm yolağındaki düzensizlikler, iskemi-reperfüzyon hasarının yanında, kanser, immün sistem bozuklukları, otoimmün hastalıklar ve nörodejeneratif rahatsızlıklara da yol açabilmektedir(140).

2.1.5.c. Komplemanın rolü

İskemi reperfüzyon hasarının oluşmasında kompleman sisteminin rolü tam olarak ortaya konulmamıştır. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonrasında proinflamatuvar komponentler meydana gelir. Bunlar C3a, C5a, iC3b ve C5b-9'dur lökosit aktivasyonu, kemotaksis, endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ederek vasküler tonus üzerinde düzenleyicilerdir (141).

2.1.5.d. Endotel hücresinin rolü

İskemi reperfüzyon hasarının meydana gelmesinde endotel hücreleri de önemli role sahiptir. Stres endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına sebep olur. Endotel hücreleri serbest oksijen radikalleri için potansiyel hedef konumundayken aynı zamanda da serbest oksijen radikali üretim kaynağıdır. Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelini ve nitrik oksiti üretir. Nitrik oksit arteriyel dolaşımda endotelinin vazokonstriktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. Venlerde ise bunun tersi söz konusudur. İskemi reperfüzyon hasarında endotelin/nitrik oksit oranı endotelin lehine bozulur. Sonuçta arteriyel vazokonstriksiyon oluşur ve venlerde de vazodilatasyon olur (142).

2.1.6. Flep Sağ Kalımını Arttırıcı Tedaviler

Flep yaşaması için en önemli etkenler; doğru flep seçimi ve planlanması, dikkatli kaldırılması, defektin debridmanı, flep yatağının hazırlanması, flebin yerleştirilmesi ile ameliyat sonrası yakın takiptir. Vücut sıcaklığının takibi, arteriyel kan basıncının düzenli seviyede tutulması, hemodinamiyi bozabilecek sepsis gibi patofizyolojik durum ve nikotin, kokain gibi vazoaktif ajanların kullanımının engellenmesi flep cerrahisi öncesinde ve sonrasında önemlidir. Yakın takip ile ameliyat sonrası erken dönemde müdahale ile hematoma, bası, anastomozda tromboz gibi mekanik nedenlerle, iskemiye uğrayan flepler

kurtarılabilir (12,55).

Cerrahi geciktirme işlemi ‘delay yöntemi’ flep sağkalımını artırdığı bir çok çalışmayla gösterilen tek gerçekçi yöntemdir. Delay yönteminde flep kısmi olarak kaldırılmakta, flep distalinde nekroza yol açmayacak kadar iskemi yapılmaktadır. Bu şekilde flebin tamamı kaldırıldığı zaman oluşması beklenen distal nekrozun, bu yöntem sonrasında oluşmadığı gösterilmiştir (56,57).

Fleplerin sağkalımını artırmak için çeşitli farmakolojik ajanlarda kullanılmaktadır:

Antikoagülanlar: Flep cerrahisinde yaygın olarak kullanılırlar. Antikoagülanlar ve dolaşım düzneyiciler hem serbest doku aktarımlarında hem de pediküllü fleplerde hem tromboz oluşumunu azaltıcı etkisi, ve kan akışkanlığını artırıcı özellikleri nedeniyle kullanılmıştır. Heparin, Dekstran, Aspirin, Antitrombotikler, Sülük (55,58,59).

Vazodilatörler: Kalsiyum kanal blokerleri, fosfodiesteraz inhibitörleri, topikal nitrogliserin, topical lidokain (60,61)

Antiinflamatuvarlar:

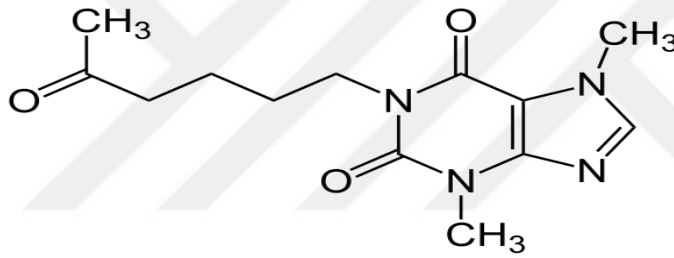
Steroidler: Flep cerrahisinde deneysel çalışmalarda ve klinikte kullanılmaktadırlar. Membran stabilizatörü ve anti-inflamatuar ajan olarak etki göstermektedir. Klinik kullanımında genel eğilim, flep ödemi azalttığı yönündedir ancak sistemik steroid uygulamasının içerdiği pek çok risk (özellikle enfeksiyon gibi) nedeniyle klinikte pek kullanılmamaktadır (30,62).

Lökosit inhibisyonu yapan ajanlar: Aspirin, salisilatlar, altın tuzları ve D-penisilamindir, FK506 (51,63)

Antioksidanlar: Antioksidan enzimler ve küçük moleküller serbest oksijen radikallerini tutarak yok eder (64). Vitamin ve flavanoidler, alfa tokoferol ise bu serbest radikallere hidrojen vererek inaktif hale getirirler (65,100). Flep ve ampute organlara uygulanan koruyucu manevralar iskemi reperfüzyon hasarı için düşük başarıya sahiptir. başarı şansı olan bazı çalışmalara rağmen mevcut geçerli bir farmakolojik müdahale yoktur.

2.2.Pentoksifilin

Pentoksifilin bir ksantin türevi olan ve fosfodiesteraz 5 enziminin inhibitörüdür. Pentoksifilinin kimyasal ismi 1-(5'-oxohexyl)-3,7- dimetilksantindir. Tedavide kullanımda olan ksantin türevleri vardır. Bunlardan “teofilin” bronkodilatör, “kafein” santral stimulan, “theobromine” zayıf vazodilatör, “protheobromine” kardiyotonik ve bronkodilatör, “pentoksifillin” vazodilatör olarak etki eder (67). Serebrovasküler hastalıklar , intermittant klaudikasyo, ve sepsis durumlarında kullanılmaktadır (68). Pentoksifilin kan viskozitesini azaltarak kan akışını kolaylaştırır. Fosfodiesteraz enzimi inhibisyonu sayesinde eritrositlerin esnekliğini artırır ve cAMP düzeyini yükseltir. Bu etkileri sayesinde aynı zamanda trombosit agregasyonunu da azaltmaktadır (69)



Şekil 2. 4. Pentoksifilin’in kimyasal yapısı

Pentoksifilin 5’ nükleotidaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Bu durumda dokuda adenosintrifosfat kaybını azaltmakta ve iskemi dönemi ve sonrasında doku enerji tüketimini minimumda tutarak hücre hasarını engellemektedir. Pentoksifilin eritrositlerin esnekliklerinin artırır ve kanın akışkanlığını artırır.

Pentoksifilin etkisini özellikle iskemik alanlara kan akımını artırarak göstermektedir. Pentoksifilin, klaudikasyo olan kaslarda mitokondri fonksiyonlarını düzeltir ve en fazla düzelme, başlangıçta işlevsel olarak en kötü durumdaki mitokondrilerde olur (70)

Pentoksifilin iskemi reperfüzyon hasarını birden fazla mekanizmayla engellemektedir (71,72). Bu mekanizmalardan bir tanesi pentoksifilinin hücre içinde siklik adenosin monofosfat (camp) düzeyini arttırarak özellikle endotel hücresinde hücre membran bütünlüğünün korunmasını sağlar (73). Pentoksifilin plazma proteinlerine bağlanmaz ve %

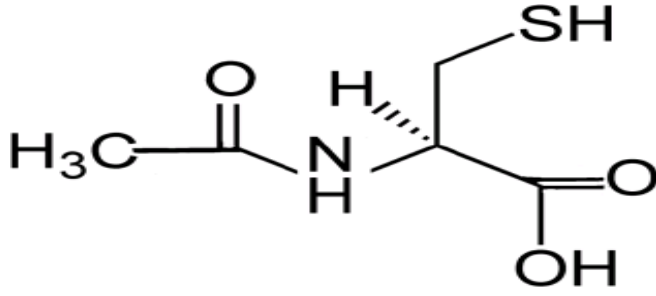
93-95'i böbrekler atılır (74). Pentoksifilin hiperkoagulopatiyi engeller, yara iyileşmesinde rol oynar, immünomadülatör olarak etki gösterir, sepsis ve peritonite karşı koruyucu etkisi vardır (75). Karaciğer toksisite modellerinde pentoksifilin hepatoprotektif etkinliği gösterilmiştir (76). Pentoksifilin dolaşım üzerinde de düzenleme etkilerinin olduğu, nötrofilleri inhibe ettiği ve lizozomal enzimlerin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (77). Aynı zamanda lipid peroksidasyonunu da önlemektedir. Sulkawska ve ark. Siklofosfamid uygulaması sonrası oluşan serbest radikallerle akciğer hasarını önlediğini bildirmişlerdir (78).

Pentoksifilin mide barsak kanalından iyi absorbe edilir. Karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilir. Yarılanma ömrü iki saat kadardır. Periferik damar yolu tedavisinde ağız yoluyla günde 3 kez 200 mg dozunda kullanılabilir. Yavaş salıverilen tablet şekli de kullanılabilir. Acil olgularda 100 mg ilacı 250-500 ml parenteral sıvıda dilüe edilerek iv infüzyonla uygulamak mümkündür. İntravenöz doz günde 50 mg'lık 10 ilavelerle 400 mg'a kadar çıkarılabilir. Başlıca yan etkisi bulantı, baş dönmesi, yüzde kızarma, baş ağrısı, gastrointestinal bozukluklardır. Kan basıncı ve kalp atış hızını da hafif değiştirebilir (79).

2.3.N-Asetilsistein

Asetilsistein, N-asetilsistein, N-asetil-L-sistein ya da kısaca NAC olarak bilinir. NAC doğal bir aminoasit olan L-sisteinin asetillenmiş türevidir, indirgenmiş glutatyonun prekürsörüdür. Sülfür içeren ilaçların 1960'lı yıllarda nükleer radyasyondan koruyucu etkilerinin gösterilmesi üzerine araştırmacılar sülfür içeren ilaçlara yönelmişlerdir. Detoksifikasyon özellikleri olduğu gibi oksidatif strese karşı hücreyi ve komponentlerini korurlar. NAC, organizmada L-sisteinden üretildiğinden ve doğal sülfür içeren aminoasit türevi olduğundan güçlü bir antioksidan olarak kabul görmektedir. Etkin antioksidan olduğundan flep yaşayabilirliğini arttıracak da düşünülmektedir (80,81).

NAC, mukolitik farmakolojik ajan olarak da kullanılır, yapısında bulunan sülfidril grubu glikoprotein içerisindeki disülfid bağlarını ayırır. Bu özelliğinden dolayı mukoid ve mukopürülan sekresyonları üzerine mukolitik etki gösterir. Solunum yollarında biriken balgam yoğunluğu glikoprotein yapısı bozulduğundan dolayı yapışkanlığı azalır ve balgamı su gibi akıcı kıvama gelir (82,83).



Şekil 2. 5. N-asetil sisteinin kimyasal formülü

Mukolitik olarak kullanımından başka asetaminofen zehirlenmesinde tedavi edici olarak da kullanılır. N-asetil sistein: asetaminofenin doz aşımına bağlı oluşan hepatotoksitesinde yine prekürsörü olduğu glutatyon seviyesini koruyarak veya arttırarak etki olur. Bu antitoksisite özelliğini, karaciğer kan akımını artırması, ve serbest radikalleri temizlemesi sayılabilir (83,84).

Asetilsistein (NAC) serbest radikaller yüzünden oluşan doku hasarına karşı koruyucu etkiye sahiptir. NAC hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, OH gibi reaktif molekül guruplarıyla etkileşime girerek serbest radikalleri temizlemekte ve ayrıca lipid peroksidasyonunu da azaltabilmektedir (85,86).

NAC apoptozu önleyebilmekte, çeşitli protein aktivitelerini düzenleyerek hücre yaşam süresini uzatabilmektedir. NAC, endotelial disfonksiyonu azaltmakta, inflamasyon, fibroz, invazyon, kartilaj erozyonu, sağlamaktadır (87).

Bu çalışmamızda bir antioksidan olarak N-asetilsisteini seçmemizin nedeni ucuz olması, kolay elde edilebilmesi ve kullanımının kolay olmasıdır. Ayrıca klinikte, bronkopulmoner hastalık veya bronş sekresyon bozukluğu nedeniyle yaygın olarak kullanılması tercih sebebimiz olmuştur

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2018/224 sayılı izinleri ile (Ek 1) Bezmialem Vakıf üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü bünyesinde gerçekleştirilmiştir.

Araştırmada ağırlıkları 180-250 gr arasında değişen 32 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize seçilip sekiz adetten oluşan dört guruba (kontrol ve deney gruplarına) ayrıldı. Sıçanların her kafeste birer adet olacak şekilde, standart koşullar (21 ± 2 °C, %40-60 bağıl nem ve 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık ışık periyodu) altında, yeteri kadar yem ve su verilerek barınmaları sağlandı. Sıçanlara anestezi yöntemi olarak, Ketamine ve ksilazine intraperitoneal yoldan verildi. (Ketalar® 50mg/kg, Rompun® 5mg/kg) Sıçanların karın ve kasık tüyleri traş edildi . Kontrol gurubunda bulunan sekiz adet sıçana beş gün boyunca (günde bir kere) intraperitoneal serum fizyolojik verildi. Deney gruplarına ise sırasıyla 40mg/kg/gün N-asetilsistein, 50 mg/kg/gün Pentoksifilin ve son guruba da N-asetilsistein ve Pentoksifilin intraperitoneal yolla 5 gün verildi.

3.1. Flep Modeli

Çalışmada flep modeli olarak anatomik yapısının sabit olması , diseksiyonunun kolay olması, pedikül çeşitliliğinin olmaması nedeniyle sıçan karın flebi kullanılmıştır. Epigastrik arter veya inferior epigastrik arter flebi olarak adlandırılan bu flep modeli Petry ve Wortham tarafından tanımlanan, 3x5cm. ebatlarında inferior epigastrik arter ve ven bazlı fasyokütan ada flebi olarak tasarlandı.

Sıçanlarda karın flebinin dikey düzlemde sınırları ortada ksifoidden pubise çizilen çizgi ile yanlarda koltuk altı çizgileri, yatay düzlemde sınırı ise kosta kavsi ve aşağıda ingiunal ligamentin oluşturduğu dörtgen şeklindedir (89-92).

3.2. Deneyde Kullanılan Malzemeler ve İlaçlar

Ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer)

Ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer)

Pentoksifilin (Trentilin ampul 100 mg, Santa Farma İlaç)
N-asetilsistein (Mucinac ampul 300mg/3ml, VEM)
Enjektör 5ml
İnsülin enjektörü 1 ml
Cetvel ve Çizim kalemi
Flaster
Povidon iyot
Elektrikli tıraş makinesi
Bistüri (15 numara)
Adson penset
Doku makası
Portegue
4/0 ipek
1 adet mikro makas
2 adet mikro penset
Steril gazlı bez
Tartı aleti
Mini damar klembi (Aesculap AG, D7200, F:0.1-0.15 N, Germany)

3.3. Cerrahi Yöntem

Sıçanlara genel anestezi için intraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür verildi. Sıçanların karın bölgeleri tıraşlandıktan sonra iyodin solüsyon ile silinip steril olarak örtüldü ve operasyona başlandı. 5x3 cm boyutundaki standart flep taslağı pubisin 1 cm üstünden orta hatla birleştirilerek sol karın bölgesinde inferior epigastrik ada deri flebi çizildi. Flep superiordan inferiora doğru disseke edilerek inferior epigastrik arter-ven-sinir pedikülüne baze olarak kaldırıldı. İnferior epigastrik ven pedikülden ayrıştırıldı, mikroklemp ile venöz akım bloke edildi ve mikroklemp yerinden ayrılma ya da dönme ihtimaline karşı ipek sütür ile çevre yumuşak dokuya tespit edildi. Deri flebi daha sonra yerine iade edildi ve flep üstü kapalı olacak şekilde pansuman yapılarak operasyon sonlandırıldı. İlk operasyon sonrasında itibaren sıçanlar tekli kafeslere alındı. Standart koşullar altında (21 ± 2 °C, %40-60 bağıl nem ve 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık ışık periyodu) yeteri kadar yem ve su verilerek barınmaları sağlandı.

İlk operasyondaki işlemlerden sonra venöz klemp alınması için dokuzuncu saatte sıçanlara genel anestezi verilerek ikinci operasyon gerçekleştirildi. Fleplerin tamamı siyanoze ve ödemli olup venöz yetmezlik bulguları göstermekteydi. Klempin alınması için flebin pediküle yakın olan kısmındaki dikişler açılarak mikroklemp ortaya kondu. Mikroklempi sabitleyen dikiş alındı ve inferior epigastrik ven üzerindeki klemp uzaklaştırıldı ,sağma yöntemi uygulanarak venöz akımın döndüğü görüldükten sonra flep yine aynı yerine adapte edildi. Uygun şekilde pansuman yapılarak operasyon sonlandırıldı.

İkinci operasyondan sonraki 5. günde deneklere yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edildi ve flepler makroskopik olarak incelendi.



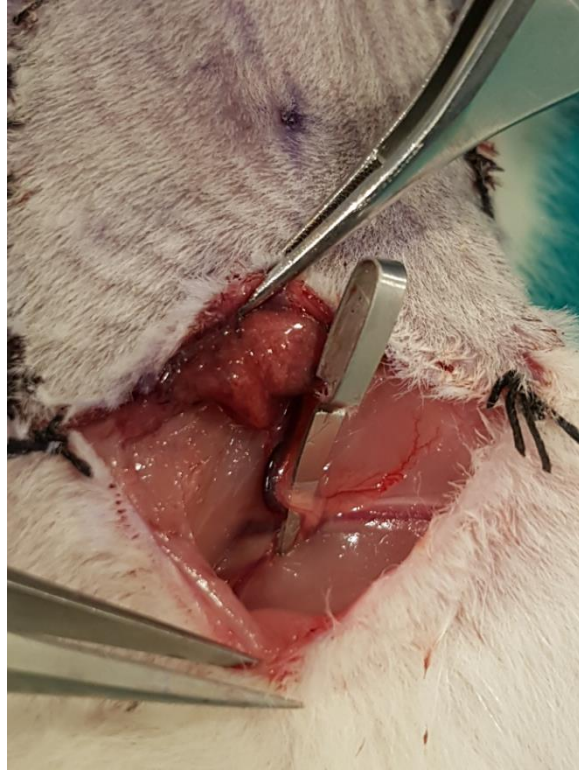
Resim 3. 1 İnferior epigastric ada flebinin çizimi (5*3 cm)



Resim 3. 2. Flebinin inferior epigastrik pediküle baze kaldırılışı



Resim 3. 3. Pedikül venin disseke edilerek klemplenmesi



Resim 3. 4. Venöz okluzyon (9 saat) sonrası klemp alımı ve flepte venöz yetmezlik

3.4. Deney Protokolü ve Deneklerin Gruplandırılması

Deneyde kullanılan 32 adet sıçan, randomize olarak gruplara ayrıldı. Kontrol grubu (n=8) ve 3'er adet deney grupları (n=8) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Kontrol grubu ve deney gruplarına 9 saat'lik venöz iskemi uygulanması ve mikroklempt çıkarımı sonrasında

grup 1'e: kontrol grubuna intraperitoneal serum fizyolojik 0.1 cc/gün enjeksiyonu,

grup 2'ye: pentoksifiln (50 mg/kg/gün),

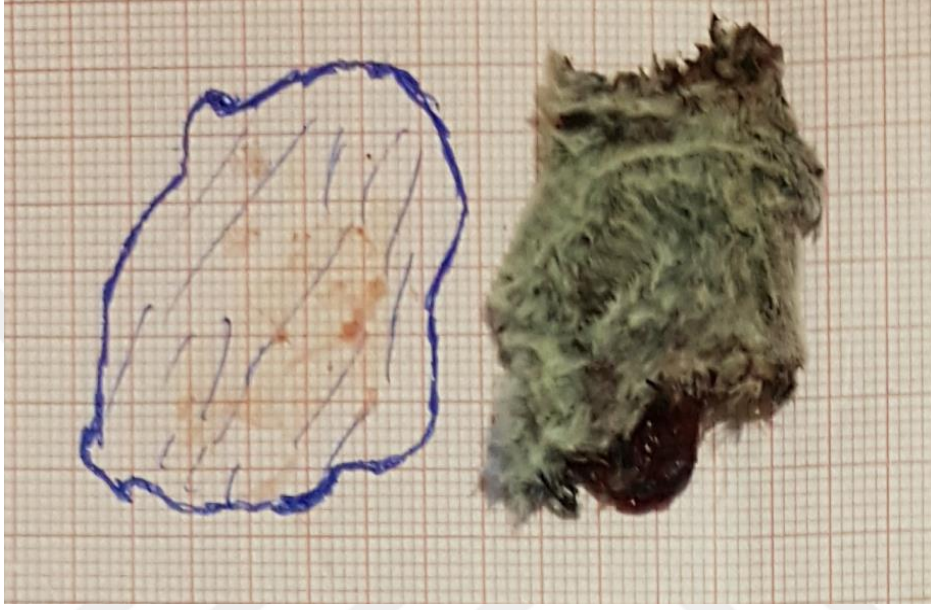
grup 3'e: n-asetilsistein (40 mg/kg/gün),

grup 4'e: pentoksifiln ve n-asetilsistein (50mg/kg/gün, 40mg/kg/gün) birlikte verildi.

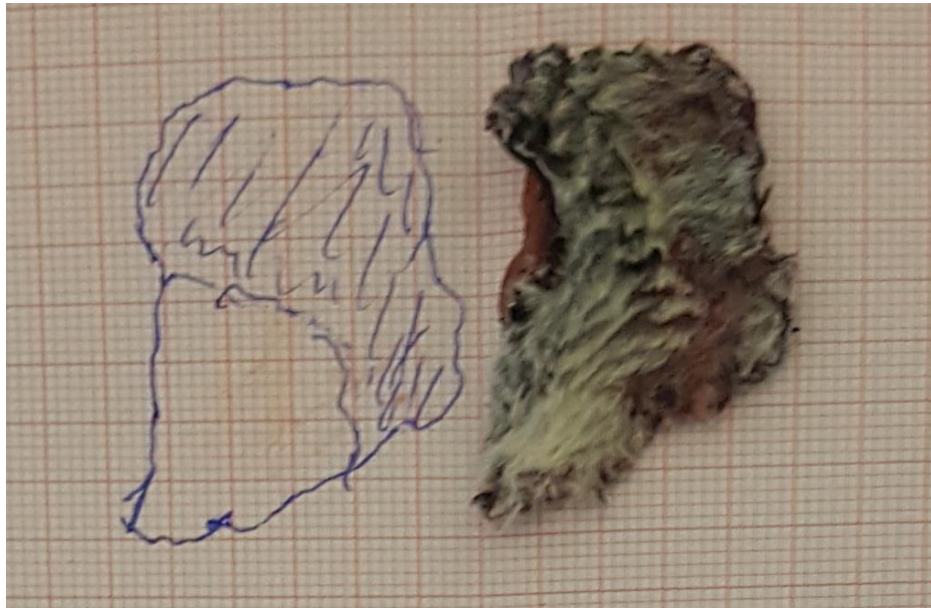
3.5. Flep Yüzey Alanı Değerlendirilmesi

Sıçanlar meydana gelebilecek flep kaybı, hematoma, enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar açısından her gün değerlendirildi. Deney boyunca sıçan ağırlıklarında değişim olmadı. Yara enfeksiyonu ve fleplerde insizyon hattında yara detaşmanı saptanmadı.

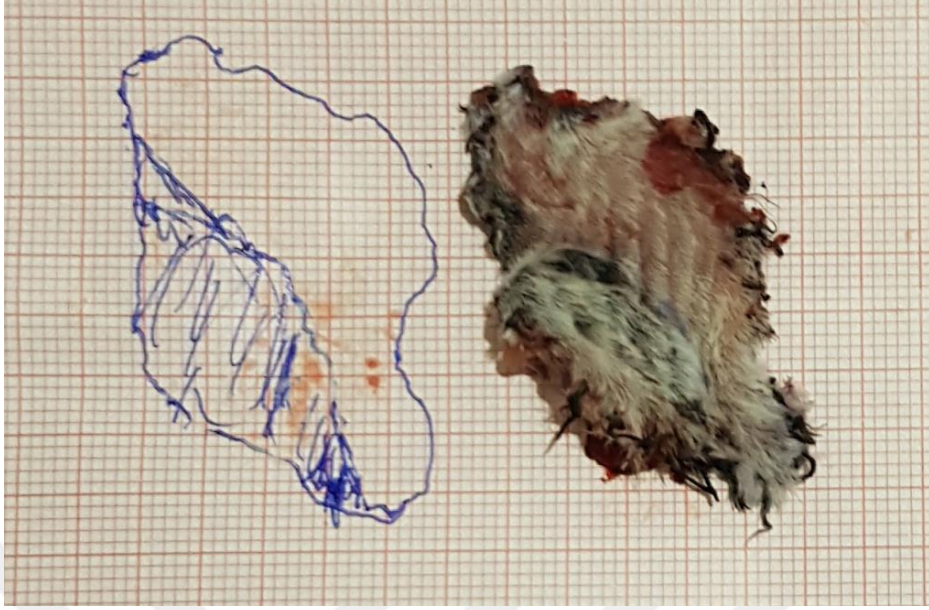
Tüm gruplarda ölçümler cerrahi sonrası 5. günde yapıldı. Tekrar anestezi verilen sıçanların flepleri alındı ve sakrifiye edildi. Fleplerin canlı/nekroze bölümleri Sasaki ve Pang'ın (92) tariflediği metodla değerlendirildi. Siyah renk, dehidratasyon ve eskar formasyonu içeren doku yaralanmasının tipik belirtileriyle nekroz olarak tanımlandı. Flepler iyileşme sürecinde bir miktar kontrakte olduğundan canlı/nekroz flep oranları başlangıçtaki flep boyutlarına göre değil de deney sonundaki boyutlarına göre hesaplandı ve yüzdelik olarak belirtildi.



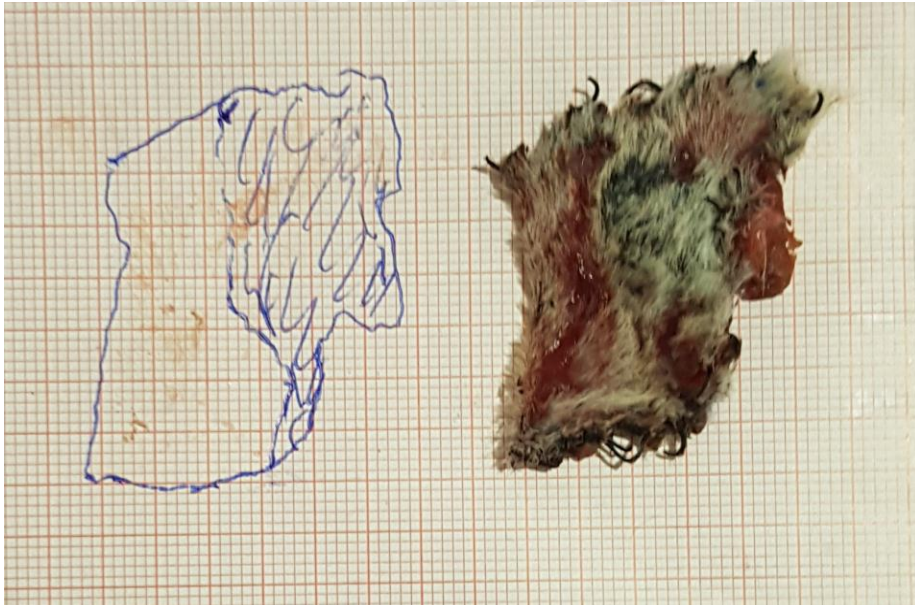
Resim 3. 5. Grup 1 (tamamen nekroz)



Resim 3. 6. Grup 2 (pentoksifilin)



Resim 3.7. Grup 3 (n asetilsistein)



Resim 3. 8. Grup 4 (pentoksifilin+n asetilsistein)

3.6.İstatiksel Değerlendirme

Çalışmamızda istatistiksel analizler SPSS 20.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Hesaplanan verilerin normal dağılıma uygunluklarına tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldıktan sonra veriler normal dağılım göstermedikleri için gruplar arası kıyaslamalarda Kruskal Wallis varyans analiz testi tek tek uygulandı. Bonferroni düzeltmeli testinden sonra Man Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen rakamsal verilerin ortalama, standart sapma (Standart deviation: $\pm$ Std) değerleri tablo halinde gösterildi. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ alındı.



4. BULGULAR

4.1. Flep Canlı ve Nekroz Alan Ölçümleri

Cerrahi sonrası beşinci günde sıçan gruplarının flepleri alınarak milimetrik kağıtlarda canlı/nekroz alanları ölçüldü (tablo 4.1,4.2,4.3,4.4). Daha sonra grupların canlı alan ,nekroz ortalamaları standart sapmaları, standart hataları bulundu. Grup 1’de ortalama canlı alanı yüzde 14, grup 2’de yüzde 40.75, grup 3’te 49.88, grup 4’te 45.38 olarak hesaplandı (Tablo 4.5).

Tablo 4. 1. Grup 1 canlı-nekroz yüzdeleri

	Grup 1 1	Grup 1 2	Grup 1 3	Grup 1 4	Grup 1 5	Grup 1 6	Grup 1 7	Grup 1 8
Canlı oranı%	34	22	0	16	28	0	12	0
Nekroz oranı %	66	78	100	84	72	100	88	100

Tablo 4. 2. Grup 2 canlı-nekroz yüzdeleri

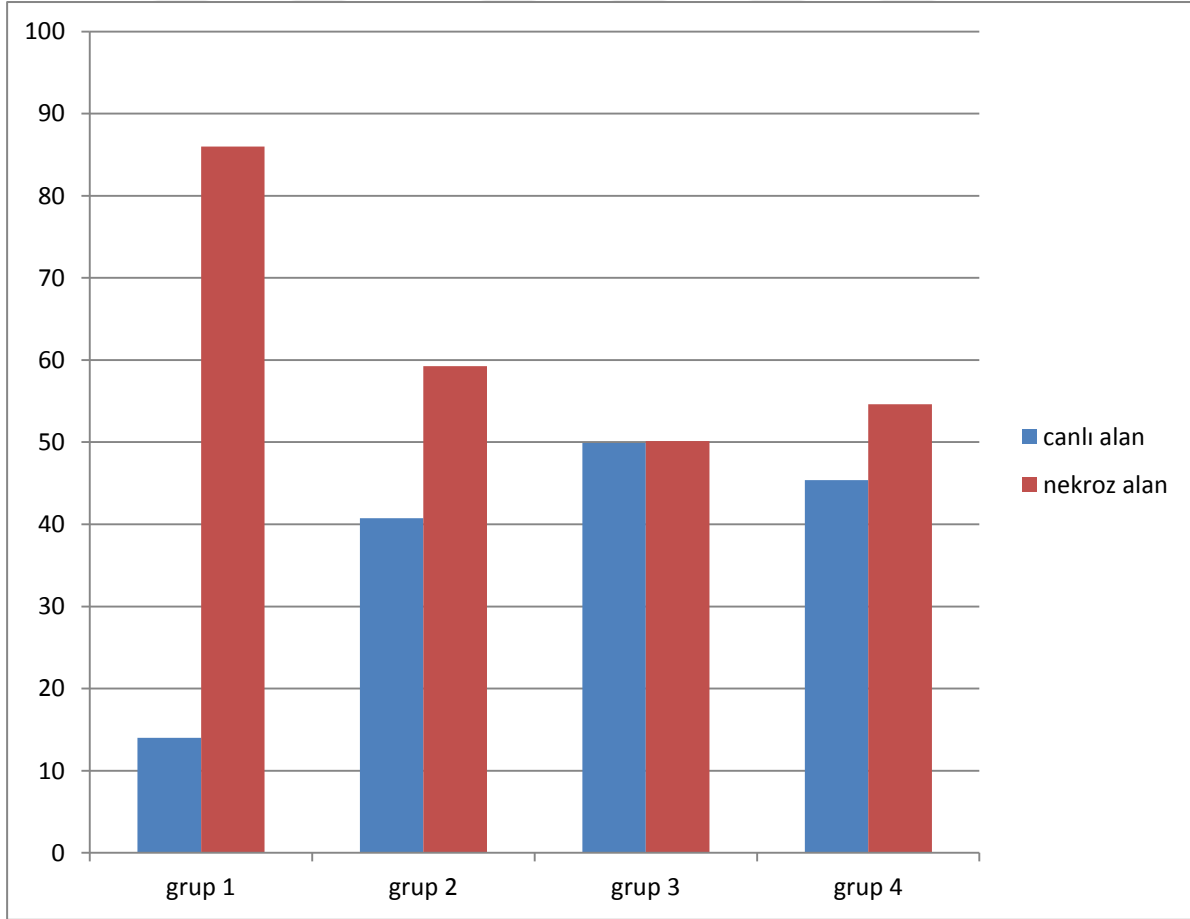
	Grup 2 1	Grup 2 2	Grup 2 3	Grup 2 4	Grup 2 5	Grup 2 6	Grup 2 7	Grup 2 8
Canlı oranı%	46	37	50	39	28	42	38	46
Nekroz oranı %	54	63	50	61	72	58	62	54

Tablo 4. 3. Grup 3 canlı-nekroz yüzdeleri

	Grup 3 1	Grup 3 2	Grup 3 3	Grup 3 4	Grup 3 5	Grup 3 6	Grup 3 7	Grup 3 8
Canlı oranı%	48	55	72	52	35	45	40	52
Nekroz oranı %	52	45	28	48	65	55	60	48

Tablo 4. 4. Grup 4 canlı-nekroz yüzdeleri

	Grup 4 1	Grup 4 2	Grup 4 3	Grup 4 4	Grup 4 5	Grup 4 6	Grup 4 7	Grup 4 8
Canlı oranı%	38	42	54	39	52	31	43	64
Nekroz oranı %	62	58	46	61	48	69	57	36



Grafik 4. 1. Grupların canlı-nekroz alan ortalamaları

	Canlı alan (yüzdelik)			Nekroz alanı (yüzdelik)		
Denek Sayısı	N	Ort.	Std. Sap. ± Std.hata	N	Ort.	Std. Sap. ± Std.hata
kontrol	8	14	13,39±4,73	8	86	13,39±4,73
Pentoksifilin	8	40,75	6,86±2,42	8	59,25	6,86±2,42
n-asetilsistin	8	49,88	11,15±3,94	8	50,13	11,15±3,94
kombine	8	45,38	10,58±3,74	8	54,63	10,58±3,74

Tablo 4. 5. Deney verilerinin genel ortalamaları, standart sapma ve standart hata değerleri

4.2.Bulguların İstatistik Değerlendirme Sonuçları

Ölçüm yapılmış veriler istatistiksel analizleri Benforenni çoklu karşılaştırma testine göre yapılmış ve kontrol grubu ile pentoksifilin, n-asetilsistein ve her iki ilacın birlikte kullanıldığı diğer grupların ortalamaları arasındaki fark çok önemli bulunmuştur ($p<0.001$). Diğer grupların kendi aralarında karşılaştırılması sonucu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Plastik Cerrahi'de flepler ile rekonstrüksiyon uzun yıllardır yapılıyor olmasına ve flep anatomisi, cerrahi tekniği ve doku perfüzyonu fizyolojisi üzerindeki çalışmalarla artan bilgi birikimine rağmen flep nekrozu önemli bir sorun teşkil etmektedir. Flep kayıplarının da önemli bir nedeni dokuda gelişen iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Bu durum da flep fizyolojisini çözümlmek ve flep kaybını en aza indirmek için yeni çalışmaların yapılmasını gerektirmiştir.

Günümüzde giderek artan serbest doku aktarımı ameliyatlarında başarı oranı %90 üzerine kadar ulaşsa bile, pediküllü flepler ile rekonstrüksiyonda kısmi veya tam flep kayıplarına ve komplikasyonlarının görülmesine, farklı serilerde %25'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir (93-97).

Flep nekrozu hipotansiyon, periferik arter hastalığı, enfeksiyon, diyabet, malnütrisyon gibi sistemik nedenlerle veya lokal olarak flebe bası, gerginlik, anastomoz hattında trombus, pedikülde katlanma gibi nedenlerle olur (12). Sonuç olarak flep kaybının temel nedeni dokunun iskemik kalmasıdır. İskeminin patofizyolojisini anlamak için bazı teoriler öne sürülmektedir. Flep perfüzyonunun bozulduğu durumlarda doku oksijenlenmesinin azalmasına bağlı olarak hücre içi metabolizma aerobik solunumdan anaerobik solunuma dönme eğilimi gösterir. Bu durumda daha az ATP üretilmesine, laktat birikimine ve sonrasında da hücre içi Ph seviyesindeki düşmelere, membrane transport proteinlerinin çalışmamasına neden olur. Perfüzyon normale dönüp tekrar dokuya oksijen gelmesiyle birlikte serbest oksijen radikalleri oluşumu meydana gelir. Bu maddeler aktif hallerinden dolayı hücredeki tüm yapılara toksik etki eder. Serbest radikallerin yine endotel hücrelerinde yapacağı hasar sonucunda trombosit ve nötrofillerin damar çeperine yapışmasına yol açacak, bu da inflamasyon ve pıhtılaşma kaskadını başlatacaktır (99). İskemi duyarlılığının en az olduğu bölge perfüzyonun en az olduğu flep distalleridir. Bu nedenle flepte tam nekroz gelişmezse bile parsiyel nekroz flep distalinde oluşabilir (98).

Flep kaybını önlemek ve iskemiye dayanıklılığını artırmak için yapılagelen iki yöntem bulunmaktadır. Bunlar geciktirme cerrahisi (delay fenomeni) ve farmakolojik

ajanların (flep damarlanmasını arttıran, antioksidanlar, antitrombotik ilaçlar, antiinflamatuvar ilaçlar, dolaşım düzenleyiciler gibi) kullanımıdır (27,55,102).

Cerrahi geciktirme olan delay fenomeni flep cerrahisinde nekroz gelişmemesi için erken dönemlerde tanımlanmıştır. Delay yönteminin flep cerrahisinde yaşayabilirliği arttırmak için en etkili yöntem olduğu deneylerle ispatlanmıştır (103) ama delay yöntemi en az iki operasyon gerektirdiği için daha masraflı ve zaman kaybettiricidir. Ayrıca diğer operasyonlarında gerektirdiği anestezi yöntemine bağlı riskleri bulunmaktadır.. Bu nedenlerden ötürü hasta ve cerrah için seçilmesi daha düşük bir seçenektir. Daha sonraki dönemde araştırmacılar delay yönteminin etkinliğini gösterecek ama cerrahi gerektirmeyen, farmakolojik tedavi ajanlarını aramaya başlamışlardır ve bu niyetle delay yönteminin altında yatan mekanizmaları anlayarak nasıl fayda sağladığını anlamaya ve kavramaya çalışmışlardır (28,104).

Flep ile ilgili yapılan deneylerde genellikle alfa reseptörleri (vazokonstrüksiyon) bloke eden, beta reseptörleri (vazodilatasyon) ise uyaran ajanlar ile çalışılmaktadır (2). Buna örnek olarak alfa reseptör blokeri olan fentolamin flep iskemi hasarını azaltmak için Wexler ve ark. (105) tarafından kullanılmış ve fentolaminin flep yaşayabilirliğini arttırdığını gözlenmiştir yine aynı şekilde sempatik sistem üzerinde etkili olan Propranolol yapılan deneylerde flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etkileri ya da etkisiz olduğu gözlenmiştir (2).

Vazodilatasyon etkisiyle iskemi den korunmak için denenen bir ajanda Hidralizindir. Hidralazin etkisini özellikle arteriyollerde gösteren bir düz kas gevşeticidir. Hidralizinin flep sağkalımını arttırdığı gözlenmiştir (106).

Metilprednisolon mikrodolaşımı düzeltip, membran permeabilitesini değiştirerek ödemi azalttığı, nötrofil agreasyonunu önlediği ve oluşacak serbest oksijen radikallerini azaltarak flep yaşayabilirliğini arttırdığı gözlenmiştir (107).

Lokal ajan olarak ise topikal nitrogliserin Rohrich ve ark. (108) tarafından 1984 yılında domuz ve rat fleplerine kullanılmışlar ve plazma nitrogliserin seviyesinin flep sağkalımını arttırdığını gözlemişlerdir.

Kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin Pal ve ark (109) tarafından kullanılarak flep yaşayabilirliğini arttırdığını gözlemişlerdir.

Antikoagülan olan heparinin flep yaşayabilirliğini arttırmadaki etkisini inceledikleri çalışmada heparinin flep yaşayabilirliğini antiinflamatuvar etkisiyle değil antikoagülan etkisiyle arttırdığı gözlenmiştir. Shalom ve ark (2) aspirinin trombosit agregasyonunu azaltarak, vazodilatasyon yaparak, antiinflamatuvar etkisi ve reperfüzyon hasarını engelleyici etkisi ile flep yaşayabilirliğini artırdığını göstermişlerdir. Tokoferol ve askorbik asidien antiokside edici etkisi ile flep sağ kalımını arttırdığı gözlenmiştir (110).

Flep'te reperfüzyon hasarının engellemek için kullanılmış olan antioksidanlara örnek olarak tokoferol ve askorbatın (114), deneysel diyabetes mellitus yapılmış sıçanlarda alfa tokoferolün (100) , demir bağlayıcı olan desferoksamin deri fleplerinde yaşayabilirliğini artırdığı deneylerle ortaya konmuştur (101).

Fleplerde iskemi sonrası perfüzyon olsa bile flep kaybının devam ettiği veya arttığı gözlemlendiğinden beri deneyler iskemi reperfüzyon hasarının engellenmesi alanına da yönelmiştir. İskemi reperfüzyon hasarı özellikle kısmi flep kayıplarına neden olmaktadır. Flep cerrahisi ile uğraşan her cerrahın hastalarda morbiditeye neden olan ve cerrahın kendisi için de sıkıntılı bir duruma yol açabilen bu patolojik sürecin mekanizmasını anlaması ve uygulanabilecek müdahaleleri zamanında yapması çok önemlidir.

İskemik kalmış dokunun tekrar kanlanmasıyla dokuya giren oksijenle birlikte serbest oksijen radikalleri oluşur (120). Serbest oksijen radikalleri; yaşlanma sürecinde, myokart iskemisi sonrası kalp yetmezliğinde, kanserlerde, akciğer hastalıklarında, inflamatuvar hastalıklar gibi bir çok hastalığın patogenezinde ve etkilidir. Serbest oksijen radikallerini vücudumuzdan uzaklaştıran 3 ana antioksidan sistem vardır. Birinci sistem antioksidanlar: Bunlar yeni oluşmuş oksidan türlerini engellerler. Glutasyon peroksidaz (GPX), süperoksit dismutaz (SOD)ve metal bağlayıcı proteinler (ferritin veya seruloplazmin gibi). İkinci sistem antioksidanlar: zincir reaksiyonların aracılığı ile antioksidan etki gösterirler (beta-karoten, vitamin C, Vitamin E, bilirubin ve albümin). Üçüncü sistem antioksidanlar: Serbest radikaller ile hasarlanmış olan yapıları onaran sistemdir (DNA onarıcı enzimler) (121).

N-asetil sistein in vivo ve in vitro çalışmalarda hem serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak hem de glutasyon sentetaz enzim aktivitesini arttırarak etki gösterdiği gözlenen antioksidandır(122). Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sıçanlarda mediakl ajanla oluşturulmuş akut pankreatit modelinde antioksidan olarak NAC etkisine bakılmış ve sonuç olarak NAC'ın akut pankreatitteki doku hasarını düzeltmede etkili

olduğu gösterilmiştir (123) yine diğer bir çalışmada Abla ve arkadaşlarının asetil sistein ile yapmış olduğu çalışmada asetil sisteinin deri flebi sağ kalımını artırdığı gözlenmiştir (124).

Venöz yetersizliğe bağlı gelişen flep nekrozunda oynadığı önemli rolün anlaşılmasının ardından vazodilatasyonla iskeminin giderilmesine yönelik araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Fosfodiesteraz inhibisyonu yaparak vazodilatasyon yapan Pentoksifilin aynı zamanda immun modülasyon, antikoagülan etkiler, hücrenin membran akışkanlığının sağlanması, fibrinolizisin uyarılması ve fibroblast fizyolojisi üzerinde değişik etkiler gibi çeşitli farmakolojik özellikleri bulunan, metil ksantin türevi bir ilaçtır (125). Pentoksifilin'in iskemi reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi sıçan kas dokusu iskemi modeli, ince bağırsak iskemi modelinde gözlenmiştir (111,126).

Rekonstrüktif cerrahide serbest doku aktarımı sonrası kaçınılmaz olarak doku iskemik kalmaktadır. Flep dokusu donör alandan kaldırıldıktan sonra alıcı sahada anastomoz yapılana kadar geçen döneme primer iskemi denilir ve normal şartlardaki doku tarafından iyi tolere edilir. Özellikle kas dokusu için önemli olan bu süre uzarsa reperfüzyon sonrası gelişecek hasarlarda artar. Sekonder iskemi ise anastomoz yapıldıktan sonra herhangi bir sebeple (anastomozun tromboze olması, pediküle dışarıdan bası uygulanması gibi) durumlarda ortaya çıkan iskemik durumdur ve hasar etkisi primer iskemiye göre daha fazladır (55).

Flep yaşayabilirliğinde arteriyel ve venöz iskemi sonrası reperfüzyon kıyaslandığında venöz iskemi sonrası gelişen reperfüzyon hasarı etkisinin daha fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. (30,37,119) pedikülün katlanması, pediküle bası, hematoma anastomoz hattında trombus gibi nedenler venöz oklüzyona sebep olabilir. Klinik uygulamalarda da venöz oklüzyon daha fazla gözlemlendiğinden çalışmamızda venöz iskemi reperfüzyon çalıştık.

Venöz konjesyon gelişmiş fleplerde yaşayabilirliği arttırmak için çeşitli deneyler ve tedaviler araştırmacılar tarafından denenmiştir (99,112,113). Bu tedaviler antitrombotik, vazodilatatör ve antioksidan tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Venöz iskemi modelinde streptokinaz, ürokinaz, prostaglandin E1 'de flep yaşayabilirliğini arttırdığı bilinen tedavilerdir (114,115). Venöz konjesyon total veya kısmi diye ikiye ayrılabilir. Kısmi oklüzyonun tedavisi medical ajanlar veya sülük uygulamasıdır. Total venöz oklüzyonun tedavisi ise cerrahi reeksplorasyon yapıp venöz kan akımını tekrardan sağlamaktır. Eğer anatomik problem düzeltilemezse sülük tedavisi uygulanır (116,117).

Epigastrik ada flebi ratlarda iyi tanımlanmış bir flep olup iskemi reperfüzyon hasarının etkilerinin deneysel modellerde araştırılmasında en sık kullanılan fleplerden biridir. Kerrigan ve arkadaşları ile Hjortdal ve arkadaşlarının da araştırmalarında gösterdiği gibi no-reflow fenomeni daha az görüldüğünden venöz iskemi için uygun flep modeli olarak değerlendirilmiştir (34,114).

Karabulut ve arkadaşlarının yaptığı deney bizim iskemi reperfüzyon modelimize de temel olmuştur. Bu deneyde A ve E vitaminlerinin venöz reperfüzyon hasarı sıçanlarda inferior epigastrik flep modelinde çalışılmış ve deneyin ön çalışması olarak flep modeli için uygun iskemi zamanı araştırılmıştır. Çalışmada sekizer denekten oluşan 5 sıçan grubu sırasıyla 2, 5, 7, 9 ve 10 saatlik venöz iskemi sonrası reperfüzyon hasarı test edilmiş ve yapılacak deney için en uygun venöz iskemi süresinin 9 saat olduğu belirlenmiştir (7)

İskemi reperfüzyon hasarını azaltma amacıyla çalışmamızda vazodilatatör ve antioksidan olduğu bilinen iki ilaç kullanarak hasarın önlenmesinde ilaçların kıyaslanmasını ve birlikte kullanıldığında hasarın en aza indirilebileceği öngörüsüyle yola çıktık. Literatürde benzer şekilde antioksidan (deferoksamin) ve vazodilatatör (topikal nitrogliserin) kullanmış olup deney sonucunda “deferoksaminin venöz iskemiyeye tabi tutulan fleplerde serbest oksijen radikali hasarını anlamlı biçimde önleyebildiği, bu etkisinin venodilatasyonla güçlendirilebildiği görüşüne varılmıştır (101),

Literatürde Pentoksifilin ve N asetilsisteinin birlikte kullanıldığı çalışmalara bakıldığında hepatik iskemi reperfüzyon hasarı çalışmasında Demir ve ark. Nac'ın reperfüzyon hasarını önlemede etkili olduğunu ancak pentoksifilin kullanımının reperfüzyon hasarını engellemediğini gözlemlemiştir (127), Cerqueira ve ark. mezenterik iskemi modelinde reperfüzyon hasarında pentoksifilin ve N-asetil sisteini histolojik olarak karşılaştırdıklarında pentoksifilin daha koruyucu olduğunu görmüşlerdir ancak plazma enzim değerlerinde farklılık saptamamışlardır (128), Takhtfooladi ve ark. sıçan alt ekstremitesinde yapılan iskemi reperfüzyon modelinin akciğerlerde yaptığı hasarı inceleyen araştırmasında pentoksifilin ve N-asetilsisteinini ikisinde tek tek akciğeri iskemik hasardan koruduğunu ancak ikili kullanımda daha etkili olmadığını gözlemlemiştir(129). Yapmış olduğumuz çalışmada Takhtfooladi ve ark. çalışmasına benzer bi şekilde pentoksifilin ve N asetilsisteinin ayrı kullanımında iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu etkisini olduğu ancak ikili kullanımda tekli kullanıma göre artış olmadığı yönünde olmuştur.

6. SONUÇ

Flep fizyolojisinin daha iyi anlaşılması için iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesi amacıyla geliştirilen tedavilere rağmen kısmi veya total flep kaybı plastik cerrahide hala karşılaşılan en büyük sorunlardan biridir. Kısmi flep kaybının en büyük nedenlerinden biri vasküler yetersizlik sonrası gelişen iskemi durumudur. Klinikte venöz iskemisinin daha sık görülmesi nedeniyle sıçan inferior epigastrik ada flebi venöz iskemi modelini kullanmayı tercih ettik.

Çalışmada antioksidan etkili N-asetilsisteinin ve vazodilatator etkili pentoksifilin tek tek ve birlikte kullanıldığı 3 deney grubu aynı venöz iskemisinin oluşturulup serum fizyolojinin verildiği kontrol grubu ile kıyaslandı. Fleplerin yaşayan alanlarının makroskopik olarak beşinci günün sonunda yapılan hesaplamalara göre deney grubu flep yaşayan bölge oranını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmıştır. N-asetilsistein kullanımı pentoksifiline göre daha fazla flep yaşayan alanı oluşturmaya rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermemiştir. N-asetilsistein ve pentoksifilin birlikte kullanımının ilaçların tek kullanımına göre flep yaşayan alan miktarını artıracığı öngörümüze rağmen ilaçların birlikte kullanımı tekli kullanıma göre istatistiksel bir fark oluşturmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Mathes SJ, Nahai F. Clinical applications for Muscle and Musculocutaneous Flaps. St. Louis, Toronto London: CV Mosby, 1982
2. Daniel RK ,Kerrigan CL. Principles and Phsiology of skin flap Surgery. In: Mc Charty WB (Ed.). Plastic Surgery. Saunders Co; 1990. p.275-300.
3. Stephen JM. Principles and Techniques of Microvascular Surgery. In: Wei FC, Suominen S (Eds.) Plastic Surgery 2th ed. Saunders Co; 2006. p.507-32
4. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers. Microsurgery. 2004; 24: 468-475.
5. Becker LC, Ambrosio G. Myocardial consequences of reperfusion. Prog Cardiovasc Dis 1987; 30: 23-4
6. Daglar G, Karaca T, Yuksek YN ve arkadaşları. Effect of Montelukast and MK-886 on Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. J Surg Res 2009; 153: 31-8
7. . Bilgin-Karabulut A, Ademoğlu E, Aydın I ve arkadaşları. Protective effects of vitamins A and E pretreatment in venous ischemia-reperfusion injury. J Reconstr Microsurg.200;17: 425-9
8. . Aydogan H, Gurlek A, Parlakpınar H ve arkadaşları. Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the ischemia-reperfusion injury in rat skin flaps. JPRAS; 2007;60;563-8
9. Akdemir O, Hede Y, Zhang F ve arkadaşları. Effects of taurine on reperfusion injury. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print]
10. Mathes, S.J., Plastic Surgery. 2nd ed. Vol. 6. 2006, Philadelphia: Saunders. 8432
11. Hansen SJ, L.P., Sbitany H, Flap Classification and Applications. 3rd ed. Plastic Surgery. Vol. 1st. 2012: Saunders. 924.
12. Kerrigan, C.L., Skin flap failure: pathophysiology. Plast Reconstr Surg, 1983. 72(6):

p. 766-77.

13. Ercocen, A.R., et al., The effects of L-arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg, 1998. 32(1): p. 19-25
14. . Milton SH. Pedicled skin-flaps: the fallacy of the length: width ratio. Br J Surg. 1970;57:502-8.
15. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. Br J Plast Surg. 1972;25:3-16
16. Malt RA, McKhann CF. Replantation of severed arms. JAMA 1964;189:114.
17. Antia NH, Buch VI. Transfer of an abdominal dermo-fat graft by direct anastomosis of blood vessels. Br J Plast Surg. 1971; 24:15-9.
18. McLean DH, Buncke HJ Jr. Autotransplant of omentum to a large scalp defect, with microsurgical revascularization. Plast Reconstr Surg 1972; 49:268-74.
19. Schusterman MA, Kroll SS, Weldon ME. Immediate breast reconstruction: why the free TRAM over the conventional TRAM flap? Plast Reconstr Surg 1992; 90: 255-61.
20. Watterson PA, Bostwick J, Hester TR ve arkadaşları. TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients. Plast Reconstr Surg 1995; 95: 1185-94.
21. Taylor GI. The blood supply of the skin. Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL. Grabb & Smith' s Plastic Surgery. 6th Ed, Philadelphia: Lippincott; 2007.p.33-41.
22. Çagdas A. Flepler. Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi. 1.Baskı, İzmir: EgeÜniversitesi Basımevi Bornova, 2003; 47-62
23. Taylor, G.I., et al., The anatomical (angiosome) and clinical territories of cutaneous perforating arteries: development of the concept and designing safe 73 flaps. Plast Reconstr Surg, 2011. 127(4): p. 1447-59.
24. Taylor, G.I. and J.H. Palmer, The vascular territories (angiosomes) of the body:

- experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*, 1987. 40(2): p. 113-41.
25. Taylor, G.I., et al., An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical applications. *Plast Reconstr Surg*, 1992. 89(3): p. 408-16; discussion 417-8.
26. Kerrigan CL, Daniel RK. Critical ischemia time and the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 986-89.
27. Shalom A, Herbert M, Westreich M. Effect of aspirin on random pattern flap survival in rats. *Eur J Plast Surg* 2000; 23: 21–24.
28. Callegari, P.R., et al., An anatomic review of the delay phenomenon: I. Experimental studies. *Plast Reconstr Surg*, 1992. 89(3): p. 397-407; discussion 417-8.
29. Morris, S.F. and D. Yang, Effect of vascular delay on viability, vasculature, and perfusion of muscle flaps in the rabbit. *Plast Reconstr Surg*, 1999. 104(4): p. 1041-7.
30. Mathes SJ. General principles. In: *Plastic surgery*. Mathes SJ, Hansen SL (editors). 2nd ed. Philadelphia: Saunders elsevier; 2006.p.365-483.
31. Nurettin U. Sıçanlarda Deri Fleplerinin Yaşayabilirliğinde Curcumin Kullanımının Etkilerinin Araştırılması (tez). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007
32. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. In: *Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconsructive Surgery*. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS (editors). Third edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1997: 19- 28.
33. van den Heuvel MGW, Buurman WA, Bast A, van der Hulst RRWJ, R.R. Review: Ischaemia-reperfusion injury in flap surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2009; 62: 721–726.
34. Kerrigan C.L., Daniel R.K.:Monitoring acute skin-flap failure. *Plast Reconstr Surg*, 71:519-524, 1983
35. Kerrigan C.L., Daniel R.K.: Skin flap research: A candid view. *Ann Plast Surg*,

13:383-387, 1984.)

36. Fujino T.: Contribution of the axial and perforator vasculature to circulation in flaps. *Plast Reconstr Surg*, 39: 125-137, 1967).
37. Angel M.F., Mellow C.G., Knight K.R.: Secondary ischemic time in rodents: contrasting complete pedicle interruption with venous obstruction. *Plast Reconstr Surg*, 85: 794-795, 1990.
38. Hjordal V.E., Sinclair T., Kerrigan C.L.: Arterial ischemia in skin flaps: Microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast Reconstr Surg*, 93:378-385, 1994.
39. Hjordal V.E., Sinclair T., Kerrigan C.L.: Venous ischemia in skin flaps: Microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast Reconstr Surg*, 93:366-374, 1994.
40. Blaisdell F.W.: The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome:a review. *Cardiovasc Surg*, Dec;10 (6): 620-30, 2002
41. Zahir K.S., Syed S.A., Zink J.R.: Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flap in a rat model. *Plast Reconstr Surg*, Jul; 102 (1): 140-150, 1998
42. Maeda M., Fukui A., Tamai S.: Combined therapy with antithrombotic agents and radical scavengers for reperfusion injury of flaps. *J Reconstr Microsurg*, 7: 233-243, 1991
43. Morris S.F., Pang C.Y., Zhong A., Boyd B., Forrest C.R.,: Assesment of ischemiainduced reperfusion injury in the pig latissimus dorsi myocutaneous flap model. *Plast Reconstr Surg*, Nov; 92 (6): 1162-72, 1993
44. Im M.J., Su C.T., Anthenelli R.M.: Skin-flap metabolism in rats: Oxygen consumption and lactate production. *Plast Reconstr Surg*, 71:685-688, 1983..
45. Angel M.F., Ramasastry S.S., Swartz W.M.: Free radicals:basic consept concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr*

Surg, 79: 990-997, 1987

46. Maldonado C., Stadelmann W.K., Ramirez S.: Preconditioning of latissimus dorsi muscle flaps with monophosphoryl lipid A. *Plast Reconstr Surg*, Jan; 111 (1): 267-274, 2003
47. Gute D.G., Ishida T., Yarimizi K.: Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*, Feb; 179 (1-2): 169-187, 1998
48. Manson P.N., Anthenelli R.M., Im M.J., Bulkley G.B., Hoopes J.E.: The Role of oxygenfree radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg*, Jul; 198 (1): 87-90, 1983.,
49. Pang C.Y.: Ischemia-induced reperfusion injury in muscle flaps: pathogenesis and major source of free radicals. *J Reconstr Microsurg*, Jan; 6 (1): 77-83, 1990
50. Calhoun KH., Tan L., Seikaly H.: An integrated theory of the no-reflow phenomenon and the beneficial effect of vascular washout on no-refleow. *Laryngoscope*, Apr; 109 (4): 528-35, 1999.
51. Çetinkale O., Bilgiç L., Bolayırlı M. ve ark.: Involvement of neutrophils in ischemiareperfusion injury of inguinal island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg*, July; 102 (1): 153- 160, 1998.,
52. May J.W., Chait L.A., O'Brien J.V., Hurley J.V.: The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast ReconstrSurg*, 61:256-267, 1978
53. Nathanson S.E., Jackson R.T.: Blood flow measurements in skin flaps. *Arch Otolaryngol*, 101: 354-357, 1975
54. Green C.J., Dhami L., Prasad S., Healing G., Shurey C.: The effect of desferrioxamine on lipid peroxidation and survival of ischemic island skin flaps in rats. *Br J Plast Surg*, 42: 565- 569, 1989
55. Vedder N.B.:Flap physiology. *Mathes Plastic Surgery*, 2nd edition Philadelphia:

Saunders Elsevier Inc, vol: 1; 483-506, 2006.,

56. Morris S.F., Taylor I. Predicting the survival of experimental skin flap with a knowledge of the vascular architecture. *Plast Reconstr Surg*, 1993,Dec;92(7):1352-1361.
57. Myers M.B. Attempts to augment survival in skin flaps: Mechanism of the delay phenomenon. In Grabb C.,Myers M.B. *Skin Flaps*. Boston:Little Brown, 1975, 65-79.
58. Johnson PC, Barker JH. Thrombosis and antithrombotic therapy in microvascular surgery. *Clin Plast Surg* 1992;19: 799-807
59. Conrad MH, Adams WP Jr. Pharmacologic optimization of microsurgery in the new millennium. *Plast Reconstr Surg* 2001;108: 2088-96.
60. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin flap survival using nitroglycerion ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73:943-8.
61. Wadström J, Gerdin B. Modulatory effects of topically administered lidocaine and pentobarbital on traumatic vasospasm in the rabbit ear artery. *Br J Plast Surg* 1991;44:341- 7.
62. Nakatsuka T, Pang CY, Neligan P, Lindsay WK, Zuker RM. Effect of glucocorticoid treatment on skin capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76:374-85.
63. Collard CD.,Gelman S. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesthesiology* 2001;94:1133-8.
64. Hu S, Dong H, Zhang H, Wang S, Hou L, Chen S, Zhang J, Xiong L. Noninvasive limb remote ischemic preconditioning contributes neuroprotective effects via activation of adenosine A1 receptor and redox status after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Research*. 2012; 1459: 81–90.
65. Burnstock G, Ralevic V. New insights into the local regulation of blood flow by

- perivascular nerves and endothelium. *British Journal of Plastic Surgery*. 1994; 47: 527-543.
66. Saita Y, Yokoyama K, Nakamura K, Itoman M. Protective effect of ischaemic preconditioning against ischaemia-induced reperfusion injury of skeletal muscle: how many preconditioning cycles are appropriate? *British Journal of Surgery*. 2002; 55: 241-245.
67. Muller, R., Hemorheology and peripheral vascular diseases: A new therapeutic approach, *J Med.*, 12, 209-236, 1981.
68. Maffulli N, Benazzo F. Basic Science of tendons. *Sports Med Arthroscop Rev*. 2000; 8(1): 1-5.
69. Kvist M, Jozsa L, Kannus P, Isola J, Vieno T, Jarvinen M, Lehto M. Morphology and histochemistry of the myotendineal junction of the rat calf muscles. Histochemical, immunohistochemical and electron-microscopic study. *Acta Anat (Basel)*. 1991; 141: 199-205.
70. Pipinos II, Boska MD, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A. Pentoxifylline reverses oxidative mitochondrial defect in claudicating skeletal muscle. *J Surg Res*. 2002; 102: 126-132.
71. Berkenboom, G., et al., Prevention of cyclosporine A-induced vascular toxicity by pentoxifylline. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991. 18 (5): p. 761-8
72. Reignier, J., et al., Reduction of ischemia-reperfusion injury by pentoxifylline in the isolated rat lung. Paris-Sud University Lung Transplantation Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 150 (2): p. 342-7.
73. Yamashita, M., et al., Pentoxifylline in flush solution improves early lung allograft function. *Ann Thorac Surg*, 1996. 61(4): p. 1055-61
74. Samlaska, C.P. and E. A. Winfield, Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*, 1994. 30 (4):

p. 603-21.

75. Shukla, V.K., et al., Pentoxifylline in perforated peritonitis: results of a randomised, placebo controlled trial. *Eur J Surg*, 2001. 167 (8): p. 622-4.
76. Sneed, R.A., et al., Pentoxifylline attenuates bacterial lipopolysaccharide-induced enhancement of allyl alcohol hepatotoxicity. *Toxicol Sci*, 2000. 56(1): p. 203-10.
77. Sener, G., et al., The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Fundam Clin Pharmacol*, 2001. 15 (1): p. 19-22.
78. Sulkowska, M., S. Sulkowski, and E. Skrzydlewska, The effect of pentoxifylline on ultrastructure and antioxidant potential during cyclophosphamide-induced liver injury. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 1999. 31 (3): p. 413-22.
79. Kayaalp, O., *Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar*. 2005, Ankara: Tıbbi Farmakoloji
80. De Flora H, Silvio T el al: Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer *Amer. J. Med*, 1991; (Suppl 3C); 122-130.
81. Knight et al: Enhancement of ischemic rabbit skin flap survival with the antioxidant and free radical scavenger N-acetylcysteine. *Clin. Sci*, 1991; 81:31-6.
82. Jayr C, Matthay MA, Goldstone J, Gold WM, Wiener-Kronish JP. Preoperative and intraoperative factors associated with prolonged mechanical ventilation: a study in patients following major abdominal vascular surgery. *Chest*, 1993; 103:1231-1236.
83. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci*, 2003; 60: 6-20.
84. Jones AL. Mechanism of action and value of Nacetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1998; 36: 277–285.
85. Tansini I. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. *Gazz Med*,

Italy 1906; 57:141.

86. Stephen J. Mathes and Jamie Levine. Grabb & Smith's Plastic Surgery, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins- Wolters Kluwer, 2007; Philadelphia, 47 p.
87. Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Peroxynitrite induces heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochem J*, 1999; 339:729-37.
88. Akyürek M., Kayıkçioğlu A., Şafak T. ve ark: The arteriovenous crossflow flap of the rat. *Plast Reconstr Surg*, Jun; 101 (7): 2012-2013, 1998.,
89. Dunn R.M., Mancoll J.: Flap models in the rat: a review and reappraisal. *Plast Reconstr Surg*, Aug; 90 (2): 319-328, 1992
90. Padubidri A.N., Browne E., Banbury J.: Arteriovenous cross-flow flap in rat: a novel skin flap. *Plast Reconstr Surg*, Oct; 100 (5): 1218-1226, 1997
91. Petry J.J., Wortham K.A.: The anatomy of the epigastric flap in the experimental rat. *Plast Reconstr Surg*, Sep; 74 (3): 410-414, 1984,
92. Sasaki G., Pang C.Y.: Hemodynamics and viability of acute neurovascular island flaps in rats. *Plast Reconstr Surg*, 65: 152, 1980
93. Banic A., Greulich M.: Late results of breast reconstruction with free TRAM flaps: a prospective multicentric study. *Plast. Reconstr. Surg.*, 95: 1195-1203, 1995.
94. Schusterman M.A, Kroll S.S., Eber R.S. ve ark.: Intraoral soft tissue reconstruction after cancer ablation: a comparison of the pectoralis major flap and free radial forearm flap. *Am. J. Surg.*, 162: 397-405, 1991.
95. Schusterman M.A, Kroll S.S., Eldon M.E.: Immediate breast reconstruction: why the free TRAM over the conventional TRAM flap? *Plast. Reconstr. Surg.*, 90: 255-269, 1992
96. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source

- of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.* 2004; 91: 4.
97. Atterson PA, Bostwick J, Taylor GI. TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95:1185-1194.
98. Miyawaki T, Jackson IT, Elmazar H, Bier UC, Barakat K, Andrus L, et al. The effect of low-molecular-weight heparin in the survival of a rabbit congested skin flap. *Plast Reconstr Surg* 2002;109(6):1994-99.
99. Akan IM, Yıldırım S, Gideroğlu K. Salvage of flaps venous congestion. *Ann Plast Surg* 2001;46(4):456.
100. Emekli U, Tuncer S, Kabataş F, Aydın A, Arinci A, Bilgic B, Haklar G. The effect of short-versus long-term administration of alpha tocopherol on the survival of random flaps in experimental diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 249–257.
101. Emekli U. Deferoksaminin iskemik deri Heplerinde serbest oksijen radikali hasarını önleyici etkisi, vazodilatasyonun rolü. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1992
102. Zhang F, Fischer K, Komorowska-Timek E, Guo M, Cui D, Dorsett-Martin W, Buncke HJ, Lineaweaver WC. Improvement of skin paddle survival by application of vascular endothelial growth factor in a rat tram flap model. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 314–319.
103. Jensen, J.A., et al., Extended skin island delay of the unipedicle TRAM flap: experience in 35 patients. *Plast Reconstr Surg*, 1995. 96(6): p. 1341-5.
104. Du, Z., et al., A study of blood flow dynamics in flap delay using the full-field laser perfusion imager. *Microvasc Res*, 2011. 82(3): p. 284-90.
105. Wexler MR, Kalisman M, Yeschua R, Neuman Z. The effect of phenoxybenzamine, phentolamine and 6-hydroxydopamine on skin flap survival in rats. *J Surg Res* 1975; 19: 83-86.

106. Finseth F, Adelberg MG. Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 738-743.
107. Huemer GM, Wechselberger G, Otto-Schoeller A, Gurunluoglu R, Piza-Katzer H, Schoeller T. Improved dorsal random-pattern skin flap survival in rats with a topically applied combination of nonivamide and nicoboxil. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1207–1211.
108. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 943–948.
109. Pal S, Khazanchi RK, Moudgil K. An experimental study on the effect of nifedipine on ischaemic skin flap survival in rats. *Br J Plast Surg* 1991; 44: 299–301.
110. Eryaman E, Işıksağan V, Şaroğlu M, Gülanber G, Işıksağan N. Free oxygen radicals and flap survival. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1999; 37: 79–83.
111. Unal C, Sen C, Iscen D, Dalcik H. In vivo observation of leukocyte-endothelium interaction in ischemia reperfusion injury with the dorsal window chamber and the effects of pentoxifylline on reperfusion injury. *J Surg Res* 2007;138:259-266.
112. Buckley MM, Sorkin EM. Enoxaparin: A Review of Its Pharmacology and Clinical Applications in the Prevention and Treatment of Thromboembolic Disorders. *Drugs*. 1992; 44: 465
113. Barker JH, Van Aalst VC, Kelen PC. Vascular Delay in Skeletal Muscle: A Model for Microcirculatory Studies. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1997; 101: 776.
114. Hjortdal VE, Hague E, Hansen ES. Differential Effects of Venous stasis and Arterial Insufficiency on Tissue Oxygenation in Myocutaneous Island Flaps: An Experimental Study in Pigs. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1992; 89: 521.

115. Emiroğlu M, Gültan SM, Yormuk E. Mikrovasküler Anastomozlarda Tromboz Gelişimini Engellemek Amacı ile Steptokinaz Kullanımı. Türk Plastik Cerrahi Dergisi. 1994; 2: 8-15.).
116. Daniel DL, Stephenson LL, Zamboni WA. Effect of hyperbaric oxygen and medicinal leeching on survival of axial skin flaps subjected to the total venous occlusion. Plast Reconstr Surg 1999;104(4):1029-32.
117. Navaei A. Omega-3 Yağ Asidi'nin Total Venöz Yetmezlik Oluşturulmuş Ada Fleplerde Yaşayabilirlik Üzerine Etkisinin Araştırılması (tez) Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
118. Eryaman E, Işıksaçan V, Şaroğlu M, Gülanber G, Işıksaçan N. Free oxygen radicals and flap survival. Türk Otolarengoloji Arşivi 1999; 37: 79–83.
119. Harishina T, Sawada Y, Watanabe S. The Relationship between Venous Occlusion Time in Island Skin Flaps and Flap Survival. Plastic and Reconstructive Surgery. 1977; 60: 92
120. Stein HJ, Fayman MS, Oosthuizen MM, Hinder RA. Verapamil improves survival of rat hyperemic island skin flaps. Surgery 1989; 106(4):617-622.
121. Martinez-Cayuela M. Oxygen free radicals and human disease. Biochimie 1995; 77(3):147-161.
122. Brown DL, Borschel GH. Flaps. Brown GH (editör). Michigan Manuel of Plastic Surgery . Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004; 22–33.
123. Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M. Effect of free radical scavengers and hyperbaric oxygen on random pattern skin flaps. Arch Surg 1994; 129: 982–988
124. Abila LE, Gomes HC, Percario S, Ferreira LM. Acetylcysteine in random skin flap in rats. Acta Cir Bras 2005; 20: 121-123.
125. Paradowski, PT., Zeman, K., Pentoxifylline, Post Hig Med Doswiad, 49, 201-

- 20, 1995.
126. Şener, G., Akgüneş, Ü., Şatıroğlu, H., Topaloğlu, Ü., The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury, *Sci. Fund. & Cli. Ph.* 15, 19-22, 2001
 127. Süleyman Demir, Mine İnal-Erden. Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemia/reperfusion injury . *Clinica Chimica Acta* 275 (1998) 127–135
 128. Freire Cerqueira N, Hussni CA, Bonetti Yoshida W, et al. Effects of pentoxifylline and n-acetylcysteine on injuries caused by ischemia and reperfusion of splanchnic organs in rats. [Journal Article]*Int Angiol.* 2008;27(6):512–21.
 129. Takhtfooladi HA, Hesarakı S, Razmara F, Takhtfooladi MA, Hajizadeh H: Effects of N-acetylcysteine and pentoxifylline on remote lung injury in a rat model of hind-limb ischemia/reperfusion injury. *J Bras Pneumol* 2016;42:9-14.
 130. Jennings RB., Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991; 42: 225-246
 131. Green CJ., Gower JD., Healing G., Cotterill LA., Fuller BJ., Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radic Res Commun* 1989;7: 255-64.
 132. Orrenius S., Burkitt MJ., Kass GE, Dypbukt JM., Nicotera P. Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol* 1992; 32 Suppl: S33-42.
 133. Parks DA., Williams TK., Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 1988 May;254 (5 Pt 1):G768-74.
 134. Homer-Vanniasinkam S., Crinnion JN., Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14: 195-203.
 135. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the

- aging brain. *FASEB J*, 1995; 9: 526-533.
136. Davies SJ., Reichardt-Pascal SY., Vaughan D., Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3: 348-354
137. Reiter RJ., Acuña-Castroviejo D., Tan DX., Burkhardt S. Free radical mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 200-215.
138. Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost.* 2007; 97: 738-747.
139. Korthuis RJ., Granger DN. Reactive oxygen metabolites, neutrophils, and the pathogenesis of ischemic-tissue/reperfusion. *Clin Cardiol.* 1993; 16(4 Suppl 1): I19-26
140. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 481-497.
141. Suzuki M., Asako H, Kubes P., Jennings S., Grisham MB., Granger DN. Neutrophil-derived oxidants promote leukocyte adherence in postcapillary venules. *Microvasc Res* 1991; 42: 125-138
142. García-Villalón AL., Amezquita YM., Monge L., Fernández N., Salcedo A., Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol.* 2008; 48:109-114

Etik Kurul Karar Metni



**T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ**

SAYI: 2018/224
KONU: Sn. Prof. Dr. Ufuk EMEKLİ

20.09.2018

Sayın, Prof. Dr. Ufuk EMEKLİ

“Sıçan inferior epigastrik ada flebi venöz iskemi modelinde Pentoksifilin ve N asetilsistein'in tek ve birlikte kullanılarak iskemik hasara etkisinin değerlendirilmesi” başlıklı projenize ait başvurunuz 20.09.2018 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Doç. Dr. Fahri AKBAŞ
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

KATILMADI

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye

Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Fatma BAHADORI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Harun SARIKAMIS
Üye

Serif GÖNCÜ
Üye

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.