

TEŞEKKÜR

İhtisas öğrenimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Bozkurt'a teşekkür ederim.

Çalışmamın histopatolojik incelemelerinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Nihal Kılınç'a, istatistiksel analizlerde katkılarını sunan Dr. Mutlu Daşdağ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma şansına eriştiğim değerli hocam Prof. Dr. Bilsel Baç'a, klinik hocam Doç. Dr. İbrahim Aşkar'a, tüm büyüklerim, asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• BOŞ SAYFA	i
• İÇ KAPAK SAYFASI.....	ii
• TEŞEKKÜR SAYFASI.....	iii
• İÇİNDEKİLER.....	iv
• KISALTMALAR	vi
• RESİMLER	viii
• TABLOLAR	ix
• ÖZET	x
• SUMMARY	xii
 GİRİŞ VE AMAÇ.....	 1
 GENEL BİLGİLER	 3
1. Deri Fleplerinin Sınıflandırılması	3
2. Flep Fizyolojisi	9
3. Flep Nekrozu	17
4. Flep Yaşamına Etki Eden Ajanlar	21
5. Akut İnflamasyon	26
6. Danazol.....	39
 MATERYAL VE METOD	 42
1. Denekler	42
2. Cerrahi Teknik	43
3. Deney	45

BULGULAR	48
1. Makroskopik Bulgular	48
2. Histopatolojik Bulgular	52
3. İstatistiksel Bulgular	55
 TARTIŞMA	 57
 KAYNAKLAR	 64

KISALTMALAR

AMP: Adenozin monofosfat

c-AMP: Siklik adenozin monofosfat

C1: Kompleman-1

C3: Kompleman-3

C5a: Kompleman-5a

C9: Kompleman-9

CD11/CD18 kompleksi: Lökosit zarındaki bir glikoprotein kompleksi olup integrin süperfamilyasına ait adezyon reseptörlerinin üyeleridirler.

CD11beta/CD18: Nötrofillerin sıkı adezyonundan sorumlu integrin heterodimeri.

CO₂: Karbondioksit

DEHEK: Deney Hayvanları Etik Kurulu

DMSO: Dimetil sülfoksidin

DÜSAM: Deneysel Araştırma Birimi

E-selektin: Endotel hücrelerinde bulunan selektin reseptörü

FSH: Folikülü stimüle edici hormon

G proteini: Guanozin trifosfat bağlayan düzenleyici protein

HBO: Hiperbarik oksijen

H&E: Hematoksilen-Eozin

HES: Hydroxyethyl starch

ICAM 1: İntersellüler adezyon molekülü 1; CD54

IL-1: İnterlökin-1

IL-4: İnterlökin-4

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-10: İnterlökin-10

IL-13: İnterlökin-13

IM: İntramusküler

İntegrin-Ig benzeri ligandlar: İntegrin-İmmünglobülin benzeri ligandlar

K-ATP kanalı: ATP'ye duyarlı potasyum kanalı

LH: Lüteinleştirici hormon
L-selektin: Lökositlerde bulunan selektin reseptörü
M.Ö.: Milattan önce
NaCl: İzotonik sodyum klorür
O₂: Oksijen
PAF: Platelet aktive edici faktör
PECAM-1: Platelet-endotel hücre adezyon molekülü1
PGI₂: Prostosiklin
PKC: Protein kinaz C
PMNL: Polimorf nüveli lökosit
P-selektin: Hem endotel hücrelerinde hem de plateletlerde bulunan selektin reseptörü
SD: Standart sapma
SLE: Sistemik lupus eritromatozus
TRAM flebi: Transvers rektus abdominis kas-deri flebi
TNF-alfa: Tümör nekroz faktör alfa
TNFR-I: Tümör nekroz faktör reseptörü-I
TNFR-II: Tümör nekroz faktör reseptörü-II
VWF: Von-Willebrand faktörü
X: Nekroz ortalamaları

RESİMLER

Resim 1: Deri Fleplerinin Vasküler Anatomiye Göre Sınıflaması.

Resim 2: Rotasyon Flebi.

Resim 3: Transpozisyon Flebi.

Resim 4: İnterpolasyon Flebi.

Resim 5: İlerletme Flebi.

Resim 6: Derinin beslenmesi.

Resim 7: Standart geciktirme (delay) flep modifikasyonları.

Resim 8: Reperfüzyon sırasında direkt olarak hücresel hasar oluşturabilen toksik oksijen radikallerinin oluşumu.

Resim 9: Onarım yanıtının yolları.

Resim 10: Nötrofil aracılı hücre ve doku hasarı.

Resim 11: Araşidonik asit metabolitlerinin oluşumu ve etkileri.

Resim 12: Danazolün kimyasal yapısı.

Resim 13: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin hazırlanışı.

Resim 14: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin hazırlanışı.

Resim 15: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin intraoperatif görünümü.

Resim 16: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin 4/0 ipek ile yatağına sütüre edilmiş görünümü.

Resim 17: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin postoperatif yedinci günde görünümü (Kontrol grubu).

Resim 18: Kontrol grubunda deri flebinin nekroz ve yaşayabilen alanının şeffaf film tabaka üzerinde görünümü.

Resim 19: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin postoperatif yedinci günde görünümü (Danazol grubu).

Resim 20: Danazol grubunda deri flebinin nekroz ve yaşayabilen alanının şeffaf film tabaka üzerinde görünümü.

Resim 21: Kontrol grubu 7. günde epidermis ve dermiste iltihabi hücre infiltrasyonu ve deri eklerinin yokluğu (H&E, X100).

Resim 22: Danazol grubu 7. günde epidermisin normal görünümü ve deri ekleri (H&E, X100).

Resim 23:Deney ve kontrol gruplarında canlı flep yüzdeleri ($p<0.05$).

Resim 24: Uzatılmış random patternli flep ve distalinde nekroz.

TABLÖLER

Tablo 1: Çalışmada kullanılan cerrahi araç ve gereçler

Tablo 2: Deney ve kontrol gruplarında canlı flep alanları (cm²) ve yüzdeleri

Tablo 3: Kontrol ve Danazol grubundaki deneklerin operasyon sonrası 7. gündeki nekroz ortalamaları (x), standart sapma (SD) değerlerinin karşılaştırılması.

ÖZET

Vücudun dış örtü tabakası olan cildin büyük defektlerinin kapatılması, rekonstrüktif cerrahinin önemli sorunlarından biridir. Bilindiği gibi cilt defektlerinin kapatılmasında en uygun fonksiyonel ve estetik yaklaşım fleplerin kullanılmasıdır. Büyük defektlerin kapatılmasında kullanılan fleplerin boyutları da sınırlıdır. Planlanan flebin boyu uzadıkça flep yaşayabilirliğinde azalma olmakta bu durum kendisini özellikle distalde nekroz ve doku kaybı olarak göstermektedir.

Deri flep kaybını açıklamak için iskemi, inflamasyon ve sempatektomi kombinasyonları ileri sürülmüştür. Ayrıca yeterli besin sirkülasyonu sağlanamazsa flep hasarının geri dönüşümsüz hale geldiği ifade edilmiştir..

Flep nekrozu oluştuğu zaman sekonder iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla zaman alan ve tekrarlayan pansumanlar ve hatta ikinci bir operasyon gerekebilmektedir. Bu durum hastanede yatış süresini, morbiditeyi ve maliyeti artırmaktadır. Bu sorunları giderebilmek için kan akımını artıran sempatotik ajanlar ve antikoagülanlar, kanın reolitik özelliğini değiştiren ajanlar kullanılmış ayrıca iskemik hücrelerde hücre zarı stabilizasyonu sağlanmaya çalışılmıştır

Bu çalışmada random paternli deri flebinin distal kısmında nekroz gelişimini azaltmak suretiyle yaşayabilirliğini artırmak için danazol kullanılmıştır. Çalışmada deney hayvanı olarak dişi, erişkin, 250-300gr ağırlığında Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Denekler her biri 10'ar adetten oluşan grup 1 (kontrol grubu) ve grup 2 (danazol grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deney hayvanlarına IM 90mg/kg'a Ketamine-HCL (ketalar 50mg/mlt 10ml flk Phizer Warner Lambert) ve 10mg/kg Xylasine-HCL (Rompun 50ml Bayer) uygulamasıyla anestezi sağlandı. Sıçanların sırt bölgesinde pedikülü sefalik tarafta ve pannikulus karnosus'u içerecek şekilde olan 2.5*8cm ebadında random paternli deri flebi kaldırıldı. Flep 4/0 atravmatik ipek ile kontinü olarak yatağına sütüre edildi. Buraya kadar yapılan işlemler iki gruba da uygulandı. Kontrol grubundaki sıçanlara plasebo amacıyla preoperatif 1. saatte ve postoperatif 1. günden itibaren izotonik NaCl (izotonik sodyum klorür %0.9 1000mlt Eczacıbaşı/Baxter) 1cc olarak gavaj yoluyla 7 gün verildi. Danazol grubundaki sıçanlara 3.6mg/100gr danazol (danasin tab. 50mg, Koçak) 100cc'lik su içinde 1000mg olacak şekilde süspansiyon haline getirilerek toplam 1cc gavaj yoluyla preoperatif 1. saatte

verildi. Postoperatif 1. günden itibaren total doz bir defada ve 24 saatte bir olacak şekilde 7 gün verildi. Postoperatif yedinci günde, bütün fleplerde nekroz alanları milimetrik kağıtlarla ölçülüp kaydedildi. Kaydedilen canlı flep alanları tüm flep alanına bölünüp, canlı flep alan yüzdeleri bulundu. Elde edilen değerler “Student’s t-test” ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Danazol’un etkisini daha iyi gösterebilmek için, postoperatif yedinci günde, nekroz ve canlı doku hattından biyopsi alınarak histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Postoperatif 7. günde kontrol grubu ile danazol grubu makroskopik olarak karşılaştırıldı. Danazol grubundaki sıçanlarda distal flep nekrozunun daha az ve yaşayabilen flep alanının daha fazla olduğu görüldü. Student’s t testi ile değerlendirilen iki gruptaki fleplerin canlı alan yüzdeleri istatistiksel olarak danazol grubunda yüksek olarak bulundu.

Sonuç olarak danazolün random paternli deri flebi yaşayabilirliğini artırdığı görüldü. Danazolün random deri flebinin distalinde nekrozu azaltması, antiinflamatuvar ve antikoagülan etkileriyle oluşmuş olabilir. Ancak bir çok organda farklı fizyolojik mekanizmalarla değişik etkilere yol açması yan etkilerini artırmaktadır. Bu durum dezavantajdır. Antiinflamatuvar etkinliği ile antikoagülan etkinliğinin doza bağımlı olarak değişmesi ise ilacın avantajı olabilir. Dolayısıyla flep yaşayabilirliğine katkı sağladığı ve olumsuz etkilerinin daha az görüldüğü doz aralığının bulunması için çalışmaların sürmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Danazol, deri flebi, yaşayabilirlik

SUMMARY

Closure of large defects on skin that is outer layer of skin is one of the most challenging problem on reconstructive surgery. As known that, the most suitable functional and aesthetic way for closure of skin defects are to use flaps. But flaps' which used for large skin defects length are limited. As planned flap's height lengthens, flap surviving decreases. In this situation, necrosis and tissue lost is recorded.

Combination of ischemia, inflammation, and sympathectomy as adequate nutritional circulation is not provided, it is proposed that injury of flap becomes irreversible.

When flap necrosis occurs, repetitive dressing changes that take for a long time and also maintaining secondary operation are necessary. This condition increases overnight stay in hospital, morbidity and cost. To prevent this problems, sympatholytic agents and anticoagulants which increases blood flow and also agents that changes reolytic property of blood are used. Moreover, cell membrane stabilization is tried to be maintained.

In this study, danazol is used for increasing survival of flap by decreasing development of necrosis on distal part of random pattern skin flap. In this study, 250-300 gr in weight female Sprague Dawley rats were used. Rats were divided into two groups as group one and two that each group composed of ten rats. Anesthesia was provided by applying IM 90 mg/kg Ketamine –HCL (ketalar 50 mg/mlt 10 ml flk Phizer Warner Lambert) and 10 mg/kg Xylazine – HCL (Rompun 50 ml Bayer) intramuscular. Random pattern skin flap 2.5x8 cm in height which includes panniculus carnosus and their pedicles' on side of cephalic part were elevated on the dorsum of the rats. Skin flap was sutured with continue with 4/0 atraumatic silk suture. This procedure were applied to each groups. Isotonic NaCl (izotonik sodyum klorür %0.9 1000 mlt Eczacıbaşı,Baxter) for placebo was given to rats by the way of gavage preoperative and postoperative first hour dating from first day along seven days. At postoperative seventh day, all of the flaps necrosis areas were measured by milimetric paper and were recorded. Surviving flap areas were divided into total flap area and found out their percentage. Student's t test was used to evaluate and $p < 0.05$ value was accepted as statistical meaningfulness border. To point out danazol's effect; at postoperative

seventh day, biopsi taken from necrosis and living tissue border and histopatologic evaluation were made.

At postoperative seventh day, danazol group was compared with control group macroscopically. In danazol group, flap necrosis was less and surviving flap area was more. Flaps' surviving areas percentages in two groups which were evaluated by Student's t test were higher in danazol group statistically.

As a result, danazol increases random pattern skin flap survival slightly. Danazol can decrease random pattern skin flap necrosis due to the fact that danazol has anticoagulant and anti-inflammation property. However, it increases its side effects due to the fact that it causes different effects in most of organs by various physiological mechanisms. This condition is its disadvantage. It might be the advantage of the drug that anticoagulant and anti-inflammation effect change depending upon its dose. For this reason, the studies should continue to find out dose interval that seen less side effect and also to provide flap survival.

Key words: Danazol, skin flap, survival

GİRİŞ ve AMAÇ

Defekt alanlarının onarımı için; bulunduğu bölgeden kaldırılarak defekt alanına transfer edilen ve beslenmesi tanımlanabilen veya tanımlanamayan bir vasküler pedikül tarafından sağlanan dokulara flep denir (1). Plastik ve rekonstrüktif cerrahide yaygın olarak kullanılan, doku kayıplarının kapatılmasında vazgeçilmez bir ameliyat yöntemidir.

2000 yıldan fazla süredir fleplerin kullanılması ile cerrahi rekonstrüksiyon işlemleri yapılmaktadır. Kayıtlı olan ilk uygulamalar M.Ö. 700'lü yıllarda Susruta Samhita tarafından yapılmış olan alından hazırlanan pediküllü flepler ile burun rekonstrüksiyonudur. 1597'de De Curtorum Chirurgia'yı yazan Gaspare Tagliacozzi distal pediküllü kol flebi kullanarak burun rekonstrüksiyonunu gerçekleştirmiştir. Bu eski flepler şans eseri keşfedilmiş, niçin ve nasıl çalıştıkları açıkça anlaşılmaksızın uygulanmıştır. Flep ile rekonstrüksiyonun modern anlayışı derinin beslenmesinin anlaşılmasıyla olmuştur. 19. yüzyılda Von Graefe ve Dieffenbach alın flebi kullanarak gerçekleştirdikleri burun rekonstrüksiyonlarını yayınlamışlardır. 1918'de Gillies ve Filatov tübularize fleplerin ilkelerini yayınlamışlar ve geciktirme (delay) fenomeninden söz etmişlerdir. 1950-1975 yılları arasında, baş boyun bölgesi rekonstrüksiyonu için çeşitli flepler tarif edilmiştir. Bu dönemin en önemli gelişmesi McGregor ve Morgan tarafından random ve aksiyel paternli flep kavramlarının ortaya atılması ve tam olarak açıklayamamaları dahi aralarında bazı farkların olduğunu belirtmeleridir. Faysa-deri ve kas-deri fleplerindeki hızlı gelişmeye ek olarak ameliyat mikroskopunun kullanıma girmesiyle birlikte serbest doku aktarımları gündeme gelmiştir. 1977'de Ger Atlantada ilk kez kas ve kas-deri fleplerini, 1981'de Ponten fasyo-kutan flepleri tarif etmiştir. 1987'de Taylor anjiozomları tarif etmiştir (2,3,4).

Vücudun dış örtü tabakası olan cildin büyük defektlerinin kapatılması, rekonstrüktif cerrahinin önemli sorunlarından biridir. Bilindiği gibi cilt defektlerinin kapatılmasında en uygun fonksiyonel ve estetik yaklaşım fleplerin kullanılmasıdır. Büyük defektlerin kapatılmasında kullanılan fleplerin boyutları da sınırlıdır. Planlanan flebin boyu uzadıkça flep yaşayabilirliğinde azalma olmakta bu durum kendisini özellikle distalde nekroz ve doku kaybı olarak göstermektedir (5, 6, 7, 8).

Flep nekrozu oluştuğu zaman sekonder iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla zaman alan ve tekrarlayan pansumanlar ve hatta ikinci bir operasyon gerekebilmektedir. Bu durum hastanede yatış süresini, morbiditeyi ve maliyeti artırmaktadır (9). Bu sorunları giderebilmek için kan akımını artıran sempatotik ajanlar ve antikoagölanlar, kanın reolitik özelliğini değiştiren ajanlar kullanılmış ayrıca iskemik hücrelerde hücre zarı stabilizasyonu sağlanmaya çalışılmış, (10) ancak bu konuda yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır.

Danazol dokulara olan etkisini çok değişik mekanizmalarla gösterir (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Bu çalışmada random paternli deri flebinin distal kısmında nekroz gelişimini azaltmak suretiyle yaşayabilirliğini artırmak için antiinflamatuvar ve antikoagölan etki mekanizmalarına sahip olan danazol kullanılması planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

.

1. Deri Fleplerin Sınıflandırılması:

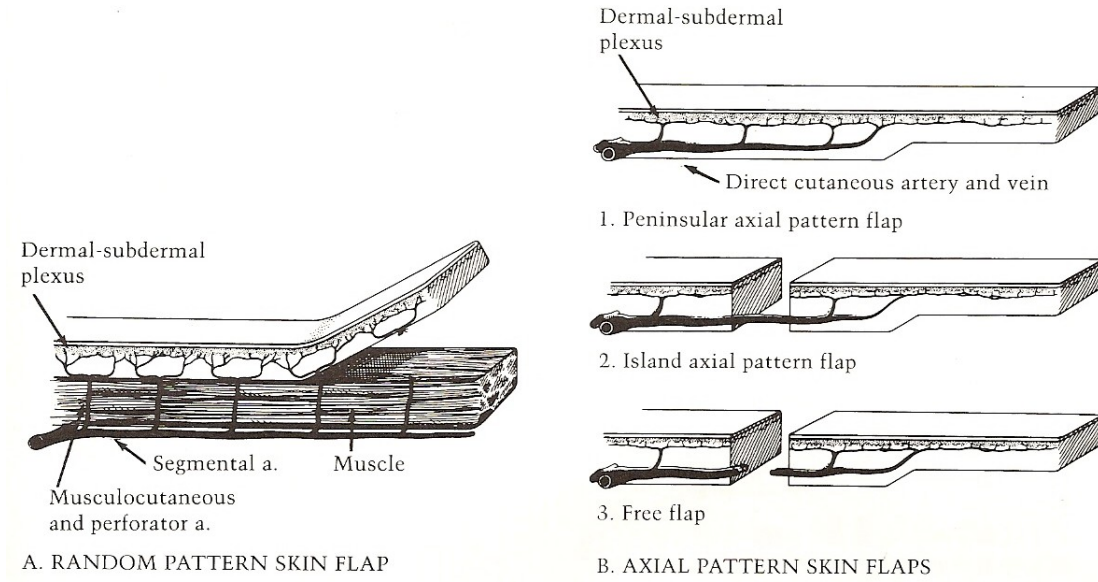
1.1. Vasküler Anatomiye Göre Sınıflandırılması

1.1.1. Rastgele Tasarlanan (Random Paternli) Flepler:

Random paternli fleplerin geliştirilmesi sırasında deriye kan temin eden kaynağın subdermal pleksus olduğu düşünüldü. Arteriyal ve venöz kanal ağı olan subdermal pleksus deriye paralel şekilde bulunur ve yüzeyine bitişiktir. Lokal kutanöz flepler olarak da bilinen random paternli deri flepleri bu subkutan pleksuslar ile beslenirler. Pedikülünden spesifik bir arter ve ven geçmez. Vücudun herhangi bir bölgesinden hazırlanabilir. Boyu eninin iki katını geçmez (19, 20, 21).

1.1.2.. Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Flepler:

Anatomik olarak özel bir arteriyel-venöz sistemleri vardır. Pedikülünden spesifik arter ve ven girer. Subkutan dokuda flep aksı boyunca uzanan bir artere sahip direkt kutanöz yolla veya fasyanın yanında yada içindeki bir damardan fasyokutan yolla beslenir. Direkt kutanöz arterler kas ile subkutan doku arasında ilerledikleri için flep proksimalde subkutan dokunun tüm kalınlığını içerir. Boyları direkt kutanöz arterin boyuna ek olarak, dermal-subdermal pleksusla beslenen distal deriye de bağlıdır. Rastgele tasarımı fleplerden daha uzun boylu olarak planlanabilir. Venöz drenajları hem yüzeysel hemde derin venlerle olur. Avantajları flebin boyu eninin 5-6 katı kadar hazırlanabilir olmasıdır. Aksiyel paternli flepler; yarımada, ada ve serbest flepler olarak hazırlanabilir (19, 20) (resim 1).

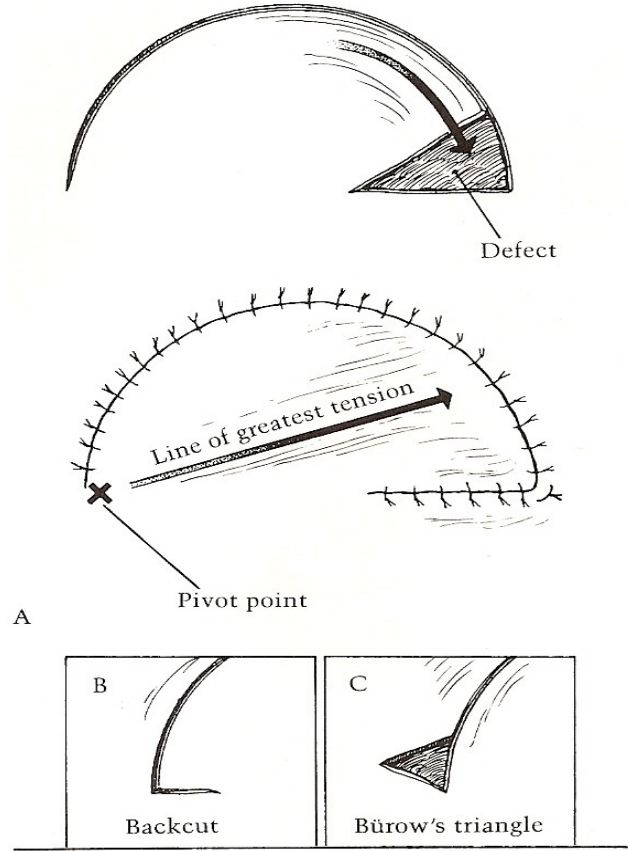


Resim 1: Deri Fleplerinin Vasküler Anatomiye Göre Sınıflaması. Place M. J., Herber S. C., and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M. (Eds.), Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 13-25, 1997

1.2. Hareketlerine Göre Sınıflandırılması

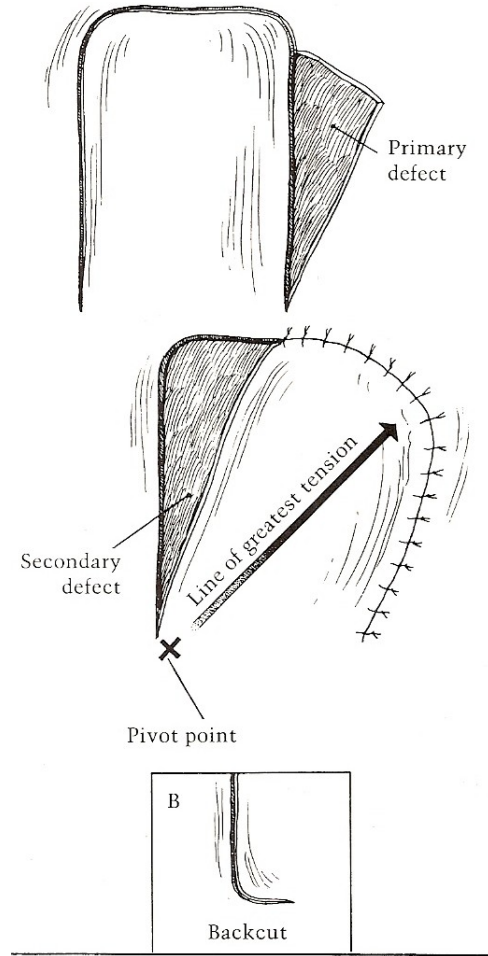
1.2.1. Lokal Flepler: Verici alana komşu olan defektlerin kapatılmasında kullanılırlar. Alıcı alan ile renk ve yapı açısından benzer özelliklere sahiptir.

1.2.1.1. Rotasyon Flebi: Sabit bir nokta etrafında yarım daire şeklinde hazırlandığından dolayı pivot fleplerdendir. Defekt alanına rotasyon şeklinde aktarılır. Bu dönüşün artırılması için flebin ucuna "back cut" eklenmeli veya Burrow'un tarif ettiği gibi üçgen şeklinde doku çıkarılması faydalıdır. Verici alan deri grefti veya primer onarım ile kapatılır (resim 2).



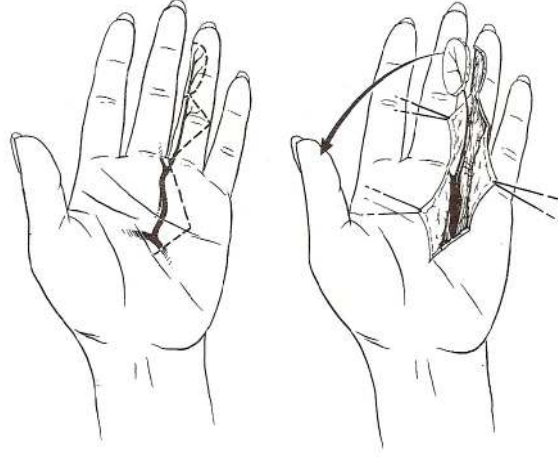
Resim 2: Rotasyon Flebi. Place M. J., Herber S. C., and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M. (Eds.), Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 13-25, 1997

1.2.1.2. Transpozisyon Flebi: Bitişiğindeki bir defekti kapamak için hazırlanan, bir eksen üzerinde yanlara doğru hareket edebilen dörtgen fleptir. Pivot fleplerin diğeridir. Verici alan deri grefti, primer onarım veya sekonder flep ile kapatılabilir (resim 3).



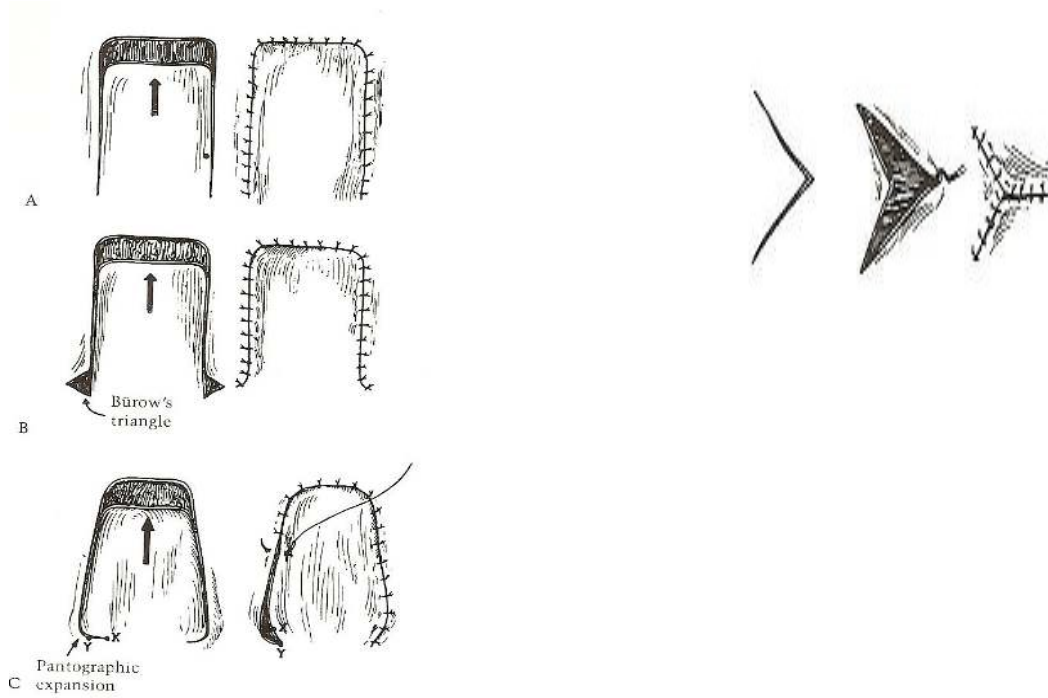
Resim 3: Transpozisyon Flebi. Place M. J., Herber S. C., and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M. (Eds.), Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 13-25, 1997

1.2.1.3. İnterpolasyon Flebi: Hareket özelliğine göre aslında bir transpozisyon flebidir. En önemli özelliği donör saha ile defekt alanı arasında sağlam doku bulunmasıdır. Flep, defekt alanının hemen yanından planlanmaz. Pedikülü kompozisyonuna göre kutanöz, fasyokutan olabilir. Pedikülü bitişik dokunun altından veya üstünden geçer. Flep re-vaskülarize olduğunda pedikül ayrılır. Delto-pektoral (Bakamjian) flep, Littler nörovasküler parmak pulpa flebi gibi ada flepleri ve subkutan pediküllü flepler bu gruba örnektir (resim 4).



Resim 4: İnterpolasyon Flebi. Mathes S. J., Nahai F. Reconstructive Surgery. Principles Anatomy & Technique. Volume 2, 858, 1997

1.2.1.4. İlerletme Flepleri: Herhangi bir rotasyon veya lateral hareket olmaksızın, derinin esnetilerek direkt olarak defekte doğru düz bir eksen üzerinde kaydırılmasıdır. Genellikle “rectangular” olarak hazırlanır. Bu şekilde flep tabanının her iki yanında oluşan doku fazlalıkları; üçgen şekilde flep ile defekt alanı arasındaki mesafeye eşit boyda doku çıkarılmasıyla çözülür. Tek pediküllü olanlarında, ilerletme dokunun elastikiyeti ve Burrow üçgenlerinin çıkartılması ile sağlanır. Bipediküllü ilerletme fleplerinde defektin uzun eksenine paralel bir kesi yapılır ve flep tabanından diseksiyon yapılarak laterale ilerletilir. Verici saha deri grefti ile kapatılır. V-Y ve Y-V ilerletme flepleri yöntemin modifikasyonu olarak sık kullanılır. V-Y ilerletme flepleri parmak ucu defektlerinin onarımı ve nazal kolumella uzatılmasında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (resim 5).



Resim 5: İlerletme Flebi. Place M. J., Herber S. C., and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M. (Eds.), Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 13-25, 1997

1.2.2. Uzak Flepler: Alıcı alana uzak bir bölgeden hazırlanan fleplerdir.

1.2.2.1. Direkt Flepler: Vasitasız flepler olarak da adlandırılır. Defekt alanı deri greftiyle yada lokal fleplerle kapatılamıyorsa endikedir. Hazırlanan flep defekt alanına kısmi olarak aktarıldıktan sonra flebin kendi dolaşımının başlaması için genellikle üç hafta kadar beklenip, pedikül tamamen ayrılarak flep defekt alanına aktarılır. Serbest fleplerin gelişimiyle önemini kaybetmiştir. Çapraz kol, çapraz bacak, çapraz parmak flepleri örnek olarak verilebilir.

1.2.2.2. İndirekt Flepler: Vasıtalı flepler olarak da bilinirler. Flep eleve edildikten sonra, eleve edilen kısım tüp hale getirilerek kola nakledilir. Üç hafta sonra pedikülü ayrılarak, kesilen uç defekt alanına aktarılır. Üç hafta sonra flebin kola aktarılan kısmı kesilir

ve tamamen defekt alanına aktarılır. İndirekt fleplerin de direkt flepler gibi artık sadece tarihi önemi vardır.

1.2.2.3. Serbest Flepler: İstenilen şekilde hazırlanan dokuların, besleyici damarları ile birlikte verici alandan alınıp, uzaktaki alıcı alan damarlarına mikrocerrahi teknikle taşınması prensibine dayanır.

2. Flep Fizyolojisi :

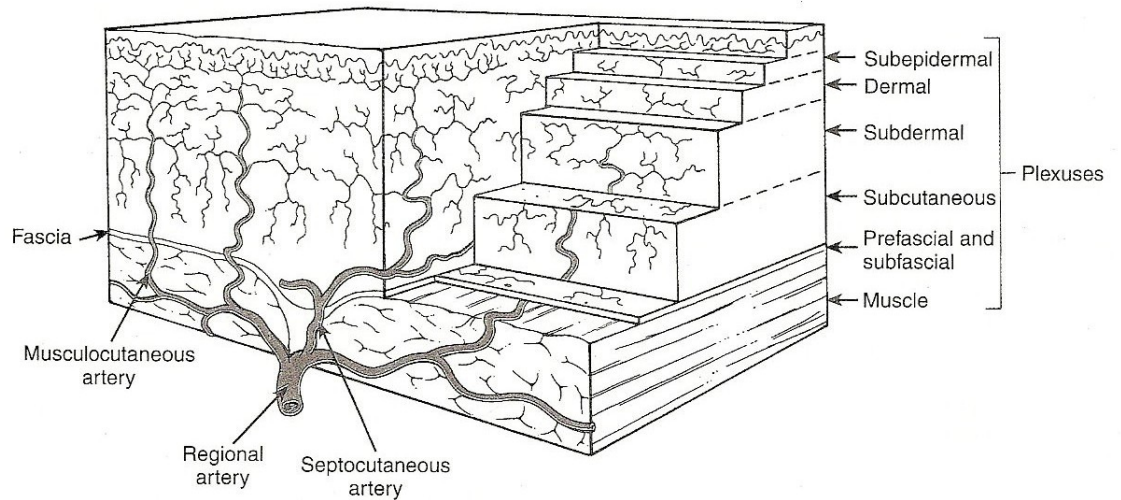
2.1. Derinin Kanlanması:

Deri kanlanmasının ana kaynağı aorttan çıkan segmental damarlardır. Segmental damarlar derin dokulardan yüzeysel dokulara doğru ilerlerken her biri vücudun belirli bölgesini besleyen damarlar verirler. Bu damarlar kaslar arasındaki fibröz septaları izleyerek bazıları direkt olarak deriye, çoğu ise kas içine giden dallara ayrılırlar. Direkt olarak deriye giden dallara septokutan damarlar, kaslar içinden geçerek deriye ulaşan damarlara muskulokutan damarlar adı verilir. Septokutan damarların bir kısmı deri altında yüzeysel olarak seyrederek. Direkt olarak deriyi besleyen bu damarlar, direkt kutanöz damarlar olarak adlandırılırlar. Yüzeysel inferior epigastrik arter ve yüzeysel sirkümfleks iliak arter bu damarlara örnek olarak verilebilir. Bazı bölgelerde ise septokutan damarlar derinde seyrederek ve yüzeysel doğru küçük perforan dallar verirler. Bu tip damarlara örnek radial arterdir. Muskulokutan damarlar kaslar içindeki bağ dokularını takip ederek yüzeyselleşir ve üzerindeki deriyi beslerler. Deriye verdikleri perforan dalların çapları vücudun değişik bölgelerinde farklılıklar gösterir. Örneğin Rectus abdominis kasını besleyen derin inferior epigastrik arterin, göbek çevresinde perforan dalları nispeten kalın ve belirgindir. Buna karşın Gracilis kasının üzerindeki deriye verdiği damarlar daha küçük çapta ve çoğu zaman belirsizdir (21).

Yukarıda belirtilen ve her biri vücudun belirli bir bölgesindeki deri ve derin dokuları besleyen ana arterler Ian Taylor tarafından kaynak (source) arterler olarak adlandırılmıştır. Kaynak arterler tarafından beslenen her bir bölge anjiyozom olarak adlandırılmıştır. Bu anjiyozomları besleyen arterler septokutan veya muskulokutan orijinli olabilir. Komşu

anjiozomlar arasında anastomozlar vardır. Ian Taylor bu bağlantıları sağlayan damarları “choke” damarları olarak adlandırmıştır. Venöz dolaşımda arteriyal dolaşıma benzer şekilde organize olmuştur. Bir ana ven tarafından drene edilen vücut bölgesine venozom denmektedir. Kan dolaşımının bu şekilde organize olmuş olması tek bir arter ve ven pedikülü üzerinde deri, kas ve kemik gibi çeşitli dokuları barındıran kompozit fleplerin hazırlanmasına olanak vermektedir (21).

Deri dolaşımı 3 anatomik seviyede (fasya, subkutan yağ dokusu ve deri) yer alır. Bu seviyelerde yerleşmiş olan ve septokutan ve muskulokutan iki tip kutanöz arter tarafından beslenen beş adet vasküler pleksus tanımlanmıştır. Bu pleksuslar fasyal, subkutanöz, subdermal, dermal, subepidermal olarak isimlendirilir (5) (resim 6).



Resim 6: Derinin beslenmesi. Mathes S. J. M.D., Hansen S. L. M.D. Flaps Classification and Applications. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 365-481, 2006

Fasyal pleksus: Kaynak arterden gelen damarlar derin fasya seviyesinden geçerek pleksus oluştururlar. Bu nedenle flep cerrahisi sırasında derin fasyanın flebe dahil edilmesi, güvenilirliğini artırır. Fasyal pleksus iki şekildedir. Bunlar; fasyanın altında yer alan subfasyal pleksus ve fasyanın üstünde yer alan prefasyal pleksusdur. Subfasyal pleksus ise nispeten minör karakterdedir. Flebin yaşamını temin etme kabiliyetinden yoksundur. Prefasyal pleksus baskın dağılım sistemidir. Fasyokutan, muskulokutan ve septokutan arterlerden beslenir.

Vücudun değişik bölgelerinde bunların katkı oranları değişmektedir. Örneğin ekstremitelerde septokutanöz sistem ağırlıktayken, gövdede muskulokutaneal sistem dominant olmaktadır (5).

Subkutanöz pleksus: Subkutan yağ dokusu içinde yer alan, derin ve yüzeysel olmak üzere subkutan yağ dokusunu ikiye bölen, yüzeysel faysa içinde bulunan arterlerden ve venlerden oluşmuş horizontal ve lineer yerleşimli bir vasküler pleksustur.

Subdermal pleksus: Derinin primer kan akımını sağlar. Subkutan pleksustan uzanan dallar retiküler dermisle alttaki subkutan yağ dokusu arasında bu pleksusu oluşturur. Buradan çıkan dallar altta ve üstte uzanarak deri, adipöz doku ve deri eklerini besler. Dermal pleksusa verdiği dallar arasında bulunan yaygın anastomozlar kanlanmayı olağanüstü artırmaktadır. Bu pleksusun ana görevi en üstte bulunan iki pleksusun beslenmesidir. Venöz dolaşım ağına da sahip olmasına karşın hakim olan vasküler yapı arterlerdir (5).

Dermal ve Subepidermal pleksuslar: Bu pleksuslar gerçek deri kan dolaşımını sağlarlar. Dermal papiller çıkıntılarının alt sınırından dermo-epidermal bölgeye kadar mevcuttur. Dermal pleksusta hakim olan yapı arteriollerdir. Bunlar izole kas alanlarına sahiptirler ve termoregülasyon primer fonksiyonlarıdır. Subepidermal pleksusta hakim olan vasküler yapı ise kapiller damarlardır ve bunların ana görevleri beslenmedir (5).

2.2. Deri Kan Akımının Regülasyonu:

Flep fiziyojisi mikrosirkülasyon seviyesinde başlar. Mikrosirkülasyon ayrıca derinin termoregülasyonunda da rol alır. Endotel aracılı vazokonstriksiyon, nöral kontrol, sıcaklık, vizkozite gibi bir çok faktör kan akımının regülasyonunu etkiler. Arteriol kapiller, venül ve arteriovenöz anastomozlar derinin mikrosirkülasyonunu oluştururlar. Bu seviyede besin alışverişi ve atıkların uzaklaştırılması gerçekleştirilir. Sempatik innervasyon primer olarak arteriyoller, prekapiller sfinkterler ve arteriovenöz anastomozlar üzerinden etkili olur. Derinin kapiller yoğunluğu 16-55/mm² dir. Derideki normal total kan akımı 20ml/dk/100gm dır (5).

Daniel ve Kerrigan, deri kan akımının sistemik ve lokal faktörlerle düzenlendiğini göstermiştir. Sistemik olarak; sempatik adrenerjik sinirler vasıtasıyla nöral ve serotonin, tromboksan A2, prostoglandin F2 alfa (vazokonstriktör), bradikinin, histamin (vazodilatatör) gibi nöromediatörler vasıtasıyla da hümmoral regülasyon ile kontrol edilir. Lokal olarak da

metabolik ve fiziksel değişiklikler ile kontrol edilir. Nöral regülasyon sempatik adrenerjik faktörlerle düzenlenmektedir. Alfa adrenerjik reseptörler vazokonstrüksiyonu indüklerken beta adrenerjik reseptörler vazodilatasyonu indükler. Uyarıldığında kolinerjik fiberler vazodilatasyona katkıda bulunan bradikinin salınımını başlatır. Arterial duvarın bir bölümünde lokal hasarın etkileri, sempatik innervasyon olmasa dahi bazal vasküler tonus dikkate alınmaksızın tamamen spazma neden olur. Örneğin iğne deliğı lokal olarak sürekli geçmeyen dairesel kontraksiyon ortaya çıkarır (5, 6).

Lokal etkiler (otoregülasyon) metabolik ve fiziksel faktörler aracılığıyla düzenlenir. Vazodilatatörler, hiperkapni, hipoksi, asidoz ve hiperkalemi metabolik faktörler olarak yer alır. Bu faktörler deride yüksek metabolik ihtiyacın olduğu kas dokusundaki kadar etkili değildir. Fiziksel faktörlerden izole kutanöz damarlarda distansiyona cevap olarak vazokonstrüksiyonu başlatan ve arterial basınçtan bağımsız olarak kapiller kan akımını sabit seviyede idame ettiren myojenik refleks kan akımını etkiler. Lokal hipotermi (direkt olarak damar duvarındaki düz kaslara etki etmektedir) ve kan vizkositesindeki artış (hemotokrit > %45) kan akımını azaltır. Kim ve arkadaşları hemotokritin etkilerini araştırdıkları çalışmada pediküllü muskulokutan flep üzerinde normovolemik aneminin önemli etki oluşturmadığını tespit etmişlerdir (5, 6).

Kan akımı regülasyonu ile ilgili bu aynı konseptler kaslara da uygulanabilir. Sistemik kontrolle ilgili olarak, kasların deriden daha fazla kapiller yoğunluğına sahip olmasına rağmen arterio-venöz şantları yoktur. Ayrıca kas dokusunun metabolik ihtiyacı deriden daha fazla olduğu için otoregülasyon daha önemlidir. Egzersiz ve arterial hipotansiyon gibi nöronal kontrol refleks vazokonstrüksiyona neden olurken hipertansiyonda vazodilatasyonla sonuçlanabilir (5, 6).

Kan akımı regülasyon mekanizması kasta ve deride farklıdır. Myojenik tonusun kutanöz damarlar üzerinde etkisi az iken kas regülasyonunda önemlidir. Sempatik vazokonstrüktörler deri kan akımı regülasyonunda ağır basmaktadır.

Bir flep kaldırıldığında vasküler dengesinin güçlü şekilde bozulmasına bağı önemli bir çok değişiklik oluşur. Primer değişiklik sempatik innervasyonun kesilmesi ve iskemidir. Flebin yaşayabilmesi için yeterli besin sirkülasyonu sağlanmalı ve iskeminin etkileri minimuma indirilmelidir. Hoopes flep pedikülünün kesilmesi ve transfer aşamalarındaki sirkülatuar hadiseleri detaylandırmıştır (22).

İlk 24 saat: İlk 6 saatte dolaşım progresif olarak düşer. 6-12 saat arası plato yapar ve bundan sonra artmaya başlar. Dikkate değer konjesyon ve ödem ilk 24 saatte olup, arteriollerde ve kapiller damarlarda dilatasyon vardır.

1-3 gün: ilk 48 saatte sirkülasyonda çok az ya da hiç düzelme yoktur. Longitudinal anastomozların sayısı ve çapı artar, pediküldeki küçük damarların sayısı artar.

3-7 gün: sirkülatuar yeterlilik progresif olarak artar. 7. günde plato yapar. 2-3. günlerde görülmeye başlayan flep yatak arasındaki vasküler anastomozlar 5-7. günlerde fonksiyonel hale gelir. Fonksiyonel damarların sayı ve büyüklükleri artar. Damarlar flebin uzun aksı boyunca reoryante olur.

1. hafta: Flep ile alıcı yatak arasındaki dolaşım iyidir. Pulsatil kan akımı preoperatif seviyelere ulaşır.

7-14 gün: Vaskülarizasyonda daha fazla dikkate değer artış olmaz. Arteriyal patern normale döner. Radyoizotop çalışmalar dolaşımsal etkinliğin normalin üzerinde olduğunu gösterir. Bu durum 3. haftada normale döner.

2 hafta: Vasküler sistemde progresif düzelme olur. Flep ile yatak arasındaki anastomozların matürasyonu devam eder.

3 hafta: Vasküler yatak operasyon öncesi duruma yaklaşır. Flep dolaşımının %90'ını elde eder. Pedikülle alıcı saha arasındaki vasküler bağlar tam olarak gelişir.

4 hafta: bütün damarların çapında azalma olur. Az sayıda yeni biçimlenmiş damar kalır (5).

Çoğu araştırmacı pediküllü fleplerde nekrozun primer nedeninin venöz yetmezlik olduğunu düşünmektedir. 1967 de Fujino yeterli arterial girişe rağmen venöz çıkışta azalmanın muhtemel flep nekrozuyla sonuçlanacağı sonucuna varmıştır. Tsuzuki ve arkadaşları arterial giriş idame ettirildiği takdirde, hafif venöz yetmezliğin deneysel flep canlılığını etkilemediğini ancak, arterial giriş bozulduğu zaman hafif venöz yetmezliğin dahi flep canlılığını azaltacağını tespit etmişlerdir. Angel ve arkadaşları sıçan modellerinde sekonder iskemi çalışmışlardır. Yaptıkları bu çalışmalarda venöz obstrüksiyonun flep canlılığına sekonder iskemiden daha fazla bozucu etkilere sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Kerrigan ve Daniel'in yaptıkları çalışmalarda ise flep kaybının birinci nedeninin arterial girişin yetersizliği olarak tespit etmişlerdir. Deri flep kaybının altında yatan vasküler kollapsı

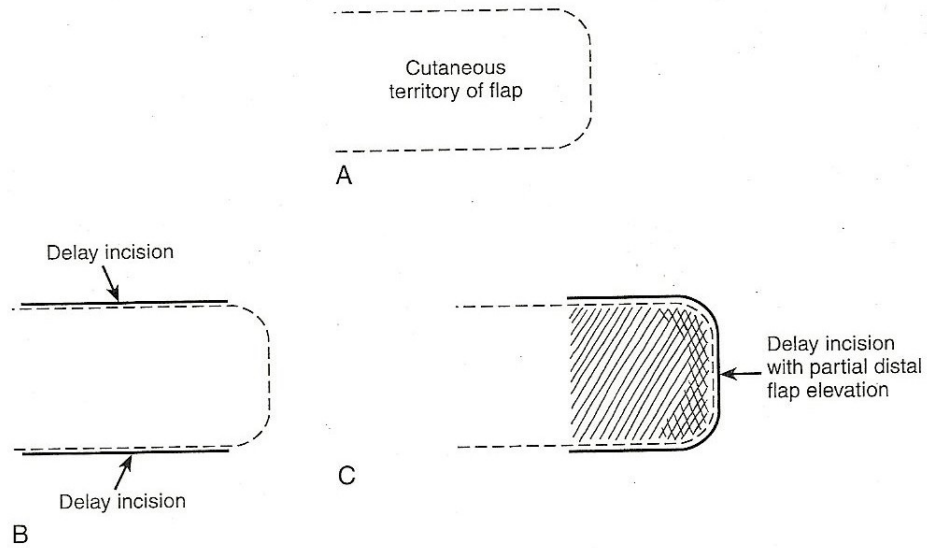
açıklamak için iskemi, inflamasyon ve sempatektomi kombinasyonlarını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca yeterli besin sirkülasyonu sağlanamazsa flep hasarı geri dönüşümsüz hale gelir (5).

May tavşanlarda serbest epigastrik fleplerde sirkülatuar değişiklikleri çalışmıştır. Serbest fleplere iskemi periodu uygulandığı zaman vasküler parankimal hücrelerde sürekli ödem ve şişliği fark etmiştir. Beraberinde kapiller lümende daralma, iskemik dokudaki vasküler yapılar içindeki durgun kanda trombüs oluşumu tespit etmiştir. Flepler 4 saat iskemiye maruz kalırlarsa yaşayabilirler. 4-8 saat arası iskemilerde flepte geriye dönebilen hemodinamik ve hücresel olaylar ortaya çıkar. 8-12 saatte flepteki değişiklikler gittikçe kötüleşir ve 12 saatin sonunda geri dönüşümsüz hal alır. Kan akımının tekrar tesis edilemeyeceği bu durum, “no-reflow” fenomeni olarak bilinir ve flep ölümünün habercisidir. Flep fizyopatolojisinin anlaşılması, distal flep nekrozu ve delay fenomeni üzerindeki araştırmalarda yoğunlaşmıştır (23).

2.3. Geciktirme (Delay) Fenomeni

Fleplerin elevasyonunu takiben, çeşitli nedenlerle distal bölgelerinde nekroz gelişebilir. Yaşayabilen flep alanındaki bu azalmanın en önemli nedeni çoğunlukla yanlış planlamaya bağlı oluşan yetersiz kan akımıdır (24). Flep distalinde yetersiz kan akımı perfüzyon basıncında düşme veya küçük arteriollerdeki vazokonstriksiyon nedeniyle oluşur (6).

Geciktirme fenomeni distal flep canlılığını düzeltmede klinik olarak da uygulanabilen tek güvenilir metottur. Geleneksel geciktirme prosedürü flebin her iki kenarının insizyonunu ve distal kısmının yatağından ayrılmasını takiben uygun bir bekleme dönemi sonrası transferini kapsar. Bu şekilde flep bir defada kaldırılabilen boyundan daha fazla uzunlukta nekroze olmadan hazırlanabilir (resim 7). Aşamalı olarak kaldırılması nedeniyle flep distalinin iskemiye direncini artırarak yaşayabilen flep alanında artış sağlayan geciktirme fenomeninden sorumlu mekanizma geçen yarım yüzyıl boyunca bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir (6).



Resim 7: Standart geciktirme (delay) flep modifikasyonları. Mathes S. J. M.D., Hansen S. L. M.D. Flaps Classification and Applications. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 365-481, 2006

1933 yılında Almanya da geciktirme fenomeni ile ilgili yapılan erken çalışmalarda fleplerin uzun aksı boyunca küçük damarlarda ki longitudinal re-oryantasyonlar, damar boyutlarında artış ve subdermal pleksuslarda ki küçük damarların sayıca artışı tespit edilmiştir (6). Braithwaite 1951 de delay işleminin flep damar sayısını artırmadığını ancak özellikle subdermal venlerin çapında genişleme olduğunu savunmuştur (5).

Dhar ve Taylor geciktirme işlemiyle flepte oluşan ilk olayın yeni damar gelişimi değil, mevcut damarlarda genişleme olduğunu iddia etmişlerdir. Operasyon sonrası 3 saat içinde vazokonstriksiyonun çözüldüğü ve 48-72 saat de şok damarlarında progresif olarak genişleme yaşandığını belirtmişlerdir. Şok damarlarında ki bu genişlemenin sürekli ve geri dönüşümsüz olarak oluştuğunu iddia etmişlerdir (25). Taylor yaptığı çalışmalar sonrası cerrahi geciktirme işlemiyle flebin uzunluğuna en az bir anatomik vasküler alanın eklendiğini iddia etmektedir (26). Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar birkaç gün gibi kısa süreli geciktirmenin önemli miktarda flep koruması sağlayabildiğini göstermekle birlikte uzun geciktirme periyotlarının klinik olarak 2-3 hafta olan alışılmış dönemlere ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (27).

Myers ve Cherry geciktirme işleminin başarılı olabilmesi için fleplerin bir bölümünde aksiyel damarların ayrılması gerekliliğini belirtmişlerdir. Bu sayede parsiyel bir iskemi yaratılarak flebin sonraki iskemi periyoduna direncinin artırılabilceğini iddia etmişlerdir. Transvers rektus abdominis kas-deri (TRAM) flebi gibi geniş random kompanenti olan aksiyel fleplerde geciktirme işlemiyle distalde kan akımında artış ve doku canlılığında artış tespit edilmiştir (6).

Milton tarafından yapılan çalışmalarda ikinci kez oluşturulan geciktirme işlemiyle ilkinin yarısı kadar sürede tam iskemiye direnç sağlandığı iddia edilmiştir. Bu durum “Ischemic preconditioning” kavramının önemini vurgulamaktadır (6).

“Ischemic preconditioning” dokunun kısa periyotlarla ölümcül olmayan iskemiye tabi tutulması işlemidir. Bu uygulama uzamış iskemik olaylarda hasarlı dokuya direnç kazandırır. “Ischemic preconditioning” kavramı ilk olarak Murry ve arkadaşları tarafından sıçan miyokard infarktüsünün azaltılması amacıyla kullanılmıştır (6). Ayrıca bu işlemin deneysel kas-deri ve kas fleplerinde dokunun canlılığını düzelttiği gösterilmiştir. Bu olayın koruyucu etkisinin erken ve geç dönemde olmak üzere iki fazda oluştuğu bildirilmektedir. Erken fazın “Ischemic preconditioning” uygulamasından hemen sonraki ilk 4 saatte etkili olduğu, geç fazın ise ilk 24 saatte maksimum olmak üzere 72 saat sürdüğü belirtilmiştir (28, 29).

“Ischemic preconditioning” kavramının dokuyu koruma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Reese ve arkadaşlarının distal flep nekrozuyla ilgili yaptıkları deneysel çalışmalarda fleplerde nötrofil ve ürünlerinin bikiminin geciktirme işlemi ve iskemi periyotlarıyla azaltıldığı, dolayısıyla distal flep canlılığında artış sağlandığı tespit edilmiştir (6).

Bir çok araştırmacı proteinlerin fosforilasyonunu sağlayan protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ile hücrenin korunmasının sağlandığını iddia etmişlerdir. Hooper ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada protein kinaz aktivasyonunun “Ischemic preconditioning” kavramını taklit ettiğini bulmuşlardır. Protein kinaz inhibitörlerinin ise “Ischemic preconditioning” kavramının olumlu etkilerini bloke ettiğini belirtmişlerdir. Protein kinaz C’nin bu olumlu etkisini muhtemelen K-ATP (Potasyum-Adenozintrifosfat) kanal sinyali iletim yoluyla oluşturduğunu iddia etmişlerdir (6).

Diğer potansiyel farmakolojik “preconditioning” metodu ise bu işlemin geç fazını taklit eden ve sentetik bir bileşik olan monofosforil lipid A dır. Kalp by-pass cerrahisinde

klirik olarak kullanılan bu bileşimin deneysel random deri fleplerinde ve pediküllü iskelet kası fleplerinde de “Ischemic preconditioning” benzer yararlı etkiler oluşturduğu belirtilmiştir (6).

“Ischemic preconditioning” kavramının olumlu etkilerinin oluşmasında ki tam mekanizma araştırma safhasındadır. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması hem mekanik hem de farmakolojik “preconditioning” tekniklerinin gelişmesine neden olarak iskemiye bağılı doku hasarını azaltmada ve rekonstrüktif potansiyelimizin gelişmesinde önemli katkılar sağlayabilir (6).

3. Flep Nekrozu:

Fleplerin distal bölgelerinde nekroz bir çok faktöre bağılı olarak gelişebilir. Flep nekrozunda en kritik faktör flebin kompozisyonudur. Deri flepleri kas fleplerine göre daha az kanlanmasına rağmen iskemi periyotlarına daha fazla direnç gösterirler. Bir çok çalışma flep canlılığını artırmada geciktirme fenomeninin önemini vurgulamaktadır. Distal flep nekrozunda en önemli olayın flep distalindeki perfüzyon basıncında düşme veya küçük arteriollerdeki vazokonstriksiyon nedeniyle yetersiz kan akımı olduğu savunulmuştur. Deri flepleri kas fleplerine göre daha az kan akımına sahip olması ve daha az metabolik ihtiyacı olmasına rağmen iskemi periyotlarına daha fazla direnç gösterirler. Bir çok çalışma flep canlılığının geciktirme fenomenine hedeflendiğini göstermektedir. Bu fenomen distal flep canlılığını düzeltmede klinik olarak uygulanabilir metodlardan biridir. Reinisch tarafından yapılan çalışmalarda arterio-venöz şantların flep kaybında rol oynadığı görülmüştür. Akut olarak eleve edilmiş fleplerde distal arterio-venöz şantın kapiller yatağa yeterli besin akımını engellediğini tespit etmiştir. Diğer taraftan delay edilmiş fleplerin distal arterio-venöz şantlarının kapanmaya uğradığı böylece besin akımının devam ettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte Kerrigan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise arterio-venöz şantın distal flep canlılığını belirlemede çok önemli olmadığı belirtilmektedir. Bundan ziyade distal flep nekrozunun pedikül damarlarına yeterli uzaklıkta perfüzyon basıncında düşme veya küçük arteriollerde vazokonstriksiyondan dolayı yetersiz kan akımının bir sonucudur (6).

Pediküllü flebin elevasyonundan sonra sempatektomi, katekolamin salınımı ve hasara lokal cevap olarak proksimal canlı bölümünde kan akımı azalmaktadır. Böylece distal

bölümde lokal iskemi oluşmakta ve vazodilatasyonla sonuçlanmaktadır. Flebin proksimal bölümünden yeterli perfüzyon basıncı olmaması nedeniyle distal flep nekrozu oluşabilmektedir (yetersiz arteriyel giriş) (30, 31, 32).

Kihiabani ve Kerrigan deri ve kas fleplerinin iskemi reperfüzyona deneysel cevabı arasındaki önemli farkı tarif etmişlerdir. İskelet kası flebinde reperfüzyon sırasında erken bir hiperemik faz nekroz için vurgulanan flep alanı dahil olmak üzere tüm bölgelere büyük bir kan akımını devam ettirir. Bununla birlikte deri flebinde akım oranında dikkate değer bir azalma vardır. Bu farklılıklar flep canlılığını düzeltmek için intravasküler uygulanan teröpotik ajanların önemini artırmaktadır (33).

Pediküllü flep kaybının primer nedeni olarak arteriyel veya venöz yetmezliği gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. Arteriyel çıkışın yeterli olduğu ancak venöz çıkışta problem olan fleplerde nekroz oluşumu tam olarak gösterilmiştir. Serbest doku transferlerinde venöz oklüzyon hemen düzeltilmediği takdirde arterial oklüzyona göre daha sık flep kaybına neden olur. Primer venöz ve arteriyel iskeminin deneysel modellerinde venöz iskeminin daha kötü sonuçlandığı görülmektedir. Aynı şekilde sekonder iskemi modellerinde sekonder iskeminin primer iskemiden daha kötü ve venöz yetmezliğin eşit şekildeki arteriyel yetmezliğe göre daha fazla hasara neden olduğu görülmüştür (6).

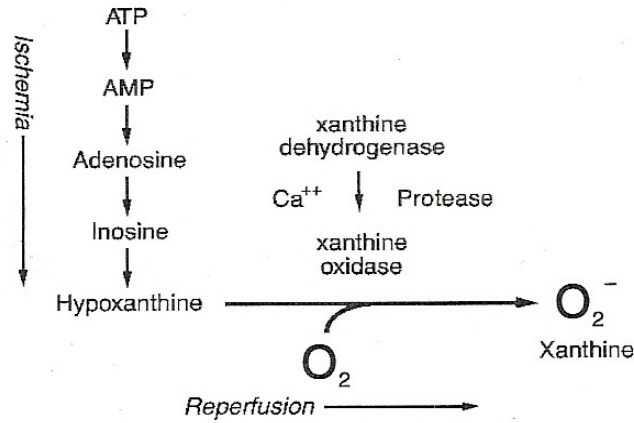
Kerrigan ve arkadaşları global flep iskemisinin olabildiği üç durumu tarif etmişlerdir. Bunlar flebin intrinsik beslemesi için çok geniş flep dizaynı, arteriyel tromboz ve venöz trombozdur. Random ve aksiyel pediküllü fleplerde flebin pedikülüne fiziksel bası (uygun olmayan yerleştirme, hematoma), mikrosirkülasyonu etkileyen sistemik faktörler (sepsis, hipotansiyon, sigara kullanımı, vazokonstriktörler), iskemi-reperfüzyon hasarı, uygun olmayan flep dizaynı ile oluşan tromboz mikrosirkülasyon seviyesinde düşük akım gelişmesine genellikle sekonderdir. Serbest flepler için total flep kaybına neden olan aksiyel arteriyel veya venöz trombozlar sıklıkla mikrovasküler anastomoz seviyesinden köken alırlar. Bu anastomoz hattı boyunca düzgün endotel olmadıkça trombosit ve fibrin depozisyonuyla lümen içi kan akımına protrombotik adversite veya medianın maruz kalmasına izin veren fakir yöntemin bir sonucudur. Bu nedenle antiplatelet ve antitrombotik tedavi mikrovasküler fleplerde çoğunlukla sınırlandırılır (34).

Flep elevasyonunu takip eden metabolik değişiklikler özellikle flebin distal iskemik bölümünde olmak üzere oldukça fazladır. İskemik dokuda hızlı bir şekilde karbondioksit

(CO₂) ve laktik asit seviyeleri artarken oksijen (O₂), glüköz ve ATP seviyelerinin düşmesiyle birlikte anaerobik metabolizmaya dönüş gerçekleşmektedir. Prostosiklin(PGI₂) ve tromboksan seviyeleri önemli miktarda artar. Glukoz ve glikojen tüketimi iskeminin derecesiyle orantılı olarak artar; glukoz tüketimi üçüncü günde pik yapar ve yedinci günde normale döner (6).

Anaerobik metabolizmaya geçiş toksik süperoksit radikallerini dikkate değer şekilde artırır. Bu toksik oksijen radikalleri direkt olarak sitotoksik etkilere yol açar. Bu radikaller lokal akut inflamasyonu, adezyonu ve lökositlerin birikimini başlatarak mikrovasküler kapanmaya neden olan hücresel olaylarla endotel hasarı oluşturur. Vücudun ana koruyucu enzimi olan süperoksit dismutaz seviyeleri süperoksiti oksijene çevirerek tüketildiği için akut fleplerin distalinde azalır (6).

İskemiden sonra oluşan reoksijenizasyon olayı çok önemlidir. Ksantin dehidrogenaz hipoksantin (iskemi sırasında ATP'nin yıkımıyla oluşturulan) + O₂'nin bir ürünü olarak süperoksit anyonu oluşturan ksantin oluşturmak için olan reaksiyonu katalizleyen ksantin oksidaza dönüştürülür. Süperoksit anyonu diğer O₂ radikal ürünlerinin oluşmasına ve direkt olarak hücresel hasara yol açacaktır. İskemik periyod sırasında hücre enerji seviyeleri iyon gradyentini bozarak ve kalsiyumun sitoplazmaya girişine izin vererek hücre enerji seviyeleri düşer. Sonrasında kalsiyum endotel hücrelerinde moleküler O₂'ni O₂ radikallerine redükleyen ksantin dehidrogenazdan oluşan sitozolik bir enzim olan ksantin oksidazı aktive eder. Bir taraftan ksantin oksidaz üretilirken diğer taraftan ATP, AMP (Adenozin monofosfata)'ye yıkılır. Sonuçta hipoksantin ile hücre anaerobik metabolizmaya geçer. Hipoksantin ksantin oksidaz tarafından üretilen O₂ metabolit ürünüdür. Bu nedenle iskemik periyod sırasında 3 prensipten 2'si radikal oluşumunda yer almaktadır. Reperfüzyon sırasında O₂ yeniden girdiğinde reaksiyon ilerler ve primer olarak süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksit radikalleri üretilir (Resim 8).



Resim 8: Reperfüzyon sırasında direkt olarak hücresel hasar oluşturabilen toksik oksijen radikallerinin oluşumu. Vedder N. B. M.D. Flap Physiology. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 483-506, 2006

İskemi reperfüzyon hasarı myokardial infarktüs, vasküler hastalık, organ transplantasyonu ve şok gibi bir çok önemli klinik hastalığın temelini oluşturur. İskemi reperfüzyon hasarı özellikle plastik cerrahi alanıyla ilişkilidir. Çünkü fleplerin kaldırılması sırasında oluşan azalmış perfüzyon basıncı hücre ve doku hasarı oluşturan en önemli nedendir. İskemik dokuların reperfüzyonuyla ilişkili olayların sıklıkla bir sonucu olabilen, iskemi tarafından başlatılan doku hasarıyla önemli miktarda orantılı olduğunu gösteren deliller vardır. Çalışmalar doku hasarı ile dokuda nötrofil birikimi arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (35). İskemi reperfüzyon hasarında PMNL (Polimorf nüveli lökosit) lerin önemli bir rolü olduğu iddia eden dolaşımdaki PMNL in yok edilmesiyle hasarın azaltıldığı ispat edilmiştir. Hızlı intravasküler nötrofil birikimi progresif olarak perfüzyon azalmasına neden olmaktadır ve “no reflow” fenomeni veya azalan reflow fenomeninin iskemi reperfüzyon ile ilişkili olabildiği gösterilmiştir (36, 37).

Nötrofiller iskemi reperfüzyon hasarında iki şekilde rol oynayabilirler. Birincisi direkt olarak damar endotelinde hasar oluşturarak vasküler bütünlüğü bozabilirler. Böylece ödem, kanama ve tromboza neden olabilirler. Bu durum hem iskeminin artmasına hem de daha fazla hücre ve doku hasarına yol açar. Diğer bir mekanizma ise nötrofillerin damar lümeni içerisinde birikerek agrege olması nedeniyle mikrovasküler oklüzyon oluşturmalarıdır. Oluşan bu oklüzyon nedeniyle iskemi artarak devam ederken hücre ve doku hasarı da artar.

4. Flep Yaşamına Etki Eden Ajanlar:

4.1. Fiziksel Faktörler;

Çoğu araştırmacı flep canlılığını artırmak için deri flebinin fiziksel çevresini değiştirmeyi önermektedir. Sasaki ve arkadaşları fleplerin kenarlarını nemli tutarak başarılı sonuçlar elde ettiklerini ifade etmişlerdir (27). Mcgrath nemli ortamın iskemik dokunun kurumasını azaltarak doku kaybının derinliğini azalttığını ve flep canlılığını artırdığını gözlemlemiştir. Awwad lokal sıcaklığın fleplerin kan akımını değiştirdiğini iddia etmiştir. Yapılan çalışmalarda hipotermi vazo konstrüksiyona ve kan vizkozitesinde artışa neden olarak deri kan akımını azalttığı, flebin ısınmasının ise olumlu etkiler oluşturduğu tespit edilmiştir (5).

Koenig ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmalarda flep canlılığını artırmak için ısı şoku kullanarak stres durumu oluşturmuşlardır. Deney hayvanları fizyolojik seviyelerinin üzerinde ısıya maruz kaldıklarında stresin toksik etkilerinden hücrelerini koruyan ısı şok proteinlerini sentez etmişlerdir. Organizma strese maruz kaldığında ikinci bir stresi tolere edebilmek için 6-8 saatlik bir iyileşme periyodu gerekmektedir. Bu zaman sırasında organizma ısı şok proteinlerini üretir ve stres durumuna geçer. Isı şok cevabı iskemi, hipoksi, hipoglisemi, hücresel toksinler gibi diğer durumlarda da indüklenir. Ancak organizma stres durumuna bir kez girdiğinde ayrıca diğer stres durumlarına da koruma sağlanır. Deneysel sıçan modellerinde flep canlılığı ısı şok grubu olan sıçanlarda önemli miktarda artmıştır. Araştırmacılar kapiller endotele güçlü afinitesi olan ısı şok proteinlerinin kapiller bütünlüğü koruyarak stres durumunda deri flep canlılığını artırdığını iddia etmişlerdir (5).

Mounsey, Pang ve Forest iskemik hasardan korumak için kalp kasına uygulanan “preconditioning” kavramını iskelet kasına uygulamışlardır. Kas flep canlılığını değerlendirmek ve normotermik iskemiye desteklemek için kas flebi reperfüzyonunu takiben kısa aralıklarla global iskemi periyodu yapmışlardır. Mounsey 30 dakikalık iskemi ile flep canlılığının %20 arttığını ifade etmiştir. “Preconditioning”’in etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kan akımında oluşan değişiklikler, doku metabolizmasının azalması, serbest oksijen radikallerinin azalması, vazodilatasyonun gelişmesi ve distal kan akımını

düzelten endotel derive relaksasyon faktörlerinin salınımı preconditioning kavramı içerisindedir (5).

Bir çok araştırmacı özellikle cerrahiden hemen sonra verilen hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin deri flep canlılığını artırdığını tespit etmişlerdir. Hiperbarik oksijen tedavisi yararlı etkilerini superoksit dismutaz enzimini artırarak oluşturur. Hiperbarik oksijen zor yaralarda ve flepler dahil olmak üzere iskemik dokularda uzunca bir süre tedavi amaçlı olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda hiperbarik oksijenin postkapiller venüllerde nötrofil adezyonunu azalttığı tespit edilmiştir (5).

4.2. Farmakolojik faktörler:

4.2.1. Antikoagülanlar;

Mikrovasküler cerrahide uzun yıllar boyunca kullanılan Dekstranın iskemik fleplerdeki yararı tam olarak bilinmemektedir. Rothkopf ve arkadaşları kan vizkozitesini azaltan, trombosit agregasyonunu ve adezyonunu engelleyen, kanama zamanını uzatarak prokoagülan aktiviteye sahip olan dekstranın etkilerini vurgulamışlardır. Dekstran 40 ve 70 ile yapılan çalışmalarda mikrosirkülasyonlarda önemli artışlar tespit edilmiştir (5).

“Hydroxyethyl starch (HES)” plazma hacim genişletici olarak kullanılan yeni bir kolloiddir. Dekstranın aksine HES uygun dozlarda verildiğinde kanama komplikasyonu olmamaktadır.

Rumbolo ve arkadaşları mikrovasküler prosedürlerde irrije solüsyonlara eklenen heparin ve ürokinazın etkilerini araştırmışlardır. Güçlü antikoagülan etkilerine rağmen hiçbir ajan serbest fleplerin canlılığında bir fark yaratmamıştır.

Sülükler eski zamanlardan beri çok değişik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Isırdıkları yere hirüdin enjekte ederek etkilerini göstermektedirler. Hirüdin heparinin aksine aktive olabilmek için antitrombin-3'e ihtiyaç duymaz. Ayrıca vazodilatör olarak kanamayı uzatan ve dokularda antikoagülan yolla yayılan hyalorinidaz enzimini sekrete ederler. Ayrıca venöz akım oluşturan fiziksel kanallar yaratarak mekanik olarak etki ederler. Sülük kullanımının ana endikasyonları venöz yetmezlik, venöz kanalların olmadığı veya anastomoz için uygun olmadığı venöz konjesyon durumlarındadır. Primer kontrendikasyonları ise arteriyal yetmezliktir. Gram negatif (-) aeromona enfeksiyonu, anaflaksi, uzun süreli kanama,

fazla skar sülük uygulaması sırasında gelişebilecek komplikasyonlardandır. Bu nedenle sülük tedavisiyle birlikte antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır (5).

4.2.2. Reseptör ve akson blokörleri;

Değişik antiadrenerjik ajanların flep canlılığı üzerine etkileri araştırılmıştır. Flep oluşturulurken sempatik sinirler bölündüğü için katekolaminler salınır. Bunların geri alınımı için gerekli olan mekanizmada devre dışı kalması nedeniyle lokal bir hiperadrenerjik etki oluşur. Bu durum da kutanöz damarlardan alfa adrenerjik reseptörlerle sağlanan vazokonstriksiyona yol açar. Bu olumsuz etkiden en fazla flebin distal kısmı etkilenir (5).

Yapılan çalışmalarda antiadrenerjik ilaçların enjekte edildiği sıçan deri fleplerinin distal, orta ve proksimal bölgelerinde norepinefrin, ATP, c-AMP (siklik adenosin monofosfat) ve laktat düzeyleri ölçülerek flep canlılıkları değerlendirilmiştir. Antiadrenerjik etkilerini nörotransmitter salınımı ya da adrenerjik sinire geri alınımını bozarak gösteren rezerpin ve guanetidin flep canlılığını artırırken norepinefrin düzeyini düşürdüğü, ATP ve c-AMP seviyelerini artırdığı görülmüştür (5, 38). Alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik reseptör blokörü olan fentolaminin verildiği deneklerde ATP ve c-AMP seviyeleri değişmediği, sirkülasyonun düzelmesine ikincil olarak glikolitik metabolizmada düzelmeyi gösteren laktat seviyelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Fentolamin adrenalinin periferik etkilerini geri çevirerek flep yaşamına katkı sağlar (5, 38). Nieto ve Garcia yaptıkları çalışmalarda terbutalin (beta2 adrenerjik reseptör agonisti), naftidrofuryl (arteriyal vazodilatör), trimetazidin kadar fenoksibenzaminin flep yaşayabilirliğini artırdığını tespit etmişlerdir. Sastre ve arkadaşları sıçan modellerinde isoksüpürinin neovaskülarizasyonu düzelttiğini tespit etmişlerdir. Goshen ve arkadaşları fenoksibenzamin ve fentolaminle tedavi edilen dorsal rat deri fleplerinde canlılığın arttığını göstermişlerdir. Bu maddeleri flebin tabanına enjekte etmişler, postsempatik adrenerjik durumunu değerlendirmişler ve topikal formula yan etkilerden kaçınılacağını fark etmişlerdir. Angel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise klorpromazinin flep canlılığında yararlı etkileri olduğunu bulmuşlardır. Etki mekanizmasının norepinefrinin vazokonstriktif etkisini azaltarak ve vazodilatasyon yapan alfa adrenerjik blokajın olduğunu ileri sürmüşlerdir. Cordeiro ve arkadaşları fenilepinefrin ve dopaminin flep yaşamına etki etmediğini, dobutamin ile hem flep kan akımı hem de kardiyak out-put ta artış olduğunu açıklamaktadırlar. Topikal nitrogliserin arteriyal damarlardan ziyade venöz

dolaşıma daha fazla etkili potansiyel bir vazodilatördür. Tansdermal olarak kullanılan nitrogliserin ile özellikle aksiyel paternli fleplerde, flep canlılığında artış görülmüşken random paternli fleplerin canlılığına etkili olmadığı saptanmıştır. Ichioka ve arkadaşları selektif fosfodiesteraz 3 inhibitörü olan amrinone nin etkilerini değerlendirmişler, pozitif inotropik ve vazodilatör etkileri nedeniyle flep mikrosirkülasyonunda artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir (5).

4.2.3. Direkt düz kas gevşeticiler;

Bir çok çalışma diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil gibi damar düz kaslarında vazodilatasyona neden olan ve flepte dolaşımı düzelten kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen sıçanlarda flep canlılığının arttığını göstermişlerdir. Ayrıca bu ajanların etkileri sadece düz kas ile sınırlı değildir örneğin diltiazem damar endotel hücrelerde potent vazodilatör ve trombositlerin agregasyonunu prostosiklin salınımını uyardığı göstermişlerdir. Jernbeck ve arkadaşları dolaşımı bozulmuş fleplerin tedavisinde intravenöz kalsitonin geniyle ilişkili peptidin klinik uygulamasını tarif etmişlerdir (5).

Grossman ve arkadaşları doku ödemi azaltarak kan akımını düzelttiği iddia edilen hyaluronidaz veya dimetil sülfoksidin (DMSO) intraperitoneal enjeksiyonla sıçan modelinde flep canlılığını artırdığını yayınlamışlardır. Haller, Trachy ve Cummings laser Doppler velocimetry ve perfüzyon flowmetri ile ölçülen DMSO'nun intraperitoneal enjeksiyonu sonrasında flep perfüzyonunun düzeldiğini belirtmişlerdir. Rand-Luby ve arkadaşları DMSO'nun topikal uygulamasının serbest radikal yakalamayı veya trombosit agregasyonunu azaltarak ve vazodilatasyonla deri iskemsini kontrol ederek insanlarda flep canlılığını artırdığını belirtmişlerdir. DMSO'nun klinik kullanım için güvenli olduğunu bulmuşlardır (5).

Damar düz kaslarında endotelyuma bağımlı relaksasyonu inhibe ettiğine inanılan lidokain ve pentobarbitalin topikal etkileri Wadstrom ve Gerdin tarafından çalışılmıştır. Mekanik olarak indüklenen vazospazmda etkili ve uygun çözülme olmasına rağmen etkilerini mikrovasküler trombozla geri çevrildiği sonucuna varmışlardır (5).

Saetzler ve Gala kronik periferik vasküler tıkalı hastalıkların tedavisinde kullanılan vazodilatör bir ilaç olan buflomedil'in etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu ilaç eritrositlerin deforme olma özelliğini artırarak, trombosit agregasyonunu azaltarak ve lökosit adezyonunu

azaltarak etki etmektedir. Araştırmacılar buflomedil'in iskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan flepleri koruduğunu keşfetmişlerdir. İlacın alfa adrenerjik aktivasyonu inhibe ettiği düşünülmese de rağmen Saetzler buflomedil'in intrasellüler ATP ve c-AMP konsantrasyonlarını artırdığını düşünmektedir. Nieto ve arkadaşları hydralazine üzerine çalışmışlardır. Bu ilacın intrasellüler c-AMP konsantrasyonlarını artırarak arteriyal düz kaslarda relaksasyona neden olduğu böylece flep canlılığını önemli ölçüde artırdığını tespit etmişlerdir (5).

4.2.4. Kanın reolitik özelliğini değiştiren ajanlar;

Flep canlılığını artırmak amacıyla kanın reolitik özelliğini değiştiren ajanlarda kullanılmıştır. Fluorokarbonlar kanın oksijen taşıma kapasitesini artırarak ve mikrosirkülasyonu düzelterek kan vizkozitesini azaltabilmektedir. Chowdary ve arkadaşları bir fluorokarbon olan %20 fluosal-DA (Fluosol) la tedavi edilen sıçanlarda flep canlılığının arttığını göstermişlerdir. Ancak aynı araştırmacılar operasyon sonrası verilen ringer laktat veya fluosol'ün random flebin nekrozunu kısıtlamada etkili olmadığını belirtmişlerdir. Ramasastry ve arkadaşları fluosol uygulaması sonrası flep canlılığının artmadığını belirtmişlerdir. Pentoksifilin ise eritrositlerin deforme olma özelliğini artırarak kan akım özelliğini düzelterek diğer bir hemorajik ajandır. Pentoksifilin kan vizkozitesinde azalmayla sonuçlanan fibrinojen seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda oral verilen pentoksifilinin flep canlılığını artırdığı görülmüştür. Eritrositlerin damar endoteline yapışmasını azaltan ve eritrositlerin deforme olma özelliğini artıran piracetam verilerek sıçan deri fleplerinde doza bağımlı olarak distal nekrozun azaldığı görülmüştür (5).

4.2.5. İskemiye toleransı artıran ajanlar;

İskemiye toleransı artırmak amacıyla steroidlerde kullanılmıştır. Mes, Mendelson ve Woods'un prednizolon va allopürinol'ün flep canlılığına etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarda şu sonuçlara ulaşmışlardır. Prednizolonun allopürinol ile birlikte kullanımının tek kullanımına göre flep canlılığını daha fazla artırdığını tespit etmişlerdir. Prednizolon operasyon öncesi kullanıldığında daha etkili olmuştur. Steroide en az operasyon sonrası 48 saat devam edilmesi gerektiğini ve prednizolonun random paternlilere göre aksiyel paternli fleplerde daha etkili olduğunu savunmuşlardır. Deksametazon la ilgili benzer

çalışmalar yapılmış ve bu ajanında flep canlılığını artırdığı öne sürülmüştür. Ancak steroidlerle ilgili yapılan bazı çalışmalarda ters sonuçlarda elde edilmiştir (5).

Serbest radikalleri bağlayan ve demir tutucu özelliğe sahip olan deferoxamine nin flep canlılığına etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu ajanın serbest radikalleri bağlaması nedeniyle flep nekrozunu azalttığı tespit edilmiştir (5).

Total venöz oklüzyon yapılmış deri fleplerinde mannitolün ve anisodaminin atropin analogu etkileri sıçan modellerinde araştırılmış, toksik oksijen radikallerine bağlı hasarı önlemeleri ve kapiller reperfüzyonu artırmaları nedeniyle deri fleplerinin canlılığını önemli ölçüde artırdıkları tespit edilmiştir (5).

Yokoyama ve arkadaşları sıçan modellerinde antioksidan olarak bilinen koenzim-Q-on nun iskemiye bağlı reperfüzyon hasarından dokuyu koruduğunu tespit etmişlerdir (5).

Cuono ve arkadaşları iskemik hasara uğratılmış deri flepleri için operasyon sonrası fosfokreatinin infüzyonu yapmışlar ve deri flebi canlılığını artırdıklarını öne sürmüşlerdir.

Nötrofil iskemik organlarda reperfüzyon hasarını oluşturan serbest oksijen radikallerinin kaynağı olarak bilinir. Yapılan çalışmalarda deri fleplerinde iskemi sonrası hasarın patogenezinde nötrofillerin çok önemli role sahip oldukları görülmüştür. Nötrofil yapışmasının bloke edilmesiyle flep canlılığının artırılabilceği öne sürülmüştür (5).

Kerrigan ve Stotland reperfüzyon hasarını kapsayan proinflamatuvar mekanizmalarla ilgili bilgileri gözden geçirmişlerdir. Bir çok çalışmada nötrofil toksisitesine karşı direkt olarak antikor üretimini ve tromboksan komplemanı engelleyen makro moleküler sızıntı ve lökosit ve endotel hücre yapışmasını engelleyen için lökotren sentezini selektif olarak inhibe eden trombosit aktive edici faktör antagonisti yer almaktadır (5).

5. AKUT İNFLAMASYON:

Eksojen ve/veya endojen etkenlere karşı dokunun kendini savunma amacıyla gösterdiği reaksiyon olarak tanımlanır. Bu etkenler konnektif dokularda inflamasyon olarak adlandırılan kompleks reaksiyona yol açarlar. İnflamasyonun temel amacı organizmayı yaralanma oluşturacak ajanlardan korumak ve yaralanmanın sonucu olan nekrotik hücre ve dokulardan temizlemektir (resim 9). İnflamasyon akut ve kronik olmak üzere iki şekilde olabilir (39).

Yaralanma oluşturan ajana karşı ani gelişen ve erken bir yanıttır. Nisbeten kısa süreli, birkaç dakika, birkaç saat veya birkaç gün olup esas özellikleri plazma protein ve sıvısının eksudasyonu, başlıca nötrofiller olmak üzere lökositlerin emigrasyonudur. Akut inflamasyon üç ana komponent içerir. Bunlar; kan akışında artışa neden olan damar çapındaki değişiklikler, plazma protein ve lökositlerin dolaşımdan çıkmasına yol açan mikrosirkülasyondaki yapısal değişiklikler ve mikrodolaşımdan lökositlerin emigrasyonu ile incinme alanında toplanmalarıdır. Bu komponentler akut inflamasyonun klasik lokal belirtileri olan ısı, kızarıklık, ağrı ve şişmeye yol açarlar (39).

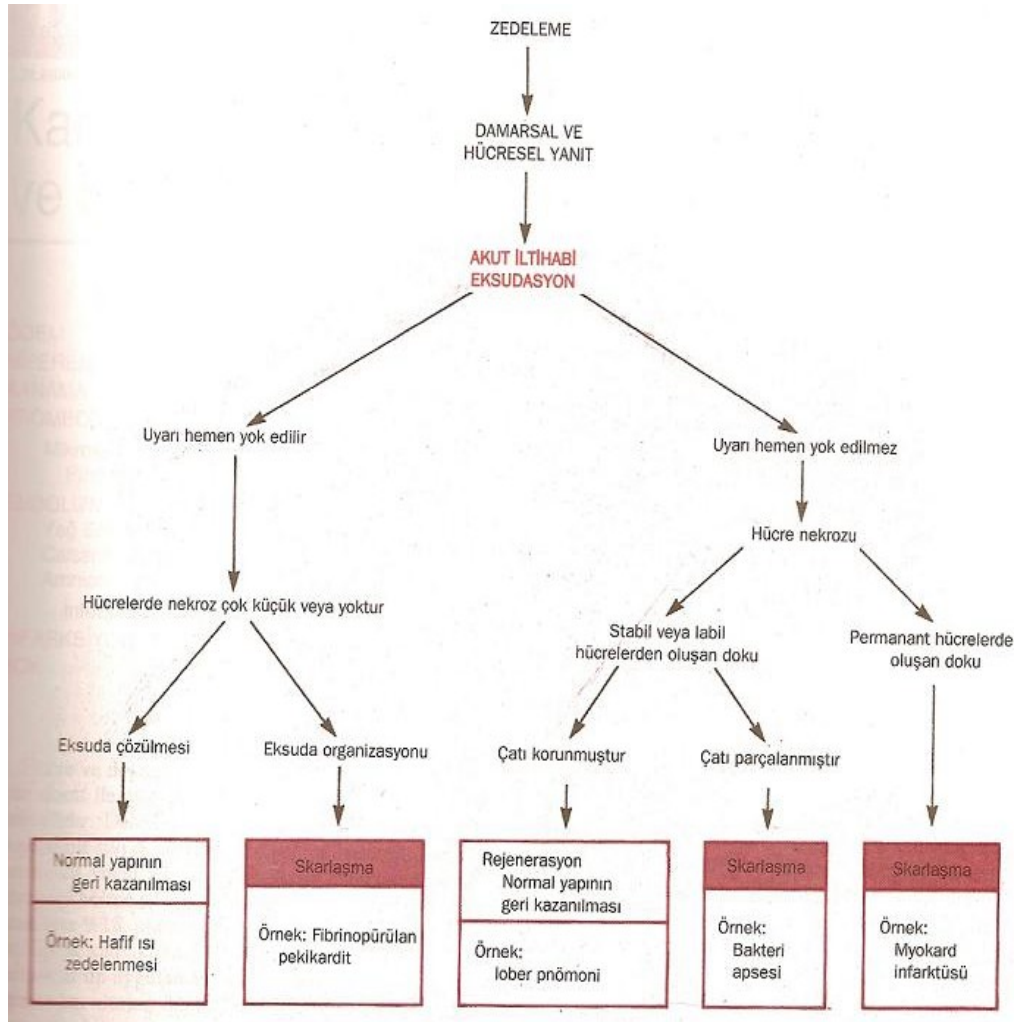
Akut inflamasyondaki vasküler değişikliklerden ilk olarak kısa süreli vazokonstriksiyon oluşur. Yaralanmayı takiben kan damarlarına bitişik olan konnektif dokulardaki mast hücrelerinden histamin salgılanır. Ayrıca yaralı hücreler tarafından serbest bırakılan maddelerin histamin veya histamine benzer maddeler olabileceği Lewis tarafından iddia edilmiştir (39, 40). Bu maddelerin ilk oluşan vazokonstriksiyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu birkaç saniye süren vazokonstriksiyonu takiben vazodilatasyon oluşur. Vazodilatasyonun ne kadar süreceği inflamasyona yol açan uyarıya bağlıdır. İnflamasyonun erken döneminde, vazodilatasyon ve artan kan akışı intravasküler hidrositatik basıncı artırır. Bu durum kapillerden artan sıvı filtrasyonu ile sonuçlanır. Bu proteinden fakir sıvı kan plazmasının ultrafiltratıdır ve transüda olarak adlandırılır. Transüdasyon kısa sürede damar duvarı geçirgenliğinin artmasıyla değişir, interstisyuma proteinden zengin sıvının kaçışıyla eksuda adını alır. Plazmadan proteinden zengin sıvının kaybı, intravasküler ozmotik basıncı azaltır ve interstisyel dokudaki ozmotik basıncı artırır. Bu iki mekanizma sıvının belirgin olarak dışı akışına yol açar. Ekstravasküler sıvının artışı olan bu durum kendini ödem olarak gösterir. İnflamasyonda ödeme yol açan bu vasküler endotel geçirgenliğinin dört ana mekanizması vardır (39, 40). Bunlar;

1. Endotel hücre kontraksiyonu genişlemiş intersellüler bağlantıların veya intersellüler deliklerin oluşmasına yol açar. Bu durum inflamasyonun kimyasal mediatörleriyle başlatılır ve vasküler sızıntıyı meydana getiren en önemli mekanizma olarak değerlendirilir. Bu tip vasküler sızıntı mediatöre maruz kalındıktan hemen sonra oluşur ve genellikle 15-30 dakika sürer. Bu durum sadece 20-60 milimikron çapındaki venülleri etkiler, kapiller ve arterioller etkilenmeden kalır.

2. Endotel hücre nekrozu ve ayrılmasıyla sonuçlanan direkt endotel yaralanması. Bu durum genellikle endotelin direkt olarak etkilendiği şiddetli yaralanmalarda görülür. Sızıntı yaralanmadan hemen sonra başlar ve hasar gören damarlar tromboze olana veya onarılanı kadar sürer. Venül, kapiller ve arterioller olmak üzere mikrodolaşımın tüm seviyeleri etkilenir.

3. Lökosit bağı endotelyal incinme. Lökositler inflamasyonda nispeten erken dönemde bir araya gelerek endotele yapışır. Aktive lökositler toksik oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler üreterek vasküler permabilite artışı ve endotel hasarı oluştururlar.

4. Rejenere kapillerden sızıntı. Onarım sırasında endotel hücreleri çoğalır ve yeni kan damarları oluştururlar. Bu kapiller tomurcuklar endotel hücreleri diferansiye oluncaya ve intersellüler birleşmeleri oluşturuncaya kadar sızıntıya devam ederler. Bu durum iyileşme inflamasyonunun karakteristik ödemi meydana getirir (39).



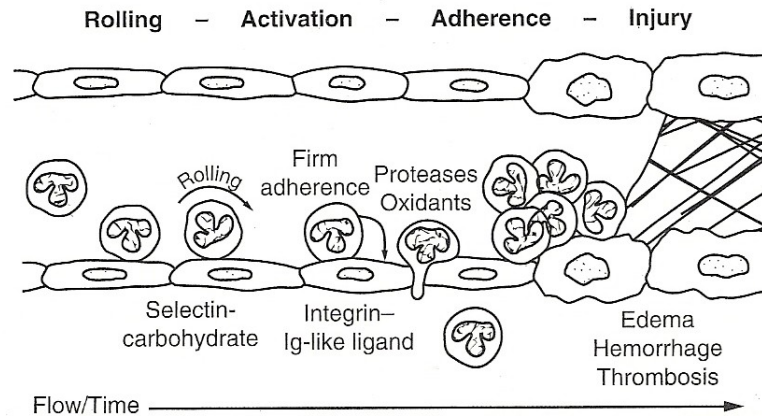
Resim 9: Onarım yanıtının yolları Özoran Y. Onarım: Hücre büyümesi, Rejenerasyon ve Yara İyileşmesi Kumar V. M.D., Cotran R. S. M.D., Robbins S. L. M.D. (Eds.), Çevikbaş U. (Çeviri Eds.). Temel Patoloji (Basic Pathology 5th edition), W. B. Saunders Company, 47-60, 1992

Normal olarak kan akımında eritrosit ve lökositler merkezi aksiyel çizgide ilerlerler. Endotele yakın olan olan plazma hücreden fakirdir. İnflamasyonun erken döneminde kan akımı yavaşlar, lökositler damar içinde endotele yaklaşır ve bazı bölgelerde durur buna marjınasyon denir. Zamanla endotel lökositlerle kaplanır. Bu lökosit endotel adezyon proçesi, lökositlerin endotel yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerine bağlanmasıyla oluşur ve bu durum daha sonraki lökosit olayları için gerekli bir başlangıçtır. İnflamasyonda adezyonun stimülasyonu yeni adezyon moleküllerinin oluşmasıyla, sayılarının artmasıyla veya birbirlerine olan afinitelerinin değişmesiyle meydana gelir. İnflamasyonda lökosit endotel

hücresi adezyonu oluşmasında kompleman 5a (C5a) ve sitokinler önemlidir. C5a lökosit sayısında artışa ve adezyona yol açarken (nötrofile bağımlı adezyon) sitokinler endotel üzerinde adezyon moleküllerinin yüzey etkisini artırır (endotele bağımlı adezyon). Yine sitokinlerden tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ise hem nötrofil hem de endotel bağımlı adezyonu sağlar (39).

5.1. Nötrofil-Endotel Yapışması

Nötrofil aracılı hücre ve doku hasarında ilk adım nötrofillerin damar endoteline yapışmasıdır. Nötrofillerin damar endoteline yapışması intravital mikroskopi ile yapılan mikrodolaşım incelemelerinde gösterilmiştir. Bu olay şöyle gelişir; ilk olarak nötrofiller inflamasyon sahasında laminar akımdan ayrılır ve bitişik postkapiler venülde endotel boyunca yuvarlanır. Bunu nötrofillerin damar endoteline yapışması takip eder. Sonrasında diapedes ve emigrasyon olayları gerçekleşir. Nötrofiller damar endoteline sıkı bir şekilde yapıştığı zaman mikrovasküler bütünlüğün kaybına neden olarak ödem kanama ve tromboz oluşturup doku hasarı geliştirebilir (6) (resim 10).



Resim 10: Nötrofil aracılı hücre ve doku hasarı. Vedder N. B. M.D. Flap Physiology. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 483-506, 2006

Lökositlerin yaralanma sahasına toplanması inflamasyonun kritik bir dönemidir. Bu olay yara iyileşmesi için çok önemlidir. Ancak lökositler inflamasyonu uzatabilir ayrıca

kimyasal mediatörleri ve oluşturdıkları enzimler ile toksik oksijen radikalleri doku hasarı meydana getirir (6).

Lökositlerin yaralanma sahasına ilerlemesindeki ilk aşama marjınasyon, yuvarlanma ve adezyondur. Bu kritik yapışmada rol oynayan spesifik proteinler vardır. Genel olarak adezyon molekülleri olarak adlandırılan bu yapıların ilki integrin-Immünglobülin (integrin-Ig) benzeri ligandlar ve ikincisi selektin ile onların karbonhidrat yapılarıdır. Bu adezyon molekülleri nötrofillerin yaralanma sahasına gelmesini ve göç sahasında damar endoteline sıkı bir şekilde yapışmasını sağlar. Selektin karbonhidrat etkileşimi olduğu zaman lokal inflamatuvar uyarı nötrofilleri aktive ederek integrin-Ig benzeri ligand etkileşimi sayesinde damar endoteline sıkı adezyonunu sağlar (6).

CD11/CD18 kompleksi lökosit zarındaki bir glikoprotein kompleksi olup integrin süperfamilyasına ait adezyon reseptörlerinin üyeleridirler. Nötrofillerin sıkı adezyonundan sorumlu integrin heterodimerinin CD11beta/CD18 olduğu görülmektedir (Mac-1, Mo1, CR3). Uyarılmamış nötrofiller hem hücre yüzeyinde hem de sekonder ve tersiyer granüllerinde çok miktarda CD11beta/CD18 oluşturur. Uyarılma sonrası bu granüllerin içerikleri hücre yüzeyine taşınır. Bu durum adezyon kabiliyetinde 3-10 kat artışa neden olur. Adezyon olayında lökositlerin yüzeyinde bulunan CD11beta/CD18 integrin heterodimerinin damar endotelinde bulunan ve Ig süperfamilyasının bir üyesi olan ICAM 1 (intersellüler adezyon molekülü 1; CD54) ile etkileşimi gerekmektedir. ICAM 1 normal endotelde düşük seviyelerde üretilirken inflamasyon sırasında üretimi hızla artar. Yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalarda ortama CD11beta/CD18'e karşı monoklonal antikorların eklenmesi ile adezyon artışı baskılanmış böylece nötrofil aracılı endotel ve mikrovasküler hasarın önüne geçilmiştir. Yine yapılan bir diğer çalışmada ICAM 1'e karşı ortama eklenen monoklonal antikorların endotel-nötrofil yapışmasını engellemede etkili olduğu görülmüştür (6).

Selektin reseptörleri ile onların karbonhidrat yapıları nötrofil endotel yapışmasında diğer önemli adezyon molekülleridirler. Yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalar selektin aracılı adezyonun; inflamasyon sahasında endotel boyunca nötrofillerin yuvarlanmasında önemli bir rol oynadığını iddia etmektedir. L-selektin, P-selektin ve E-selektin selektin reseptörleridir. E-selektin endotel hücrelerinde, P-selektin hem endotel hücrelerinde hem de plateletlerde bulunurken L-selektin lökositlerde üretilir. Bağlanma nötrofil (E-selektin ve P-selektin) veya

endotel hücresi (L-selektin) lektin maddesi ve spesifik karbonhidrat yapısı arasında oluşur. E-selektin ve P-selektin reseptörleri için sialyl Lewis antijeni major yapışma antijenidir (6).

İnvivo uyarılmayan endotelin yüzeyinde P-selektin minimal olarak bulunur. Uyarılmayla birlikte aniden dakikalar içerisinde indüklenir. Bu ilk yüzeydeki artış denova sentezine ihtiyaç duymaz. Çünkü P-selektin Weibel-Palade cisimcikleri içerisinde saklanır. Uyarıyı takiben hücre yüzeyine hızlı bir şekilde taşınır. P-selektin aracılı adezyon uyarımı takiben inflamasyon sahasında nötrofillerin ilk yavaşlaması için ideal bir mekanizma sağlar ve integrin aracılı adezyon ile sıkı yapışma olur ve takiben diapedes veya bazı durumlarda direkt endotel hasarına neden olur (6).

P selektinin aksine L-selektin nötrofillerde bazal bir seviyede üretilir. Uyarımı takiben yüzeyden hemen açıklanır. E selektin diğer selektinler gibi aynı yapışma özelliklerini paylaşmasına rağmen bazı durumlarda indüksiyonu invitro farklıdır, denova protein sentezine ihtiyaç duyar ve 4-6 saate kadar yüzeyde tam olarak açıklanmaz (6).

Normal bir durumda dolaşımdaki nötrofiller ile damar endoteli arasında adezyon etkileşimi olmaz veya minimal düzeydedir. İskemi reperfüzyon gibi inflamatuvar bir uyarıdan sonra inflamasyon sahasında nötrofillerin yuvarlanmasına aracılık eden selektinin hızlı bir şekilde indüksiyonu olur. Erken inflamatuvar safhada salınan trombin, histamin ve oksidan maddeler P-selektinin yüzeyde açıklanmasını başlatarak nötrofillerin yuvarlanmasını indükleyebilirler. Daha sonra üretilen IL-1 (İnterlökin-1) ve TNF-alfa gibi sitokinler ise L-selektin ve E-selektini indükleyebilir. IL-8 (İnterlökin-8) gibi kemokinler, C5a gibi kemotaktik peptidler ve PAF (Platelet aktive edici faktör) gibi lipid mediatörleri integrin/ICAM-1 aracılı nötrofillerin damar endoteline adezyonunu başlatmada önemli rol oynarlar. Kas-deri flebi iskemi-reperfüzyon modelinde PAF inhibisyonunun nötrofil birikimini azalttığı ve hem deri hem de kas canlılığını artırdığı gösterilmiştir (6).

İskemi-reperfüzyon olayında serbest oksijen radikallerinin reperfüzyon esnasında üretildiği bilinmektedir. Bu serbest radikaller PAF salınımını ve sonrasında integrin aracılı adezyonu takiben P-selektinin yüzeyel olarak artışıyla selektin aracılı adezyonu sağlayarak iskemiye, hücre ve doku hasarını başlatabilirler. Serbest oksijen radikallerinin bu işlemi başlatmadaki potansiyel rolü in-vivo ve in-vitro olarak kanıtlanmıştır. Ayrıca IL-8'in iskemi-reperfüzyonda nötrofil toplanması işleminde yer aldığı gösterilmiştir (6).

Reperfüzyon hasarına uğratılmış hayvan modellerinde spesifik adezyon moleküllerine karşı direkt monoklonal antikorlar kullanılmış, bu antikorların nötrofil aracılı hasarı ve birikimi engellediği tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada CD18 monoklonal antikor kullanılarak kedigillerin bağırsak reperfüzyon hasarında nötrofillerin rolü incelenmiştir. Bu deney modelinde antikor aracılı adezyon blokajının bağırsakta iskemi-reperfüzyonu takiben normalde olan plazma sızıntısındaki artışı azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca CD18 monoklonal antikorunun organ hasarını azaltmada etkili olduğu ve hemorajik şok ile resüsitasyonun oluşturulduğu tüm hayvan iskemi reperfüzyon hasarı modellerinde canlılığı düzelttiği görülmüştür. Tavşan kulağı kullanılarak, izole santral vasküler pediküllü flep modelinde nötrofil agregasyonunun bloke edilmesi ve CD18 monoklonal antikor kullanılarak nötrofil adezyonunun bloke edilmesiyle reperfüzyon aracılı ödem oluşumunun azaltıldığı görülmüştür. Bu çalışma gözlemlenen diğer bir önemli nokta ise damar endoteli ve doku hasarına karşı korumanın derecesi reperfüzyonun hemen öncesi hariç olmak üzere iskeminin hemen öncesinde veya sonrasında antikor uygulaması ile değişmemekteydi. Bu çalışma aslında bir reperfüzyon hasarı olan iskemi reperfüzyonla ilişkili nötrofil aracılı hasarı kanıtlayan ilk çalışmaydı (6).

Bundan sonraki çalışmalarda reperfüzyondan sonraki 4 saat içinde bloke edici antikor uygulanmasıyla önemli derecede koruma elde edildiği belirtilmiştir. Aynı sonuçlar izole deri/kompozit fleplerde P-selektin antikorları kullanılarak elde edilmiştir. Yine benzer çalışmalarda kas-deri flepleri kullanılmıştır. Bu fleplerde iskemi-reperfüzyon yaralanması oluşturulmuş L-selektin antikorları kullanılarak E-selektin ve L-selektinin blokajı sağlanmıştır. Bu çalışmalarda reperfüzyonun hemen sonrasında P-selektinin yüzeysel oluşumunun arttığı gösterilmiştir. P-selektin antikoru kullanılarak doku hasarıyla ilişkili nötrofil adezyonu ve birikiminin etkili bir şekilde engellendiği gösterilmiştir. Anti ICAM-1 antikoru kullanılarak yapılan çalışmalarda bu antikoron iskemi-reperfüzyon hasarlı deneysel kompozit dokuyu azalttığı tespit edilmiştir. Sonuçta iskemi-reperfüzyon hasarında nötrofillerin damar endotelinde yuvarlanması P-selektin ve L-selektin aracılığıyla olur. Bu moleküllerin veya adezyonu sağlayan CD18'in blokajı ile reperfüzyona bağlı nötrofil aracılı doku hasarı etkili bir şekilde engellenebilmektedir. Bunlara ek olarak nötrofil yuvarlanmasının sentetik inhibitörleride incelenmiştir. Nontoksik nötrofil yuvarlanma inhibitörü olan fucoidin deneysel flep modellerinde reperfüzyondan önce uygulandığı zaman

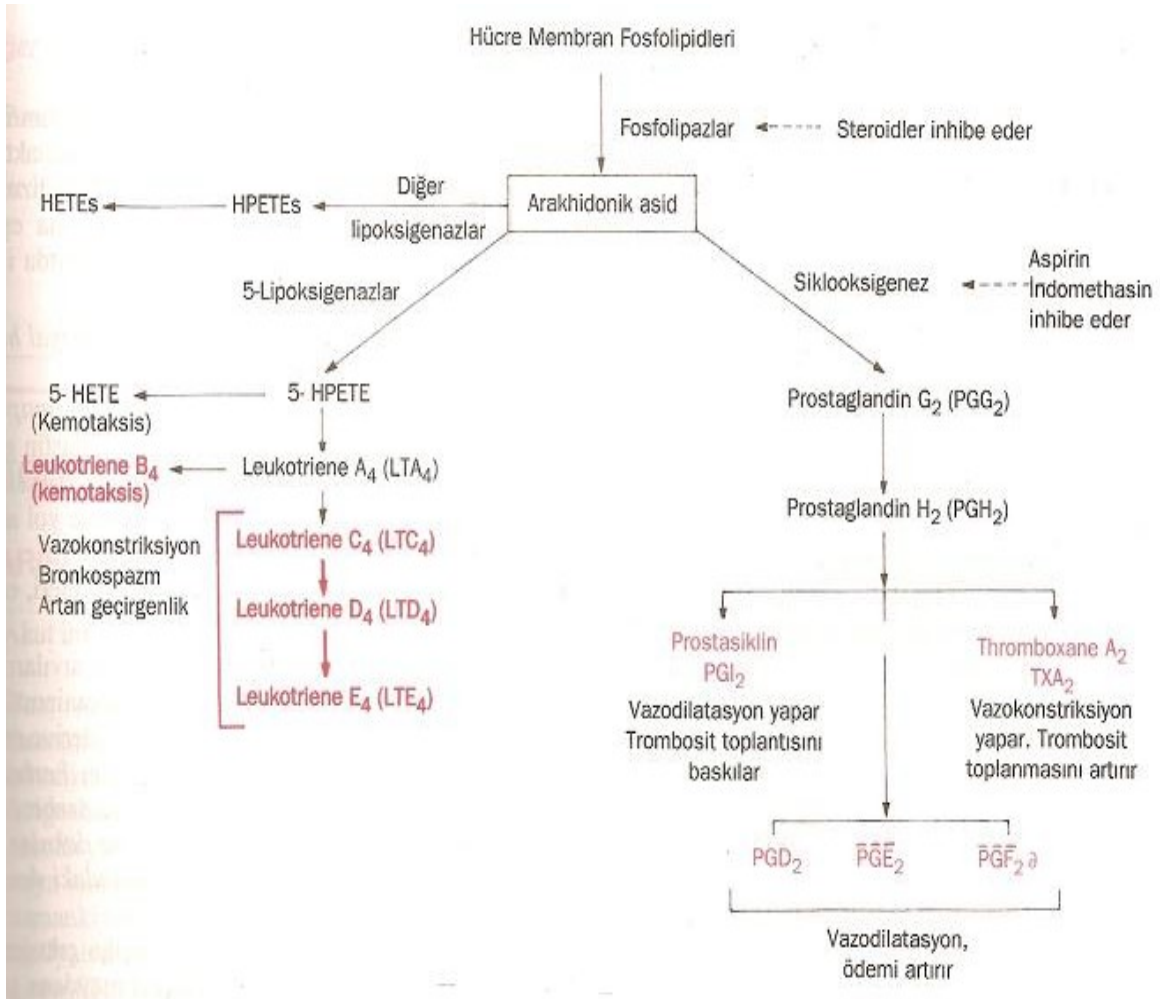
nötrofil yuvarlanmasını doza bağılı olarak engellediği ve doku hasarını sınırladığı gösterilmiştir (6).

CD11beta/CD18 integrin aracılı nötrofil adezyonunu iskelet kası reperfüzyon hasarında önemli rol oynadığını gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. 4 saatlik iskemi süresi içinde reperfüzyondan önce CD18 monoklonal antikoru ile tedavi edilen hayvanlarda kas canlılığında önemli bir artış saptanmıştır. Ancak iskemiden 6 saat sonra bu antikorların kullanımıyla başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Bu CD18 monoklonal antikoru ile tedavinin orta derecede bir iskemik durumdan sonra reperfüzyon hasarını sınırlayabildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmalar sayesinde lökositlerin iskelet kası reperfüzyon hasarında önemli role sahip olduğu sonucuna varılmasına neden olmuştur. CD18 monoklonal antikoru ile nötrofil adezyonunun engellenmesi vasküler permabilite artışına neden olarak iskemi reperfüzyondan sonra iskelet kasında oluşan vasküler direnç artışını engellediği görülmüştür (6).

Diğer bir reseptör platelet-endotel hücre adezyon molekülü1 (PECAM-1(CD31)) nötrofil endotel etkileşiminde yer aldığı gösterilmiştir. PECAM-1 in trombosit yüzeyinde ve endotelial hücreler bileşkede bulunur ve PECAM-1 in fagositlerin transendotel göçünde ve subendotel matriks boyunca göçünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. PECAM-1 antikoru kullanımıyla PECAM-1 inhibisyonunun yine bir sıçan modelinde iskemi-reperfüzyon hasarına karşı parsiyel koruma sağladığı gösterilmiştir (6).

Akut inflamasyonda olaylara yol açan kimyasal mediatörler vardır. Bu mediatörler hücrelerden veya plazmadan köken alırlar. Hemen hemen tamamı hedef hücredeki spesifik reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Bunlardan kompleman sistemi immünitede ve inflamasyonda önemli rol oynar. Plazmada inaktif olarak kompleman-1'den (C1) den kompleman-9'a (C9) kadar bulunur. Kompleman sistemi aktivasyonunda en önemli basamak kompleman-3'ün (C3) aktivasyonudur. Aktive C3'ün parçalanmasıyla C3a ve C3b oluşur. C3b C5'den C9'a kadar komplemanları aktive eder. Ayrıca C5'in aktive olup C5a ve C5b'ye parçalanmasını sağlar. C3a ve C5a vasküler geçirgenliği artırır, mast hücrelerinden histamin salınımına yol açarak vazodilatasyona yol açar. C5a arakidonik asit metabolizmasını lipooksijenaz yolla aktive ederek inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açar. Diğer önemli mediatörler arakidonik asit metabolitleridir. İnflamatuvar stimulusla veya direkt olarak C5a gibi kimyasal mediatörler le hücreler fosfolipaz aktive olur. Bunun sonucu membran

fosfolipidleri parçalanarak arasidonik asit metabolitleri olan prostoglandinler ve lökotrienler oluşur. İnflamasyon sırasında fosfolipazların asıl kaynağının nötrofil lizozomları olduğu düşünülmektedir. Araşidonik asit metabolitleri akut inflamasyonun hemen hemen tüm basamaklarını etkiler. Sonuçta oluşan prostoglandinler vazodilatasyon oluşturarak ödemi artırır. Lökotrienler ise vasküler permabiliteyi artırır. Prostoglandinlerin oluşumunu baskılayan ilaçlar aynı zamanda in vivo olarak inflamasyonda baskılar (resim 11). Steroid yapıda ki ilaçlar fosfolipaz A2'yi baskılayarak kuvvetli antiinflamatuvar etki gösterirler. Bir diğer mediatör lökosit ürünleridir. Nötrofil ve makrofajlar aktive olunca serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler salarlar. Serbest oksijen radikalleri vasküler permabilite artışı sonucu endotel hasarı oluştururlar ayrıca alfa1-antitripsin gibi antiproteazları inaktive ederek dengelenmeyen proteaz aktivasyonu sonucu doku hasarı oluşturur (39).



Resim 11: Araşidonik asit metabolitlerinin oluşumu ve etkileri. Özen E., Kargı A. Akut ve kronik inflamasyon. Kumar V. M.D., Cotran R. S. M.D., Robbins S. L. M.D. (Eds.), Çevikbaş U. (Çeviri Eds.). Temel Patoloji (Basic Pathology 5th edition), W. B. Saunders Company, 25-46, 1992

5.2. Sitokinler

Sitokinler, inflamasyona cevap olarak başlıca nötrofil makrofaj ve endotel hücrelerinden sentez edilen proteinler olup, fonksiyonlarına göre proinflamatuvar ve inflamatuvar olarak iki gruba ayrılırlar. İnterlökin (IL)-1, interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinler proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar

değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık cevabının ortaya konmasında rol alırlar. İnterlökin (IL)-4, İnterlökin (IL)-10 ve İnterlökin (IL)-13 ise inflamatuvar sitokinlerden olup immün yanıtı ve bazı sitokinlerin sentezini baskırlar. İnterlökin (IL)-8 ise hem proinflamatuvar hem de inflamatuvar özellik göstermektedir (41).

5.2.1. Tümör Nekroz Faktör (TNF):

Tümör nekroz faktör (TNF), doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptozis süreçlerinde önemli rollere sahip, polipeptid yapıda bir sitokindir. Başta makrofajlar ve lenfositler olmak üzere çeşitli immün ve somatik hücrelerden sentezlenirler. Çeşitli enfeksiyöz ajanlar, kompleman aktivasyon ürünleri, diğer sitokinler ve TNF'nin kendisi TNF salınımını uyaran nedenlerdir. Uyarı sonucu yarım saat içinde TNF ekspresyonu başlar. 90-120 dakika arasında pik düzeye ulaşır ve daha sonra salınan IL-1 ve IL-6 tarafından ekspresyonu inhibe edilir. Tümör nekroz faktörün; alfa (TNF-alfa) ve beta (TNF-beta) olmak üzere iki tipi vardır. TNF-alfa başlıca makrofajlardan salınan klasik formudur ve kaşektin olarak da adlandırılır. TNF-beta ise lenfosit kaynaklıdır. Bu iki formun aminoasit yapısı çok benzemekle birlikte reseptörleri ve etki mekanizmaları aynıdır. TNFRI ve TNFRII olmak üzere iki reseptörü vardır. TNFRI bir çok biyolojik etkinin başlamasında rol alırken TNFRII yardımcı reseptör görevindedir. TNF-alfa ve reseptör kompleksinin oluşturduğu sinyal, kısmen G proteini tarafından kontrol edilir. Fosfolipaz ve protein kinaz aktivasyonu sonucu araşidonik asit, inositol fosfat, triaşil gliserol, fosfotidik asit ve türevleri oluşur ve hücre ölümüne neden olurlar. Ayrıca TNF'nin aktif formu hücre zarına yapışarak hücre içine sodyum girişine yol açar. Serbest radikal oluşturarak mikroorganizmalara karşı öldürücü etkisi yanında doku hasarına da yol açar. Nötrofil aktivasyonu ve toplanmasına yol açar ve mezenşimal hücrelerden proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına böylece de doku hasarına yol açar (39, 41, 42).

5.2.2 İnterlökin-1 (IL-1) :

İnflamasyonun diğer önemli medyatörüdür. Etkisi TNF'e benzer. Başta makrofajlar olmak üzere nötrofil, epitelyal hücreler ve endotel hücrelerinden de sentezlenir. Endotoksinler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel yaralanmalar, çeşitli inflamatuvar olaylarla sentezlenmeleri uyandırılabilir. Aynı reseptöre bağlanarak etki gösteren alfa ve beta

olmak üzere iki tipi vardır. Dolaşımda en çok IL-1beta bulunur. Etkileri konsantrasyonlarına bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda lokal inflamasyonun medyatörüdür. Endotelial hücrelerde lökosit adezyonunu düzenleyen yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Yüksek konsantrasyonlarda dolaşıma geçerek ateşe, karaciğerden akut faz proteinlerinin artırılmasına ve kaşeksiye neden olur (39, 41,42).

5.2.3. İnterlökin-6 (IL-6) :

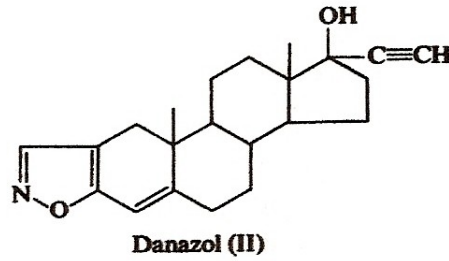
Doğal ve adaptif immünitede yer alır. İnflamatuar cevabın oluşmasında önemli bir medyatördür. Mononükleer fagositler IL-6'nın en önemli kaynağı olmakla birlikte vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve bazı tümoral hücreler tarafından sentezlenir. Hepatositlerden akut faz reaktanlarının sentezlenmesi, kemik iliği progenitörlerinden nötrofillerin sentezlenmesi doğal immünitedeki görevleridir. Antikor yapımı için aktive B hücrelerinin büyümesini uyarması, aktive olmamış T hücrelerini uyarması ise adaptif immünitedeki görevlerindendir. IL-6 trombopoetik faktör olarak megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır, hematopoetik sistem hücrelerini aktive eder. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salınır (42, 43, 44, 45, 46).

5.2.4. İnterlökin-8 (IL-8) :

Son yıllarda lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik etkisi olan yeni bir sitokin ailesi tanımlanmıştır. Bu kemotaktik sitokinler kemokinler olarak adlandırılmış olup IL-8 de bu kemokin ailesinin bir üyesidir. Birbirleriyle yapısal homoloji gösteren geniş bir sitokin ailesidir. Eksternal uyaranlara verilen cevapta, lökositler tarafından geliştirilen inflammatuar reaksiyonlarda rol alırlar. Aktive monosit-makrofaj ve vasküler endotelial hücreler tarafından üretilirler. Çeşitli hücreler için kemotaktik olmaları nedeniyle dokular arası hücre trafiğini düzenlerler. Özellikle doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerlere spesifik tipte hücrelerin göç etmesini sağlarlar. IL-8'in hedef hücreleri nötrofillerle T hücreleridir. Nötrofillerin mobilizasyonunu, aktivasyonunu ve degranülasyonunu sağlarlar. Anjiyogeneizde rol oynarlar (42, 43, 46).

6. Danazol:

17alfa etinil testosteron (ethisteron)'un, 2-3 isoxazol türevidir. Heterosiklik bir yapıya sahiptir. Ana siklopentanofenantren halkası 17. karbon atomu üzerinde etinil radikaliyle alkilenmiş ve 5 halkalı isaksazol halkası steroid çekirdeğe tutunmuştur (resim 12). 1963 yılında sentez edilen bileşiğin ilk klinik çalışması 1971 yılında ABD'de yapılmıştır (11, 47).



Acetylene (IV)

Resim 12: Danazolün kimyasal yapısı. White I. N. H. Metabolic activation of acetylenic substituents to derivatives in the rat causing the loss of hepatic cytochrome p-450 and haem. Biochem. J. 174, 853-861, 1978

Etki Mekanizması:

Zayıf androjenik etkili sentetik yapıdadır. Güçlü antigonadotropik etki gösterir. Ön hipofizden LH ve FSH salınımını baskılar. Androjenlerin ve östrojenlerin hedef hücrelerdeki reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederken bu hormonların sentezini de azaltabilir. Danazol tedavisi esnasında normal ya da az miktarda düşmüş östrojen ve progesteron seviyeleriyle gonadotropin seviyeleri normal kalmaktadır. Seks steroidlerinin seviyesinin azalması, seks steroidi sentezi öncesindeki enzimatik aktivitenin azalmasıyla açıklanmaktadır. Danazol 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, 17-alfa hidroksilaz ve 17-20 liyazı baskılar. Testiküler dokuda da aynı enzimlere ek olarak 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini baskılar.

Fetal insan kültür örneklerinde danazolün sitokrom P-450 sistemine bağlandığı 17-20 liyaz, 17-alfa hidroksilaz, 21-hidroksilaz, 16-alfa hidroksilaz ve 11-beta hidroksilaz gibi mitokondriyal enzimleri inhibe ettiği gösterildi. Enzimatik inhibisyona rağmen kortizol seviyeleri değişmez. Enzimatik inhibisyona ek olarak danazol androjen ve progesteron reseptörlerini içeren çoğu steroid reseptörlere bağlanır. İlacın bağlanmasından sonra sitoplazmik androjenik reseptörler çekirdeğe yer değiştirir. Aynı dozlardaki danazol sitoplazmik östrodiol reseptörlerine bağlanmazken bazen yüksek dozlarda bağlanma oluşur. Danazol kısırlaştırılmış sıçanlarda hipotalamik ve pitüiter östradiol geri alınımını engellemiştir. Danazol tedavisi esnasında prealbümin, C1 esteraz inhibitörü, haptoglobülin, transferin, antitrombin-3, protrombin ve plazminojenin kan seviyelerinde artış vardır. Tiroksin bağlayıcı globülin, hamilelik zon protein, seks hormon bağlayıcı globülin azalma varken transkortin, seruloplazmin ve albümin gibi proteinlerin seviyeleri değişmeden kalır. Plazma proteinlerindeki bu değişiklikler hepatik östrojen reseptörlerinin uyarılması veya inaktivasyonu ile açıklanır. Sonuç olarak danazol seks steroid sentezini direkt enzimatik inhibisyonla ve seks steroidlerinin hedef dokularda sitoplazmik reseptörlerine bağlanarak baskılar. İlacın görünen farklı fizyolojik etkileri farklı organlardaki alternatif mekanizmalarla açıklanır (11, 12, 48, 49). Mide-bağırsak kanalından iyi absorbe edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 4.5 saat kadardır. Bu etki mekanizmaları ile bir çok hastalıkta kullanılmaktadır. Bu hastalıkların bazıları (49);

1. Fibrokistik meme hastalığı: Memede ağrı ve nodülerite varlığında kullanılabilir. Zayıf androjenik etkisi sayesinde tedavinin birinci ayında meme ağrısı kaybolurken, %80 hastada nodülerite 4-6. ayda kaybolur.

2. Endometriozis: Endometriumun pelvik boşlukta büyümesi, yapışması ve proliferasyonu bağışıklık sistemi hastalıkları ile ilişkilidir. Endometriozis patogenezi üzerine yapılan çalışmalarda sitokinlerin rolü üzerine odaklanılmıştır. Abdominal sıvı içerisinde çok çeşitli sitokinlerin bulunduğu ve bu polipeptid yapıların endometriozis oluşumu ve devamının sağlanmasında katkıda bulunan komplike bir sitokin ağı oluşturabileceği çeşitli çalışmalarla ispat edilmiştir. Endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında IL-6, IL-8, TNF-alfa gibi bir çok sitokin arttığı ispat edilmiştir. Bu sitokinler makrofaj aktivasyonu, inflamatuvar değişiklikler ve anjiyogeneze yer alabilir. Yapılan çalışmalarda danazolün bu sitokinleri doza bağımlı olarak azaltarak inflamasyonu baskıladığı ispat edilmiştir. Sonuçta danazol uterusu

ve ektopik bölgelerde endometrium atrofisi yaparak endometriozis tedavisinde kullanılmaktadır (13, 14, 50, 51, 52).

3. Herediter anjio-ödem: Herediter anjionörotik ödem çoğunlukla ekstremiteleri, yüzü, farinksi ve gastrointestinal sistemi tutan deri ve müköz membranların epizodik lokalize subepitelyal ödemiyle karakterize bir hastalıktır. Ataklar genellikle stres, dental girişimler gibi faktörlerle başlarken provoke eden herhangi bir neden olmadan da başlayabilir. Biyokimyasal olarak hastalık kopleman yolunda C1, C4, C2 elementlerin engellenemeyen aktivasyonu ile karakterizedir. Bu hastalıkta C1 inhibitörü olan alfa globülin eksikliği vardır. Danazol alfa globülin sentezini artırarak tedavide kullanılır (11, 16, 53, 54).

4. Menorajiler

5. Erkek oral kontraseptifi

6. Puberte prekoks

7. Jinekomasti

8. Alfa-1 antitripsin eksikliği

9. Sistemik lupus eritromatozus (SLE)

10. Merkelson rozenhal sendromu

11. Konjenital protein S eksikliğinde danazol kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda ilacın antitrombotik etki mekanizması üzerinde durulmuştur. Marlies R ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada danazolün protein-S aktivitesini artırdığı, Ruiz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ise protein-S miktarını artırdığı saptanmıştır. Danazol plazminojeni ve doku plazminojen aktivatörlerini artırarak ve plazminojen aktivatör inhibitör 1'i azaltarak antikoagülan etki gösterir. Furie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bir yüzey adezyon molekülü olan ve büyüyen trombozda trombositler tarafından üretilen P-selektin, lökositleri bu alana çekerek fibrin üretimine neden olduğu ve böylece trombozu artırdığı ifade edilmiştir. Danazol P-selektini azaltarak trombosit lökosit etkileşimini azaltmakta, Von-Willebrand faktörü (VWF) azaltmakta ve antitrombotik etki göstermektedir. Dolayısıyla danazolün antikoagülan etkisi protein-s'e etkisi haricinde P-selektine de etki etmesi nedeniyle çok değişik mekanizmalarla oluşmaktadır (17).

Yan etkiler:

Danazolün istenmeyen yan etkileri ilaç kesildiğinde geri dönüşümlüdür. Sebore, akne, kıllanmada artış, kilo alımı, ses kalınlaşması gibi yan etkileri bulunur. Kilo alımı 0.9-1.4kg arasındadır. Hastaların %30'unda sebore, %20'sinde akne, %7'sinde hirsütizm ve %7'sinde ses kalınlaşması görülür. Hastaların yarısında ilacın antiöstrojenik etkisi nedeniyle memede küçülme görülür. Vazomotor semptomlar %17'sinde, düzensiz vajinal kanama %30'unda, libidoda azalma %5'inde görülür. İlaç verilen hastaların %3'ünde kas krampları oluşmaktadır (11, 18).

Materyal Metod

1. Denekler:

Çalışmada deney hayvanı olarak dişi, erişkin, 250-300gr ağırlığında Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Hayvan modeli olarak daha önce bu tür çalışmalarda kullanılmış olan sıçan sırt bölgesi preparasyonu seçildi (55, 56, 57). Denekler her biri 10'ar adetten oluşan kontrol ve danazol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

I) Grup (Kontrol grubu): Sıçanın sırt bölgesinde pedikülü sefalik tarafta ve pannikulus karnosus'u içerecek şekilde olan 2.5*8cm ebadında random paternli deri flebi kaldırıldı. Flep 4/0 atravmatik ipek ile kontinü olarak yatağına sütüre edildi. Bu gruptaki deneklere, plasebo amacıyla preoperatif 1. saatte ve postoperatif 1. günden itibaren izotonik NaCl (izotonik sodyum klorür %0.9 1000mlt Eczacıbaşı/Baxter) 1cc olarak gavaj yoluyla verildi.

II) Grup (Danazol grubu): Sıçanın sırt bölgesinde pedikülü sefalik tarafta ve pannikulus karnosus'u içerecek şekilde olan 2.5*8cm ebadında random paternli deri flebi kaldırıldı. Flep 4/0 atravmatik ipek ile kontinü olarak yatağına sütüre edildi. Bu gruptaki sıçanlara 3.6mg/100gr Danazol (danasin tab. 50mg, Koçak) 100cc'lik su içinde 1000mg olacak şekilde süspansiyon haline getirilerek toplam 1cc gavaj yoluyla preoperatif 1. saatte verildi. Postoperatif 1. günden itibaren total doz bir defada ve 24 saatte bir olacak şekilde verildi.

2. Cerrahi Teknik:

2.1. Preoperatif hazırlık:

Bu çalışma Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (DEHEK) onayı alınarak Deneysel Araştırma Biriminde (DÜSAM) yapıldı. Postoperatif dönemde hayvanlar tek tek kafeslere yerleştirilip, ısı ve nem oranı sabit odaya alınarak aynı yiyeceklerle beslendiler. Deney hayvanına intramusküler (IM) 90mg/kg'a Ketamine-HCL(hidroklorür) (ketalar 50mg/mlt 10ml flk Phizer Warner Lambert) ve 10mg/kg Xylasine-HCL (Rompun 50ml Bayer) uygulamasıyla anestezi sağlandı. Anestezi derinliği çene ve iskelet kası tonusuyla izlendikten sonra sırtlarındaki tüyler tıraşlandı. Polyvinylpyrrolidone iod(batticon sol 1000ml Adeka) ile lokal saha temizliği yapıldı. Çalışmanın tümü aynı araştırmacı tarafından yürütüldü.

2.2.Cerrahi araç-gereç

Tablo 1: Çalışmada kullanılan cerrahi araç ve gereçler

Cinsi	Adedi
Sprague-Dawley rat	20
Batticon sol 1000cc Adeka	1
İzotonik sodyum klorür %0.9 1000ml Eczacıbaşı/Baxter	1
Danasin tab 50mg Koçak	1 kutu
Ketalar 50mg/ml 10ml flk Phizer Warner Lambert	1
Rompun 50ml Bayer	1
Atropin sülfat 0.25mg/ml amp Biofarma	15
4/0 ipek sütür Boz	3 kutu
15 no bistüri Meiyi	1 kutu
Steril enjektör Hayat	100
Steril eldiven Beybi	100
Nonsteril eldiven Comfit	100
Histopatolojik boya	1
Adson çok dişli penset	1
Portegue Aygün	1
Cerrahi Mayo makas Aygün	1
Yeşil örtü	20

2.3. Deney:

Deney hayvanına IM 90mg/kg'a Ketamine-HCL (ketalar 50mg/mlt 10ml flk Phizer Warner Lambert) ve 10mg/kg Xylasine-HCL (Rompun 50ml Bayer) uygulamasıyla anestezi sağlandı. Anestezi derinliği çene ve iskelet kası tonusuyla izlendikten sonra sırtlarındaki tüyler tıraşlandı. Polyvinylpyrrolidone iod (batticon sol 1000ml Adeka) ile lokal saha temizliği yapıldı. Sonrasında sıçanın sırt bölgesinde pedikülü sefalik tarafta olan 2.5*8cm ebadında flep planlandı (resim 13,14). Çizilen flep kenarlarından 15 nolu bistüri ile insizyon yapıldıktan sonra künt disseksiyon ile deri ve pannikulus karnosus'u içerecek şekilde random paternli deri flebi kaldırıldı (resim 15). Flep 4/0 atravmatik ipek ile kontinü olarak yatağına sütüre edildi (resim 16). İşlemler sırasında katı asepsi kuralları uygulandı (55, 56). Operasyon sırasında sıçanın idrar ve dışkı çıkarması durumunda uygulanan ilk dozun üçte bir oranında yeniden anestezik ajan verilerek anestezinin devamı sağlandı (58). Buraya kadar yapılan işlemler tüm deney gruplarına aynı şekilde uygulandı.

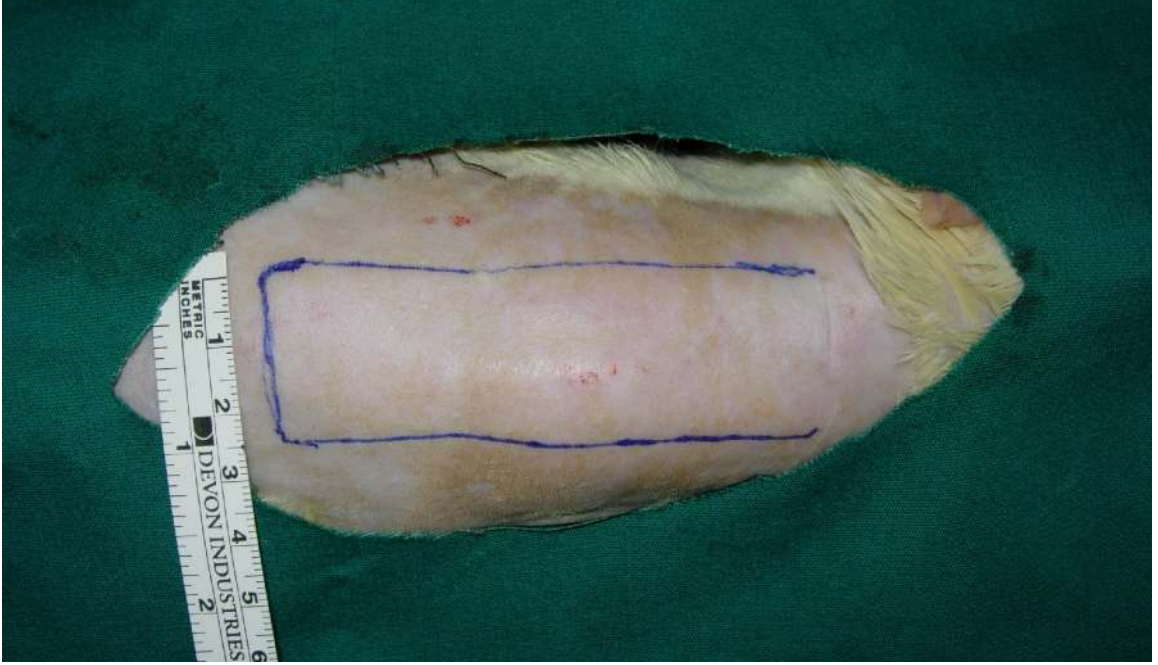
1. deney grubu kontrol grubu olarak kullanıldı. Bu gruptaki deneklere, plasebo amacıyla preoperatif 1. saatte ve postoperatif 1. günden itibaren izotonik NaCl (izotonik sodyum klorür %0.9 1000mlt Eczacıbaşı/Baxter) 1cc olarak gavaj yoluyla verildi. 2. Deney grubundaki sıçanlara 3.6mg/100gr Danazol (danasin tab. 50mg, Koçak) 100cc'lik su içinde 1000mg olacak şekilde süspansiyon haline getirilerek toplam 1cc gavaj yoluyla preoperatif 1. saatte verildi. Postoperatif 1. günden itibaren total doz bir defada ve 24 saatte bir olacak şekilde verildi.

1. deney grubuna verilen izotonik NaCl solüsyonu ve 2. deney grubuna verilen danazol süspansiyonu postoperatif 7. güne kadar devam edildi. Postoperatif dönemde hayvanlar tek tek kafeslere yerleştirilip, ısı ve nem oranı sabit odaya alınarak aynı yiyeceklerle beslendiler. Postoperatif yedinci günde, siyah alanlar ve eskar formasyonu nekroz olarak değerlendirildi ve bütün fleplerde nekroz alanları milimetrik kağıtlarla ölçülüp kaydedildi. Bu ölçüm sırasında tam kalınlıktaki nekroz alanları nekrotik flep alanlarına dahil edilmiştir. Epidermoliz alanları ise daha sonradan epitelizasyon ile iyileştiğinden dolayı yaşayan flep alanına dahil edilmiştir. Deri flebinde nekroz ve yaşayabilen alanlar daha net gösterilebilmesi için şeffaf film tabaka üzerinde işaretlendi. Kaydedilen canlı flep alanları tüm flep alanına

bölünüp, canlı flep alan yüzdeleri bulundu. Elde edilen değerler “Student’s t-test” ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Danazol’ün etkisini daha iyi gösterebilmek için, postoperatif yedinci günde, nekroz ve canlı doku hattından biyopsi alınarak histopatolojik değerlendirme yapıldı (10, 58).



Resim 13: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin hazırlanışı



Resim 14: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin hazırlanışı



Resim 15: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin intraoperatif görünümü



Resim 16: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin 4/0 ipek ile yatağına suture edilmiş görünümü

BULGULAR

1. Makroskopik Bulgular:

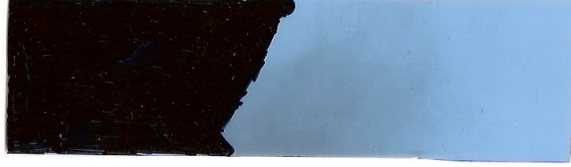
I. Grup (Kontrol Grubu):

Sıçanların sırtında pedikülü sefalik bölgede olan 2,5*8cm'lik random patternli deri flepleri hazırlandıktan yedi gün sonra makroskopik olarak incelendi. Bütün fleplerde nekroz alanları milimetrik kağıtlarla ölçülüp kaydedildi. Bu ölçüm sırasında tam kalınlıktaki nekroz alanları nekrotik flep alanlarına dahil edildi. Epidermoliz alanları ise daha sonradan

epitelizasyon ile iyileştiğinden dolayı yaşayan flep alanına dahil edildi. Fleplerin distalinde geniş nekrotik alan tespit edildi (resim 17,18).



Resim 17: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin postoperatif yedinci günde görünümü (Kontrol grubu).



Resim 18: Kontrol grubunda deri flebinin nekroz ve yaşayabilen alanının şeffaf film tabaka üzerinde görünümü. Siyah alan nekrozu gösterirken, açık mavi alan yaşayabilen flep alanını göstermektedir.

II. Grup (Danzol Grubu):

Sıçanların sırt bölgesinden hazırlanan sefalik pediküllü random paternli deri fleplerinin postoperatif yedinci günde makroskopik olarak değerlendirilmesi sonrası danzol grubunda distal flep nekrozunun kontrol grubuna göre daha az olduğu görüldü (31, 32).



Resim 19: Sefalik pediküllü random paternli deri flebinin postoperatif yedinci günde görünümü (Danazol grubu).



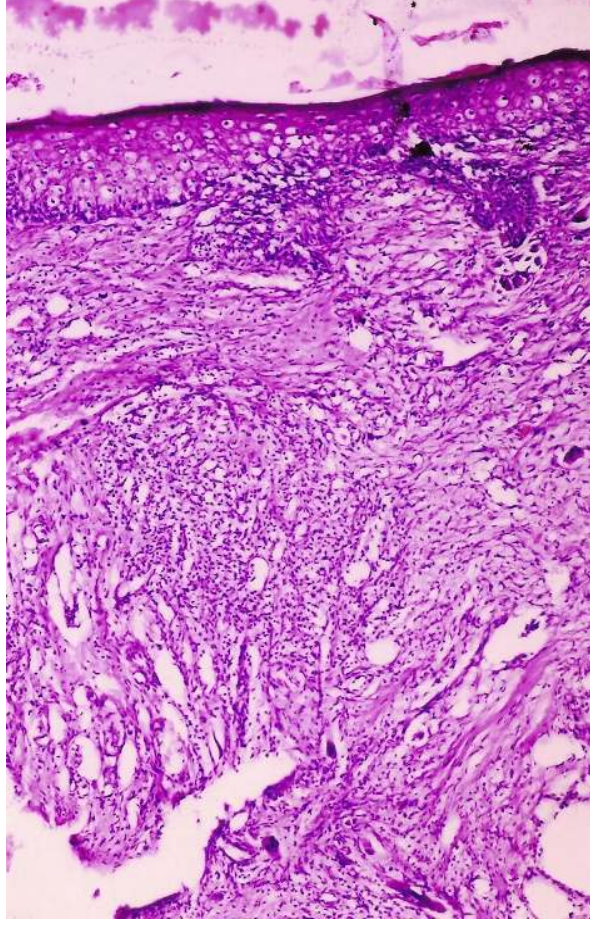
Resim 20: Danazol grubunda deri flebinin nekroz ve yaşayabilen alanının şeffaf film tabaka üzerinde görünümü. Siyah alan nekrozu gösterirken, açık mavi alan yaşayabilen flep alanını göstermektedir.

2. Histopatolojik Bulgular:

Histopatolojik olarak; cerrahi materyal bir gün süre ile %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Takip eden günde mikroskopik inceleme için rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 4 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

I. Grup (Kontrol Grubu):

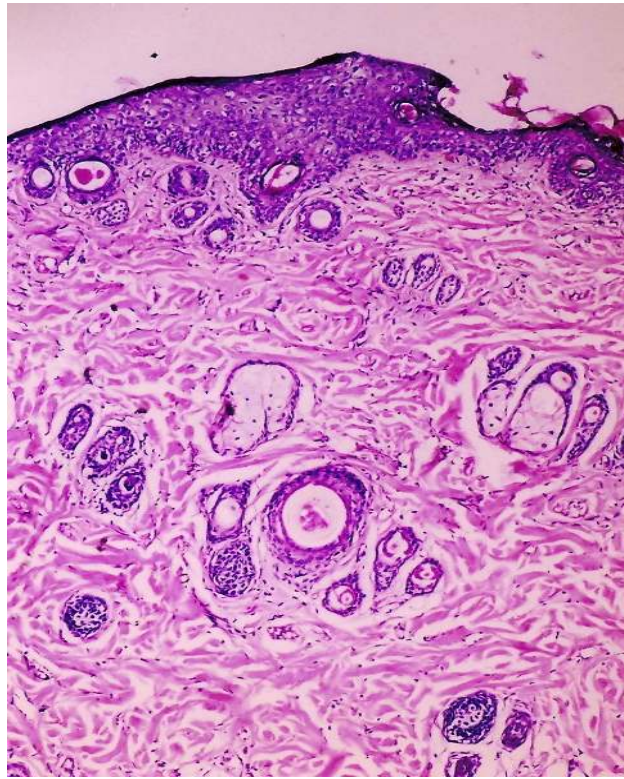
Mikroskopik incelemede; histopatolojik kesitlerde, çok katlı yassı epitelle örtülü dokuda, epidermiste yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, dermiste ödem ve ter bezleri ile kıl foliküllerinin yerini iltihabi hücre infiltrasyonunun aldığı izlendi (resim 21).



Resim 21: Kontrol grubu 7. günde epidermis ve dermiste iltihabi hücre infiltrasyonu ve deri eklerinin yokluğu (H&E, X100).

II. Grup (Danazol Grubu):

Mikroskopik incelemede; histopatolojik kesitlerde, çok katlı yassı epitelle örtülü dokuda, epidermiste minimal iltihabi hücre infiltrasyonu, dermiste deri ekleri ve damarlar etrafında çok az sayıda iltihabi hücre infiltrasyonu ve minimal ödem izlendi (resim 22).



Resim 22: Danazol grubu 7. günde epidermin normal görünümü ve deri ekleri (H&E, X100).

3. İstatistiksel Bulgular:

Operasyondan sonra 7. günde gruplarda canlı flep alan yüzdelерinin karşılaştırılmasında student's t testi kullanıldı (10).

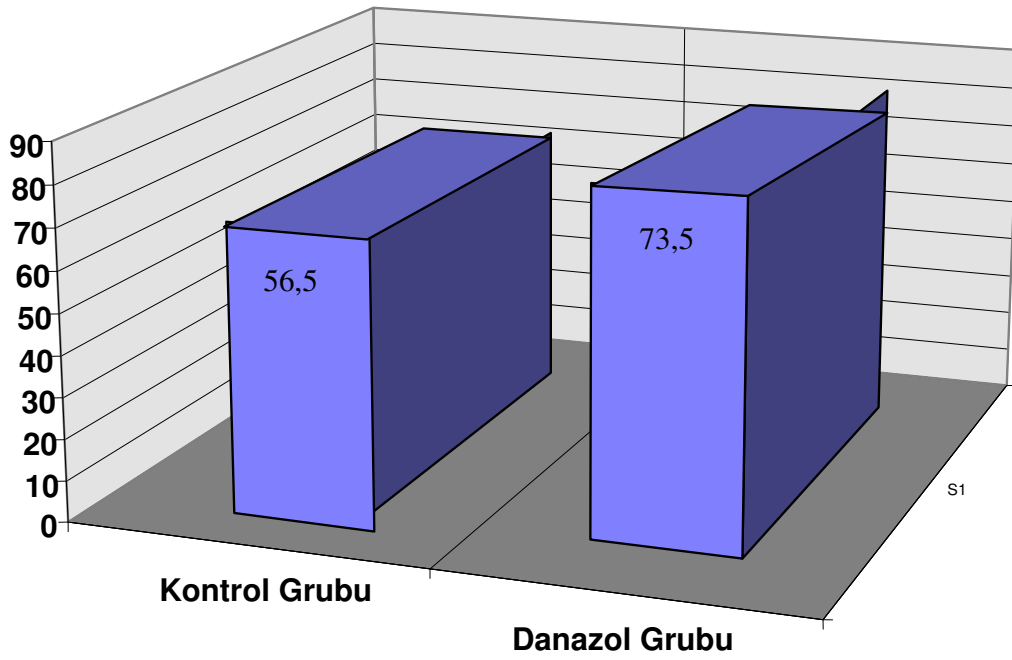
Tablo 2: Deney ve kontrol gruplarında canlı flep alanları (cm2) ve yüzdeleri

Denek no	Kontrol grubu	%*	Danazol grubu	%*	p
1	11,2	56,0	14,7	73,5	P<0,05
2	10,8	54,0	14,4	72,0	P<0,05
3	10,5	52,5	15,1	75,5	P<0,05
4	10,7	53,5	15,4	77,0	P<0,05
5	11,5	57,5	14,9	74,5	P<0,05
6	11,2	56,0	14,6	73,0	P<0,05
7	11,5	57,5	14,0	70,0	P<0,05
8	12,4	62,0	14,2	71,0	P<0,05
9	11,0	55,0	14,9	74,5	P<0,05
10	12,2	61,0	14,8	74,0	P<0,05
ORTALAMA	11,3	56,5	14,7	73,5	P<0,05

* yaşayan alan % değeri: (yaşayan alan / flebin toplam alanı) x 100 formülü ile hesaplanmıştır (10).

Tablo 3: Kontrol ve Danazol grubundaki deneklerin operasyon sonrası 7. gündeki nekroz ortalamaları (x), standart sapma (SD) değerlerinin karşılaştırılması.

Kontrol grubu	Danazol grubu
n:10	n:10
x: 56,500	x: 73,500
SD: 2,941	SD: 1,987



Resim 23:

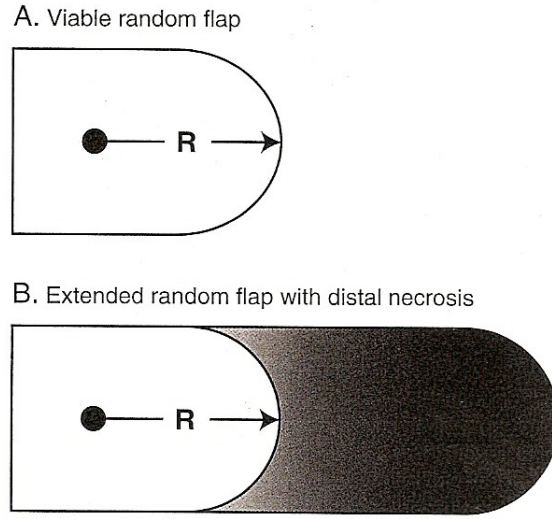
Deney ve kontrol gruplarında canlı flep yüzdeleri ($p < 0,05$)

Tartışma

Vücudun dış örtü tabakası olan cildin büyük defektlerinin kapatılması, rekonstrüktif cerrahinin önemli sorunlarından biridir. Bilindiği gibi cilt defektlerinin kapatılmasında en uygun fonksiyonel ve estetik yaklaşım fleplerin kullanılmasıdır. Büyük defektlerin kapatılmasında kullanılan fleplerin boyutlarıda sınırlıdır. Planlanan flebin boyu uzadıkça flep yaşayabilirliğinde azalma olmakta bu durum kendisini özellikle distalde nekroz ve doku kaybı olarak göstermektedir (5, 6, 7, 8) (resim 24).

Deri flep kaybının altında yatan vasküler kollapsı açıklamak için iskemi, inflamasyon ve sempatektomi kombinasyonları ileri sürülmüştür. Ayrıca yeterli besin sirkülasyonu sağlanamazsa flep hasarının geri dönüşümsüz hale geldiği ifade edilmiştir (5).

Flep nekrozu olduğu zaman sekonder iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla zaman alan ve tekrarlayan pansumanlar ve hatta ikinci bir operasyon gerekebilmektedir. Bu durum hastanede yatış süresini, morbiditeyi ve maliyeti artırmaktadır (9). Bu sorunları giderebilmek için kan akımını artıran sempatolitik ajanlar ve antikoagülanlar, kanın reolitik özelliğini değiştiren ajanlar kullanılmış ayrıca iskemik hücrelerde hücre zarı stabilizasyonu sağlanmaya çalışılmıştır (10).



Resim 24: Uzatılmış random patternli flep ve distalinde nekroz. Vedder N. B. M.D. Flap Physiology. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 483-506, 2006

Cerrahi girişimler dokular için bir travma ve iskemi nedenidir. Cerrahi travma ve iskemi akut olarak kaldırılan flepte inflamatuvar cevabın oluşmasına neden olur. Flep elevasyonu sırasında oluşan inflamasyon sonuçta ortaya çıkan ödem formasyonu nedeni ile yıkıcı bir etkiye sahip olabilir. Bu durumda iskemik fleplerin yaşayabilirliğini azaltmaktadır (10).

Lökositlerin yaralanma sahasına toplanması inflamasyonun kritik bir dönemidir. Bu olayın gelişiminde ilk aşama marjinyasyon, yuvarlanma ve adezyondur (39, 40). Bu kritik yapışmada rol oynayan spesifik proteinler vardır. Genel olarak adezyon molekülleri olarak adlandırılan bu yapıların ilki integrin-Ig benzeri ligandlar ve ikincisi selektin ile onların karbonhidrat yapılarıdır. Nötrofillerin yaralanma sahasına gelmesini ve göç sahasında damar endoteline sıkı bir şekilde yapışmasını sağlayan adezyon molekülleri inflamasyonun devamında önemlidir. Nötrofillerin sıkı adezyonundan sorumlu integrin heterodimerinin bu hücrelerde bulunan ve integrin süperfamilyasına ait olan CD11beta/CD18 ile damar endotelinde bulunan ve Ig süperfamilyasının bir üyesi olan ICAM-1 olduğu bilinmektedir (6). İnflamasyon sırasında lökosit-endotel hücresi adezyonun oluşmasında sitokinler önemli rol oynarlar (6, 39, 40). Sitokinler endotele bağımlı adezyonu ve hem nötrofil hem de endotel

bağımlı adezyonu sağlarlar. Selektin reseptörleri ile onların karbonhidrat yapıları nötrofil endotel yapışmasında diğer önemli adezyon molekülleridirler (6, 39). Yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalar selektin aracılı adezyonun; inflamasyon sahasında endotel boyunca nötrofillerin yuvarlanmasında önemli bir rol oynadığını iddia etmektedir. E-selektin endotel hücrelerinde, P-selektin hem endotel hücrelerinde hem de plateletlerde bulunurken, L-selektin lökositlerde üretilir. Bağlanma nötrofil (E-selektin ve P-selektin) veya endotel hücresi (L-selektin) lektin maddesi ve spesifik karbonhidrat yapısı arasında oluşur (6).

Normal bir durumda dolaşımdaki nötrofiller ile damar endoteli arasında adezyon etkileşimi olmaz veya minimal düzeydedir. İnflamatuar bir uyarıdan sonra inflamasyon sahasında nötrofillerin yuvarlanmasına aracılık eden selektinin hızlı bir şekilde indüksiyonu olur. Erken inflamatuvar safhada salınan trombin, histamin oksidan maddeler P-selektinin yüzeyde hızlı bir şekilde artmasını başlatarak nötrofillerin yuvarlanmasını indükleyebilirler (9). Daha sonra üretilen IL-1 ve TNF-alfa gibi sitokinler ise L-selektin ve E-selektini indükleyebilir. IL-8 gibi kemokinler, C5a gibi kemotaktik peptidler ve PAF gibi lipid mediatörleri integrin/ICAM-1 aracılı nötrofillerin damar endoteline adezyonunu başlatmada önemli rol oynarlar (6, 59).

Doğal antikoagülan olan protein s'in kalıtsal eksikliğinde danazol kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda bu ilacın p-selektini azalttığı tespit edilmiştir (17). İn vivo uyarılmayan endotelin yüzeyinde P-selektin minimal olarak bulunur. P-selektin aracılı adezyon, uyarımı takiben inflamasyon sahasında nötrofillerin ilk yavaşlaması için ideal bir mekanizma sağlar ve integrin aracılı adezyon ile sıkı yapışma olur. Takiben diapedes veya bazı durumlarda direkt endotel hasarına neden olur (6). Dolayısıyla danazol p-selektini azaltarak inflamasyonu daha intravasküler alanda nötrofillerin damar endoteline yapışması aşamasında bloke ederek azaltabilir.

Endometriozis üzerine yapılan çalışmalarda bu hastalıkta sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin arttığı ve inflamasyonun yoğun olarak görüldüğü tespit edilmiştir (13, 50, 52, 60, 61). Bu hastalığın patogenezinde sitokinlerin rolü üzerine odaklanılmıştır (13, 60, 61, 62, 63, 64, 65). Yapılan çalışmalarda endometriozis tedavisinde kullanılan danazolün doza bağımlı olarak sitokinleri azalttığı tespit edilmiştir (13, 52, 61, 66). Sitokinler, inflamasyona cevap olarak başlıca nötrofil, makrofaj ve endotel hücrelerinden sentez edilen proteinler olup, inflamasyonun düzenlenmesinde ve devamında önemli role sahip mediyatörlerdir (39, 40, 41,

42). Bu etkilerini özellikle endotelial adezyon moleküllerinin yüzey düzenlenmesini ve endotelin yüzey trombojenisitesini artırarak sağlarlar (39). Ayrıca proinflatuar sitokinlerden olan TNF-alfa ise hem nötrofil hem de endotel bağımlı adezyonu sağlar (39). Önemli sitokinlerden olan TNF-alfa ve IL-1'in adezyon moleküllerine etkileri haricinde nötrofil sayısını, prostoglandin sentezini, platelet aktive edici faktörü artırarak inflamasyonun devamını sağlar (39, 40, 42). Çalışmalar doku hasarı ile dokuda nötrofil birikimi arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir (6, 39, 40). Deneysel iskemi reperfüzyon modellerinde dolaşımdaki nötrofillerin yok edilmesiyle doku hasarının azaltıldığı ispat edilmiştir. Hızlı intravasküler nötrofil birikimi progresif olarak perfüzyon azalmasına neden olmaktadır (6). Sitokinler intravasküler alanda adezyon moleküllerini artırarak nötrofillerin damar içinde hareketinde yavaşlama ve damar endoteline yapışmasına neden olmakta, ayrıca nötrofil sayısını da artırmaktadır. Böylece nötrofillerin damar lümeni içerisinde birikerek agreste olması nedeniyle mikrovasküler oklüzyon oluşmakta, iskemi artarak devam etmekte, hücre ve dokuda hasar artmaktadır. Ayrıca nötrofiller direkt olarak damar endotelinde hasar oluşturarak vasküler bütünlüğü bozabilir. Bu durum ödem, kanama ve trombozla sonuçlanabilir (6, 39).

PAF gibi lipid mediatörleri integrin/ICAM-1 aracılı nötrofillerin damar endoteline adezyonunu başlatmada önemli rol oynarlar. Kas-deri flebi iskemi-reperfüzyon modelinde PAF inhibisyonunun nötrofil birikimini azalttığı ve hem deri hem de kas canlılığını artırdığı gösterilmiştir. PAF salınımının artmasını sağlayan sitokinlerin danazol tarafından doza bağımlı olarak azaltıldığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (6). Danazol bu etkisi sayesinde flep yaşayabilirliğini artırabilir.

Sitokinler prostoglandin sentezini artırmaktadır (39, 40, 41). Özellikle TNF-alfa; fosfolipaz ve protein kinaz aktivasyonu sonucu araşidonik asit, inositol fosfat, triaçil gliserol, fosfotidik asit ve türevlerini oluşturur ve hücre ölümüne neden olur (42). Araşidonik asit ürünleri olan prostoglandin ve tromboksan-A2 inflamatuvar uyarı sonucunda dokularda vazodilatasyon ve ödeme yol açmakta, böylece hücre ve doku ölümüne neden olmaktadır (39, 40). Araşidonik asit ürünlerinin bu olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak ve iskemik dokuların yaşayabilirliğini artırmak amacıyla steroid ve nonsteroid antiinflatuar ilaçların kullanıldığı bir çok çalışma yapılmıştır (10, 67, 68, 69). Nonsteroid antiinflatuar ajanların kullanımıyla tromboksan-A2 nin inhibe olduğu, plateletlerin agregasyonunun

önlendiği ve distal flep nekrozunda azalma sağlandığı iddia edilmiştir (10, 68). Bilinen en iyi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan olan ve prostoglandinler ve tromboksan-A2'yi inhibe eden aspirinin deri flebi yaşayabilirliğine etkisinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (6, 68). Bu çalışmalarda aspirinin vazodilatör ve antiinflamatuvar etkilerinin kombinasyon göstermesi ve antiagregan etkisinden dolayı flep canlılığının düzeltilmesinde yararlı etkilerinin olacağı belirtilmiştir (68). Steroid yapıda antiinflamatuvar ajanlar olan kortikosteroidlerin deneysel hayvan modellerinde flep canlılığı üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (5, 6, 69). Kortikosteroidlerin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte hücre membranını stabilize ederek ve hücre içinden potasyum kaybını engelleyerek hücre ödemi minimalle indirirler (6, 7, 69). Bu ajanlardan olan deksametazon postoperatif doku ödemi ve nötrofil birikimini azaltması dışında serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasını da azaltması sayesinde flep yaşayabilirliğini artırabilir (5, 6, 69). Steroid yapıda olan ve antiinflamatuvar etkinliğe sahip danazolün prostoglandin sentezi ve tromboksan-A2'ye etkinliği araştırılmamıştır. Ancak danazolün inflamasyonda düzenleyici role sahip olan sitokinlere etkinliği bilinmektedir (13, 52, 61, 66). Danazol prostoglandinlerin ve tromboksan-A2'nin sentezini artıran sitokinleri baskılıyarak, bu araziidonik asit ürünlerini, dolayısıyla distal flep nekrozunu azaltabilir.

Deri flebinde en önemli nokta vasküler kaynağın parsiyel bloke edilmesidir (5, 6). Bu blokaj cildin perfüzyon basıncını azaltır. Random fleplerde, flebin tabanından olan uzaklığa bağlı olarak perfüzyon basıncı değişir. Random bir flebin bir alanında perfüzyon azaldığı zaman bu durumu kompanze edebilmek için yakınındaki vasküler ağdan subdermal pleksus aracılığı ile düşük basınçlı kan akımı sağlanabilir. Perfüzyon basıncı subdermal pleksustaki arteriollerin kritik kapanma basıncının altına inerse nutrusyonel kan akımı durur ve flep nekrozu oluşur (5, 6).

Trombüs oluşma mekanizmaları incelendiğinde en önemli nedenin endotel zedelenmesi olduğu görülmektedir. Bu durum yalnız başına bile trombüs oluşturan tek nedendir (70). Random paternli deri flebinde vasküler kaynağın parsiyel olarak bloke edilmesi sırasında meydana gelen endotel hasarı trombus oluşumuna neden olur (5, 6, 70). Random paternli deri flebinde distalde perfüzyon basıncı azalır dolayısıyla flepte staz gelişir. Kan damarlarında meydana gelen staz tromboz gelişiminin diğer önemli nedenidir (70). Staz kan damarlarında trombositlerin endotelle temas etmesine yol açarak, pıhtılaşma faktörlerinin

inhibitörlerinin bölgeye ulaşmasını engelleyerek, yavaşlamış kan akımı içindeki trombositlere bağlı fibrin gelişimine yol açarak, endotel hücresinin hipoksisini artırmak suretiyle trombosit ve fibrin birikimini artırarak, doku plazminojen aktivatörlerinin serbestleşmesini azaltarak trombojenik aktiviteyi artırır. Deri flebi oluşturulurken meydana gelen bu trombojenik aktivite sonucu flebin beslenmesi daha çok bozulur ve distalde nekroz gelişimi artar. Bu nedenle flep nekrozunu azaltabilmek için çeşitli antikoagülan ajanlar kullanılmıştır (71, 72, 73, 74).

Protein C ve protein S, pıhtılaşma sisteminde rol oynayan faktör 5a ve faktör 8a'yı inaktive etme yeteneğine sahip, vitamin K'ya bağımlı iki proteindir. Antikoagülan özelliktedirler (70). Ruiz-Arguelles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada danazol kullanımıyla serbest protein s miktarında artış tespit edilmiştir (75). A. K. Al-momen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada danazolün hem protein-c hem de protein-s'i azalttığı belirtilmiştir (76). Herediter tip-1 protein S eksikliğinde danazol kullanımıyla ilgili yapılan bir çalışmada bu ilacın kullanımıyla protein s aktivitesinde artış tespit edilmiştir. Aynı çalışmada danazolün plazminojeni, doku plazminojen aktivatörlerini artırdığı ve plazminojen aktivatör inhibitör 1'i azalttığı tespit edilmiştir (48). Güçlü antikoagülan aktiviteye sahip olan plazminojen aktivatörleri 2 tiptir. Birincisi plazmada bulunan ve ürokinaz benzeri aktivatörlerdir ve plazminojeni direkt olarak aktive ederler. İkincisi doku plazminojen aktivatörleridir. Bunlar başlıca endotel hücreleri tarafından sentez edilirler ve fibrine yapıştığı zaman aktive olurlar. Fibrine olan ilgisi nedeniyle doku plazminojen aktivatörleri daha güçlü antikoagülan özelliğe sahiptir. Plazminojen ayrıca bir bakteri ürünü olan streptokinaz tarafından da aktive edilir (70). Flep yaşayabilirliğini artırmak amacıyla çeşitli plazminojen aktivatörleri kullanılmıştır. Güçlü antikoagülan olan bu ajanların fleplerde distal ve global nekrozu azaltabildiği belirtilmiştir (71, 72, 73, 74).

Danazolün antikoagülan etkisi protein c, protein s ve plazminojen aktivasyonu dışında, plateletlerin uyarılmasını engelleyen p-selektini inhibe ederek de olur (17). Danazolün p-selektini inhibe etmesi plateletlerde azalmanın haricinde sayısız süre gelen trombojenik olayların da baskılanmasına neden olur. Palbrica ve arkadaşları tarafından yapılan ve Furie tarafından devam ettirilen çalışmalarda monositlerin P-selektin aracılı stimülasyonla doku faktörü üretiminin büyüyen trombozdaki lökositlerin fibrin üretimine neden olur. Danazol kullanımıyla trombin oluşumundaki azalma platelet ve endotelial

hücrelerin aktive olabilme kabiliyetini azaltmakta, von-willebrand faktör salınımını azaltmakta, platelet ve lökositlerin p-selektin aracılı etkileşimini azaltmakta dolayısıyla fibrin birikimi için potansiyeli en aza indirmektedir (17).

Danazolün dokulara olan etkisini çok değişik mekanizmalarla gösterdiği görülmüştür (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Bu çalışmada görülen flebin distalinde nekroz gelişimini azaltarak, yaşayabilirliğini artırması bu karmaşık etki mekanizmalarıyla oluşmuş olabilir. İnflamasyonda rol alan hücrelerin ve kimyasal maddelerinin trafiğini düzenleyen sitokinleri baskılayarak, nötrofil-endotel hücresi adezyon moleküllerini direkt ve indirekt yola etkileyerek inflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir (13, 39, 52, 61, 66). Ancak sitokinler tarafından aktive edildiği düşünülen nötrofil ve endotel kaynaklı adezyon moleküllerinin danazol kullanımıyla değişip değişmediği şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ya tartışmalı sonuçlar vermiş ya da hiç çalışılmamıştır (14, 17). Bu ilacın inflamasyonu baskılaması ise bir çok çalışmada gösterilmiştir (13, 52, 61, 66). Danazol inflamasyonu baskılayarak nötrofillerin direkt veya indirekt olarak doku hasarı oluşturmalarını engelleyebilir, doku ödemi azaltabilir dolayısıyla flep yaşamına katkı sağlayabilir. Deri flebinin distalinde nekroz gelişimini azaltarak, yaşayabilen doku alanında artış sağlaması antiinflamatuvar etkisi yanında antikoagülan etkisinin katkısıyla da oluşmuş olabilir.

Sonuç olarak cilt defektlerinin kapatılmasında en sık kullanılan cerrahi yöntem olan random paternli deri fleplerinin yaşayabilirliğinin artırılması amacıyla bu güne kadar bir çok çalışma yapılmış ancak bu konuda yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır. Danazol'un random paternli deri flebinin yaşayabilirliği üzerine etkisi araştırılmamıştır. Mide-bağırsak sisteminden iyi absorbe edilen danazolün kullanım kolaylığı avantajıdır (12). Ancak bir çok organda farklı fizyolojik mekanizmalarla değişik etkilere yol açması yan etkileri artırmaktadır (11, 12, 18). Bu durum dezavantajdır. Ancak antiinflamatuvar etkinliği ile antikoagülan etkinliğinin doza bağımlı olarak değişmesi ilacın avantajı olabilir. Dolayısıyla flep yaşayabilirliğine katkı sağladığı ve olumsuz etkilerinin daha az görüldüğü doz aralığının bulunması için çalışmaların sürmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yavuz M. Flepler. Acarturk S. (Eds.) Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Ders Notları. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:21. 17-22, 2002
2. Smith J. D., Pribaz J. J. Flaps. Achauer B. M. M.D. FACS, Eriksson E. M.D. FACS (Eds.). Plastic Surgery Indications, Operations and Outcomes. Th. By Mosby, 261-290, 2000
3. Morain W. D. M.D. Historical Perspectives. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 27-34, 2006
4. Lamberty B. G. H., Healy C. Flaps: Physiology, principles of design, and pitfalls. Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Little, Brown and Company, 1th edition. 56-70, 1994.
5. Kayser M. R. M.D. Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery. Vol 9, number 2, 1999
6. Vedder N. B. M.D. Flap Physiology. Mathes S. J. M.D. (Eds.), Plastic Surgery. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 483-506, 2006
7. Erdem I. Kranial pediküllü dorsal rat flebinde mikronize flavonoid fraksiyonunun distal flep nekrozuna etkisi. T. C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi A.B.D. Uzmanlık tezi. Diyarbakır-1998
8. Payette J. R. B.S., Kohlenberg E., Leonardi L. Ph.D., Pabbies A. M.D., Kerr P. M.D., Liu K. Ph.D., and Sowa M. G. Ph.D. Assessment of skin flaps using optically based methods for measuring blood flow and oxygenation. Plast. Reconst. Surg. 115; 539-546, 2005
9. Meirer R., Kamelger F. S., Huemer G. M., Wanner S., Piza-Katzer H. Extracorporal shock wave may enhance skin flap survival in an animal model. The British Association of Plastic Surgeons. 58; 53-57, 2005
10. Askar I., Sabuncuoglu B. T., Sevin K., Saray A. Etofenamat'ın random paternli sıçan dorsal deri flebi yaşayabilirliği üzerine etkisi: deneysel çalışma. Journal of Inonu University Faculty. Vol 7, No 4, 2000
11. Madanes A. E., M.D.; and Farber M., M.D.; Danazol. Annals of Internal Medicine. 96: 625-630, 1982
12. Kayaalp S. O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 3. Baskı, Cilt 3, 2363-2386, 1986

- 13.** Fan Q. U., M. D.; Zhou J., M. D.; and Baozhang M. A. The effect of chinese herbs on the cytokines of rats with endometriosis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Volume 11, number 4; 627-630, 2005
- 14.** Matalliotakis I. M., Goumenou A. G., Koumantakis G. E., Neonaki M. A., Komantakis E. E., Dionyssopoulou E., Athanassakis I., Vassiliadis S. Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines. *International Immunopharmacology* 3; 81-89, 2003
- 15.** Morley K. D., Parke A., Hughes G. R. V. Systemic lupus erythematosus: two patients treated with danazol. *British Medical Journal*. Vol 284; 1431-1432, 1982
- 16.** Pappalardo E., Zingale L. C., Cicardi M. Increased expression of c1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with danazol. *Immunology Letters* 86; 271-276, 2003
- 17.** Ledford M. R., Horton A., Wang G., Brito M. and Delgado L. Efficacy of danazol in a patient with congenital protein s deficiency: Paradoxical evidence for decreased platelet activation with increased thrombin generation. *Thrombosis Research*. 87(5); 473-482, 1997
- 18.** Hosea S. W., Santaella M. L., Brown E. J., Berger M., Katusha K., and Frank M. A. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Annals of Internal Medicine*. 93; 809-812, 1980
- 19.** Mathes S. J. M.D., Hansen S. L. M.D. Flaps Classification and Applications. Mathes S. J. M.D. (Eds.), *Plastic Surgery*. 2th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 365-481, 2006
- 20.** Place M. J., Herber S. C., and Hardesty R. A. Basic techniques and principles in plastic surgery. In Aston S. J., Beasley R. W., Thorne C. H. M. (Eds.), *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 5th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 13-25, 1997
- 21.** Senturk S. Flep fizyolojisi. Savacı N. (Eds.). S. Ü. Meram Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi 2002-2003 Seminer Çalışmaları. 1-16, Konya-2003
- 22.** Hoopes J. E. Pedicle flaps-An overview. In: Krizek t. J., Hoopes J. E. (Eds.), *Symposium on Basic Science in Plastic Surgery*. St Louis, Mosby, vol 15, 28; 241-259, 1976
- 23.** May J. W. The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg* 61; 256, 1978
- 24.** Alper M. Flepler. Çağdaş A. (Eds.). *Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi*. Ege Üniversitesi Basımevi-İzmir, 47-62, 2003

- 25.** Dhar S. C., Taylor G. I. The delay phenomenon: the story unfolds. *Plast Reconstr Surg.* 104; 2079-2091, 1999
- 26.** Taylor G. I., Corlett R. J., Caddy C. M. Zelt R. G. An anatomic review of the delay phenomenon. II. Clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 89; 408-416, 1992, discussion 417-418
- 27.** Sasaki A., Fukuda O., Soeda S. Attempts to increase the surviving length in skin flaps by a moist environment. *Plast Reconstr Surg.* 64; 526-531, 1979
- 28.** Mounsey R. A., Pang C. Y., Forrest C. Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 107(4); 549, 1992
- 29.** Zahir K. S., Syed S. A., Zink J. R., et al. Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flaps in a rat model. *Plast Reconstr Surg.* 102; 140-150, discussion 151-152, 1998
- 30.** Kerrigan C. L., Daniel R. K. Monitoring acute skin-flap failure. *Plast Reconstr Surg.* 71; 519-524, 1983
- 31.** . Kerrigan C. L., Daniel R. K. Skin flap research: a candid view. *Plast Reconstr Surg.* 13; 383-387, 1984
- 32.** Kerrigan C. L. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg.* 72; 766-777, 1983
- 33.** Khiabani K. T., Kerrigan C. L. Differing flow patterns between ischemically challenged flap skin and flap skeletal muscle: implications for salvage regimens. *Plast Reconstr Surg.* 109; 220-227, 2002
- 34.** Kerrigan C. L., Wizman P., Hjortdal V. E., Sampalis J. Global flap ischemia: a comparison of arterial versus venous etiology. *Plast Reconstr Surg.* 93; 1485-1495, discussion 1496-1497, 1994
- 35.** Romson J. L., Hook B. G., Kunkel S. L., et al. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation.* 67; 1016-1023, 1983
- 36.** Kloner R. A., Ganote C. E., Jennings R. B. The no-reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 54; 1496-1508, 1974
- 37.** Vedder N. B., Winn R. K., Rice C. L., et al. Inhibition of leukocyte adherence by anti-CD18 monoclonal antibody attenuates reperfusion injury in the rabbit ear. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87; 2643-2646, 1990

38. Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P. C. Adrenergic antagonists. Mycek M. J., Champe P. C. (Eds.) Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 7; 71-80, 2000
39. Özen E., Kargı A. Akut ve kronik inflamasyon. Kumar V. M.D., Cotran R. S. M.D., Robbins S. L. M.D. (Eds.), Çevikbaş U. (Çeviri Eds.). Temel Patoloji (Basic Pathology 5th edition), W. B. Saunders Company, 25-46, 1992
40. Clarkson T. B., Herndon C. N., Holleman I. L. The inflammatory process. Morehead R. P. (Eds.) Human Pathology An Introduction to Medicine. Mc Graw-Hill Book Company. 97-127, 1965
41. Özmen N., Cebeci B. S., Kardeşoğlu E. Kalp yetersizliğinde inflamatuvar göstergeler. Anadolu Kardiyol. Derg. 6; 51-4, 2006
42. Abbas A. K., Lichtman A. H. Cellular and Molecular Immunology. 5th. Ed. Saunders, 243-275, 2003
43. Dr Gonca (Vardar) Tuncel. Yenidoğanda fototerapinin IL-6 ve IL-8 düzeyine etkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul-2005
44. Dr Hayrettin Çürüksulu. Diyabetik ayak komplikasyonu bulunan ve bulunmayan DM'li hastalarda serum prokalsitonin, interlekin-6 ve hs-CRP düzeyleri. Uzmanlık Tezi. İstanbul-2005
45. Demir M., Tonbul h. Z. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MİA sendromu). Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi. 14(4); 160-165, 2005
46. Nisancı M. Yanık Fizyopatolojisi. Selmanpakoglu N. (Eds.). Yanıklar ve Tedavileri. GATA Basımevi/Ankara. 23-60, 1998
47. Creange J. E., Potts G. O., and Schane H. P. Increased accumulation of estrogen receptors in pituitary nuclei of danazol treated rats. Biology of Reproduction. 21; 27-32, 1979
48. White I. N. H. Metabolic activation of acetylenic substituents to derivatives in the rat causing the loss of hepatic cytochrome p-450 and haem. Biochem. J. 174, 853-861, 1978
49. Alsan S. Modern Teşhis, İlaç ve Tedavi. Beta basım yayım Dağıtım A.Ş-İstanbul. Cilt 1, 582-608, 1985

- 50 .** Kyama C. M., Debrock S., Mwenda J. M. and D’Hooghe T. M. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 1: 123, 2003
- 51.** Wong K. H. H., M.D.; Simon J. A., M.D.; In vitro effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on natural killer cell cytotoxicity in women with and without endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190; 44-9, 2004
- 52.** Mori H., Nakagawa M., Itoh N., Wada K., Tamaya T. Danazol suppressed the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor by human monocytes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 24(2); 45-50, 1990
- 53.** Nilsen A., Matre R. Acquired angioedema and hypocomplementemia in a patient with myelofibrosis. Effect of danazol treatment. *Acta Med. Scand.* 207; 123-125, 1980
- 54.** Hosea S. W., Frank M. M. Danazol in the treatment of hereditary angioedema. *Drugs.* 19; 370-372, 1980
- 55.** Bobek V., Sramek D., Rokyta R., Tvrdek M. Local pharmacological preconditioning increases the survival of experimental skin flaps in rats. *Life Sciences.* 77; 2663-2668, 2005
- 56.** Sarifakioglu N., Gokrem S., Ates L., Akbuga U. B., Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *The British Association of Plastic Surgeons.* 57; 769-772, 2004
- 57.** Gurlek A., Aydogan H., Parlakpınar H., Bay-Karabulut A., Celik M., Sezgin N., and Acet A. Protective effect of melatonin on random pattern skin flap necrosis in pinealectomized rat. *J. Pineal Res.* 36; 58-63, 2004
- 58.** Avcı G. Kas flepleri için yeni yöntem: Nöral pediküllü kas flebi. T. C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği. Tez çalışması. İstanbul-2004
- 59.** Monaco J. L. M.S., M.D., Lawrence T. M.P.H., M.D., FACS, Acute wound healing. An overview. Phillips L. G. M.D., FACS (Gest Eds.), *Clinics In Plastic Surgery*. W.B. Saunders Company, Vol 30, Num 1, 57-65, 2003
- 60.** Harada T, Iwabe T, Tarakawa N: Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril.* 76:1-10, 2001

- 61.** Akoum A, Lemay A, Paradis I, Rheault N, Maheux R: Secretion of interleukin-6 by human endometriotic cells and regulation by proinflammatory cytokines and sex steroids. *Hum Reprod* 11:2269-2275, 1996
- 62.** Markowska J., Kowalska M., Gogacz M., Lubin J., Markowski M., Kaminska J. Cytokines and endometriosis. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 31; 269-270, 2004
- 63.** Wu M. Y., Ho H. N. The role of cytokines in endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 49; 285-296, 2003
- 64.** Iwabe T., Harada T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol. Obstet. Invest.* 53; 19-25, 2002
- 65.** Bergqvist A., Bruse C., Carlberg M., Carlstrom K. Interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium. *Fertil Steril* 75; 489-495, 2001
- 66.** Matalliotakis I, Neonaki M, Zolindaki A, Hassan E, Georgoulas V, Koumantakis E. Changes in immunologic variables (TNF-a, sCD8 and sCD4) during danazol treatment in patients with endometriosis. *Int J Fert Women's Med* ;42; 211– 4, 1997
- 67.** Nichter L. S., Sobieski M. W., Edgerton M. T. Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy. *Ann. Plast. Surg.* 16; 305-312, 1986
- 68.** Akan M., Cakır B., Mısırlıoğlu A., Yıldırım S., Taylan G., and Akoz T. Effects of clopidogrel and high dose aspirin on survival of skin flaps in rats. *Scand J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 39; 7-10, 2005
- 69.** Kargı E. M.D., Deren O. M.D., Babuccu O. M.D., Hosnuter M. M.D., and Erdogan B. M.D. Dual synergistic effect: the effect of dexamethasone plus carnitine on skin flap survival. *Annals of Plastic Surgery.* Vol 53, num 5 488-491, 2004
- 70.** Özbay G. Kan akımı bozuklukları ve şok. Kumar V. M.D., Cotran R. S. M.D., Robbins S. L. M.D. (Eds.), Çevikbaş U. (Çeviri Eds.). *Temel Patoloji (Basic Pathology 5th edition)*, W. B. Saunders Company, 61-82, 1992
- 71.** Tonks A. M. Streptokinase salvage of a rectus abdominis free flap. *Plast Reconstr Surg* 95(5); 933, 1995
- 72.** Senderoff D. M., Zhang W. X., Israeli D., et al. The additive beneficial effect of UW solution and urokinase on experimental microvascular free-flap survival. *J. Reconstr. Microsurg.* 9(3); 197, 1993

- 73.** Khouri R. K., Koudsi B., Kaiding f., et al. Prevention of thrombosis by topical application of tissue factor pathway inhibitor in a rabbit model of vascular trauma. *Ann. Plast Surg* 30(5); 398, 1993
- 74.** Arnljots B., Dougan P., Salemark L., Bergqvist D. Effects of streptokinase and urokinase on microarterial thrombosis and haemostasis. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.* 28(1); 9, 1994
- 75.** Ruiz-Argulles G. J., Ruiz-Argulles A., Perez-Romano B., and Alarcon-Segovia D. Protein S deficiency associated to anti-protein S antibodies in a patient with mixed connective-tissue disease and its reversal by danazol. *Acta Haematol* 89; 206-208, 1993
- 76.** Al- Momen A. K., Gader A. M. A., Shamena A. R., Daif A. K. and Ajarim D. Significant elevation of Protein C and Protein S levels in thrombotic disorders by low dose danazol . *Blood Coag Fibrinol.* 2; 495–499, 1991