



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

SIÇAN SIRT FLEBİ MODELİNDE SKARLI DOKUNUN
FLEP DOLAŞIMINA KATKISININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. CEYHUN UZUN

KOCAELİ-2020



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

SIÇAN SIRT FLEBİ MODELİNDE SKARLI DOKUNUN
FLEP DOLAŞIMINA KATKISININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. CEYHUN UZUN

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ CAN İLKER DEMİR

ANABİLİM DALI BAŞKANI
PROF. DR. MURAT ŞAHİN ALAGÖZ

**Bu tez, Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
2020/2085 proje numarası ile desteklenmiştir.**

KOCAELİ-2020

ÖZET

Sıçan Sırt Flebi Modelinde Skarlı Dokunun Flep Dolaşımına Katkısının Araştırılması

Giriş ve Amaç: İnsan vücudunda meydana gelen cilt defektlerinin kapatılmasında lokal cilt flepleri sık kullanılmaktadır. Lokal fleplerin kullanımındaki en önemli sorun flep distalinde meydana gelebilen ve öngörülemeyen nekrozdur. Cilt fleplerinin planlanmasında travmaya uğrayan dokuların kullanımından kaçınılmaktadır. Travma mikrovasküler yapıları ve ana damarları hasar gören dokunun flep olarak kaldırılması durumunda, flep distalinde dolaşım bozukluğu olabileceği, flepte nekroz ihtimalinin artacağı düşünülmektedir. Sıçan sırtında yapılan bu deneysel çalışmanın amacı, gövdesi tam kat travmaya uğramış veya beslendiği tabanı kesilmiş, pedikülü hasara uğramış dokuların flep olarak kullanımını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: : Çalışmada ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen toplam 48 adet Sprague-Dawley cinsi genç erişkin dişi sıçan 4 eşit gruba ayrıldı. Flep modeli olarak 3 x 9 cm boyutlarında kaudal tabanlı modifiye McFarlane sırt yarımada flebi seçildi. 1. Grup (K) kontrol grubu olarak belirlendi ve flepler kaldırılarak yerine sütüre edildi. 2. Grup (P) ilk operasyonda flep tabanında pedikülün olduğu alanda 3 cm tam kat insizyon yapıldı ve primer onarıldı sonrasında 45 gün beklenildi, tekrar operasyona alındı. İkinci operasyonda insizyon yapılan kaudal taban üzerinden flepler kaldırıldı ve tekrar yerine sütüre edildi. 3. Grup (T)'de sıçan sırtında 3 x 9 cm boyutlarında flep planlandı ve ilk seansta flep gövdesinde 18G pembe enjektör iğnesi ile 72 adet tam kat delik açılarak travma modeli oluşturuldu, sonrasında 45 gün takip edildi. İkinci seansta flepler kaldırıldı ve yerine sütüre edildi. 4. Grup (OP)'de ilk seansta planlanan flep uzun aksının ortasında, flebin uzun aksına dik olacak şekilde 3 cm'lik tam kat transvers bir kesi yapıldı ve sütüre edildi 45 gün beklenildi. İkinci seansta bu hat flebin tam ortası olacak şekilde flepler kaldırıldı ve yerine sütüre edildi. Bütün gruplarda flepler kaldırıldıktan sonra 7. gün değerlendirme aşamasına geçildi. Tüm fleplerde canlı alan oranları ölçüldü, her gruptan rastgele seçilen 4 denekte mikroanjiyografi yapıldı, vasküler ağ makroskopik olarak değerlendirildi. Her flepten histopatolojik değerlendirme için örnek

alındı; damar sayısı, nekroz, PMNL infiltrasyonu, ödem, fibrozis, inflamasyon, artmış fibroblast aktivitesi ve neovaskülerizasyon bakıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Flep canlılık oranları: 1. Grup (K) %66.78; 2. Grup (P) %68.05; 3. Grup (T) %68.50; 4. Grup (OP) %60.01 olarak ölçüldü (p:0,011). İstatistiksel karşılaştırmada 4. grup flep canlılık oranı diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktü, diğer üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Mikroanjiografiler karşılaştırıldığında en çok damarlanma artışı 3. grupta gözlemlendi; flep tabanında kapiller formasyonda artış en çok 2. grupta görüldü. Histopatolojik değerlendirmede damar sayısı en çok 4. grupta 38.00 ± 8.87 ve 3. grupta 36.67 ± 8.13 bulundu. İnflamasyon bulguları ve neoanjiogenez en çok 3. grupta bulundu. Histopatolojik bulguların istatistiksel analizinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Sonuç: Travmaya maruz kalmış alanlarda vasküleritenin arttığı ve bu alanların flep planlamasına dahil edilebileceği; eski skar üzerinden planlanan random paternli fleplerde yeterli süre beklenirse dolaşım bozukluğu olmadan fleplerin kaldırılabilceği sonucuna varılmıştır. Klinik kullanımı için yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: flep, skarlı pedikül, travmatik doku-gövde, rat modeli

ABSTRACT

Investigation of the Contribution of Scarred Tissue to Flap Viability on Rat Dorsal Skin Flap Model

Introduction: Local skin flaps are frequently used to close skin defects in the human body. The most important problem in using local flaps is the unpredictable necrosis in the distal part of the flap. In the planning of skin flaps, traumatized tissues are avoided. Circulation of traumatic tissue may be insufficient to be removed as a flap therefore it is thought that the possibility of necrosis in the flap will increase. Our study aims to investigate the use of tissue as a flap of a body that fully traumatized or if there is a previous scar in its pedicle.

Materials and Methods: Forty-eight female Sprague-Dawley rats that weigh between 250-350 grams were divided into four groups. Caudal based 9 x 3 cm in size rat dorsal skin flap was chosen as the flap model. The first group was selected as a control group (K). In the first group, the dorsal skin flap was elevated and then sutured to its original place. The other 3 groups underwent two-stage procedures. In the second group (P), scar tissue was created with a 3 cm skin incision at the pedicle site of the dorsal skin flap in the first stage. In the second stage, dorsal skin flap was raised as a scarred-pedicle flap on the 45th day and then flaps were sutured into their positions. In the third group (T), the flap was planned and all the flap body was traumatized with 18G pink needle in 72 places. In the second stage, flaps were elevated and sutured into their positions on the 45th day. In the fourth group (OP), scar tissue was created with a 3 cm skin incision in the middle of the planning flap in the first stage. In the second stage, the dorsal skin flap was elevated while the scarred line was in the middle of the flap and then flaps were sutured into their positions on the 45th day. Seven days later, all flaps survivals were evaluated, microangiography has been performed and flaps segments were taken for histologic evaluation. Number of vessels, necrosis, infiltration of PMNL, edema, fibrosis, inflammation, increasing of fibroblast activity and neovascularization were studied in the histopathological examination.

Results: The percentage of flap survivals results were calculated as follows: The control group was 66.78%; the second group (P) was 68.05%; the third group (T) was 68.50% and the

fourth group (OP) was 60.01%(p:0.011). Flap survival rate of the fourth group was significantly lower than the other groups. Remaining three groups were not showed any significant difference as per flap survival rate. A comparison of the microangiography images showed that the most intense vascular network had been seen in the third group, an increase in capillary formation at the base of the flaps had been seen mostly in the second group. The number of vessels was mostly in the fourth group 38.00 ± 8.87 and the third group 36.67 ± 8.13 , inflammation and neovascularization were mostly in the third group; although there were no statistically significant difference results of the histopathological evaluation($p>0,05$).

Conclusions: The study showed that a scarred-pedicled flap or full-body traumatized flap can be elevated after waiting enough time. Before clinical applications, it must be supported with new studies.

Key Words: flap, scarred pedicle, traumatic tissue-body, rat model

TEŞEKKÜRLER

Yazıma başlarken tüm dünyayı etkileyen Covid-19 salgın hastalığında çalışan tüm meslektaşlarıma, sağlık çalışanlara teşekkür ederim; vefat eden sağlık şehitlerimize Allah'tan rahmet dilerim.

Uzmanlık eğitimimin sonuna geldiğim bu dönemde, ülkeme ve milletime hizmet etme bilinci ile eğitimin hayat boyu devam edeceğine inanıyorum. Bugüne kadar yetişmemde emeği geçen bütün öğretmenlerime teşekkür ederim. Tıp eğitimini aldığım, mesleğimin temel becerilerini kazandığım Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesine teşekkür ederim.

2015 yılında kapısından yeni mezun bir hekim olarak girdiğim Kocaeli Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, tedavi ettiği hastaları ve yetiştirdiği uzman doktorları ile ülkemize hizmet veren, değerli bir eğitim yuvası, çalışkan bir cerrahi klinikdir. Bugün asistanlık eğitimimin sonunda evimiz bildiğimiz kliniğimizden ayrılırken bizi yetiştiren değerli hocalarıma teşekkürü borç bilirim. Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat Şahin Alagöz'e teşekkür ederim. Kendisi kurduğu düzen içerisinde mesleğimizin gerektirdiği teorik ve pratik eğitimi en iyi şekilde almamızı sağlamaktadır. Şahin hocamızın bize öğütü elimizin değdiği her hastayı, ona borçlu olduğumuz bilinci ile tedavi etmemiz; hastalarımızın bize güvenerek kendilerini emanet ettiğini, mesleğimizi onlar sayesinde öğrendiğimizi hep hatırlamamızdır. Tez danışmanım Dr. Can İlker Demir'e kliniğe adım attığım ilk andan itibaren çalışkanlığı ile benim için doğru bir örnek oluşu, abi olarak verdiği desteği için teşekkür ederim. Kliniğimize hoca olarak döndükten sonra da tecrübelerini paylaşmış, başasistanlığında donanımlı bir uzman hekim olarak mezun olmam için çok emek vermiştir, kendisine çok teşekkür ederim. Değerli hocam Dr. Emrah Kağan Yaşar asistanlık eğitimimiz boyunca bizimle yakından ilgilenmiş, hepimize çok şey öğretmiş, her zaman cesaretlendirmiştir; kendisine her şey için çok teşekkür ederim.

Kliniğimizden ayrılan birlikte çalışma imkanı bulduğum çalışkanlığı ve tıp etiğine bağlılığı ile hepimizde çok değerli izler bırakan değerli hocamız Prof. Dr. Hakan Ağır'a teşekkür ederim. Kısa bir süre birlikte çalıştığım üzerimizde çok değerli emekleri olan, yenilikçi görüşleri ile ufukumuzu genişleten değerli hocamız Prof. Dr. Tonguç İşken'e teşekkür ederim.

Klinikte birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma kıdemlilerimden en yeni arkadaşlarıma kadar hepsine teşekkür ederim. Servis hemşirelerimize, ameliyathane hemşirelerimize, poliklinik çalışanlarımıza, personellerimize ve birlikte çalıştığım meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Tez yapım aşamasında verdikleri destekten dolayı Vet. Hekim Cüneyt Özer'e ve DETAP ekibine, KOÜ Patoloji AD'dan Doç. Dr. Çiğden Vural'a Ast Dr. Esra Civriz'e, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD'dan Dr. Sibel Balcı'ya çok teşekkür ederim. Ayrıca Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine verdikleri bütçe desteği için çok teşekkür ederim.

Sözümü bitirirken kendilerini bizi yetiştirmeye adanmış, başarılarımızla gururlanan, mutlu olan, bu günlere ulaşmamızda en büyük pay sahibi olan sevgili annem ve babama teşekkür ederim. Abim Coşkun Uzun'a, ablalarım İnci Uzun Karpuz ve Canan Uzun'a ihtiyacım olduğunda her zaman yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Son olarak hayat arkadaşım sevgili eşim Gözde'ye her zaman fedakarca verdiği güzel desteği için teşekkür ederim. Dünyaya gözlerini yeni açan sevgili oğlum Ahmet Deniz'e hayatımızı yeniden anlamlandırdığı için teşekkür ederim.

Ceyhun Uzun

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜRLER.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
RESİMLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
TABLolar ve GRAFİKLER DİZİNİ.....	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FLEP TANIMI.....	3
2.2. FLEP TARİHÇESİ.....	3
2.3. FLEPLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	7
2.3.1. Derinin Kanlanması.....	7
2.3.2. Deri Fleplerinin Kan Dolaşımına Göre Sınıflandırılması.....	9
2.3.2.1. Random Dolaşımlı Deri Flepleri.....	9
2.3.2.2. Aksiyel Dolaşımlı Deri Flepleri.....	9
2.3.3. Fasyal ve Fasyokutan Flepler.....	10
2.4. FLEP FİZYOLOJİSİ.....	12
2.4.1. Anjiozom Kavramı.....	12

2.5. FLEP PATOFİZYOLOJİSİ	
(FLEP KALDIRILINCA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER).....	14
2.5.1. ANATOMİK DEĞİŞİKLİKLER.....	14
2.5.2. HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER.....	14
2.5.3. METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER.....	14
2.6. FLEP KAYBI.....	15
2.7. FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNİ ARTIRICI TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	16
2.7.1.CERRAHİ GECİKTİRME	17
2.7.2. İSKEMİK ÖN-KOŞULLAMA.....	19
2.7.3.HİPERBARİK OKSİJEN.....	20
2.7.4.FARMAKOLOJİK AJANLAR.....	20
2.7.4.1. ANTİKOAGÜLANLAR.....	20
2.7.4.2. RESEPTÖR VE AKSON BLOKÖRLERİ.....	21
2.7.4.3.DİREKT DÜZ KAS GEVŞETİCİLER.....	22
2.7.4.4.NİTRİK ASİT UYARICILARI.....	22
2.7.4.5.KANIN REOLOJİK ÖZELLİKLERİNİ DEĞİŞTİREN AJALAR.....	22
2.7.4.6.İSKEMİYE TOLERANSI ARTIRAN AJANLAR.....	23
2.8.HAYVAN MODELLERİ.....	23
2.8.1. SIRT BÖLGESİ FLEPLERİ.....	23
2.8.2.ANATOMİ.....	24
2.8.3. SIRT YARIMADA FLEPLERİ.....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. DENEY HAYVANLARI VE BAKIM-BARINMA KOŞULLARI.....	28

3.2. FLEP MODELİ.....	29
3.3 ANESTEZİ.....	30
3.4. DENEY GRUPLARI.....	30
3.5. DENEY PLANI.....	31
3.6. DEĞERLENDİRME.....	44
3.6.1. Yüzey Alanı Hesaplama.....	44
3.6.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	45
3.6.3.Mikroanjiyografi.....	46
3.6.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	49
4.BULGULAR.....	50
4.1. Yüzey Alanı Hesaplama: Flep Canlılık Oranları.....	50
4.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	60
4.3.Mikroanjiyografi.....	65
5.TARTIŞMA.....	69
6.SONUÇ.....	75
KAYNAKLAR.....	76
EKLER.....	82
Ek 1. Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KOÜ HADYEK) onayı.....	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP: Adenozin trifosfat

CO₂: Karbondioksit

AMP: Adenozin monofosfat

Ca: Kalsiyum

O₂: Oksijen

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

PDGF: Platelet kökenli büyüme faktörü

PGI₂: Prostasiklin

TXA₂: Tromboksan A₂

Mg: Miligram

PGF₂: Prostoglandin F₂

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit sentetaz

Gr: Gram

S: Skapula

İl: İlyak çıkıntılar

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

KOÜ: Kocaeli Üniversitesi

HADYEK: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

DETAB: Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi

C⁰: Santigrat derece

Kg: Kilogram

K: 1. Grup, kontrol grubu,

P: 2. Grup, pedikülü flep tabanında tam kat kesilen primer onarılan skar ile iyileşen grup

T: 3. Grup, flep gövdesi travmatize edilen grup

OP: 4. Grup, Flep uzun aksının ortasından tam kat kesilen onarılan ve skar ile iyileşen grup

H&E: Hematoksilen-eozin

SS: Standart sapma

RESİMLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Resim 1:** Gaspare Tagliacozzi, burun rekonstrüksiyonu, iki aşamalı kol flebi.
De Curtorum Chirurgia Per Insitionem..... 5
- Resim 2:** Derinin arteryel kan akımı ve pleksuslar9
- Resim 3:**Deri Fleplerinin Sınıflandırılması10
- Resim 4:** Fasyokutan fleplerin Mathes Nahai sınıflandırılması. Tip A: direk kutanöz perforatör, Tip B: septokutanöz perforatör, Tip C: Muskulokutan perforatör.11
- Resim 5:**Anjiozom kavramı. Sol taraf major kutanöz perforatörleri ve bağlantılarını göstermektedir. Sağ taraf perforatörlerin kaynaklandığı ana damarları, bunların sınırlarını ve bağlantılarını göstermektedir13
- Resim 6:** (sağ)Geciktirme fenomeni ile açılan choke damarlar.....18
- Resim 7:** (Sol)Köpek rektus abdominus kası vasküler geciktirme. Ok ile gösterilen resim inferior epigastrik arter bağlanması sonrası 7. Gün, dilate choke damarlar görülmektedir 18
- Resim 8:** Bipediküllü geciktirme yöntemi: Flep uzun aksının iki tarafından kesilir zeminden ayrılır, bir süre bekledikten sonra bir taraf pedikülü kesilir ve tek pedikül üzerinden kaldırılıp transpoze edilir(20).....19
- Resim 9:** Sırt derisi dolaşım anatomisi. a) Sırt dolaşımının 5 temel damar sistemi: 1. Sirkumfleks- subskapular trunkusun dalları, 2. Lateral torasik arter, 3. Posterior interkostal arterlerden geniş olan, 4. İlyolomber arterin ilyak dalı, 5. Kaudal femoral arterden gelen biceps femoris kas perforanı. b)Sıçan dorsal cildini kanlandıran flep tasarımıda önem taşıyan damar sistemleri anjiyografik görünümü: 2-lateral torasik, 3- posterior interkostal, 4- ilylomber arter.....25
- Resim 10:** Sırt yarımada flepleri **a)**Kranial tabanlı rondon dolaşım paternli McFarlane flebi. Flep tasarımı her iki skapula(S) ve heri iki posterior ilyak çıkıntılar(il) arasında belirli anatomik noktalar üzerinden hazırlanır. **b)**Kaudal tabanlı yarımada flebi Adamson tarafından tanımlanmıştır. Anatomik noktaları gözetmekle birlikte 1:3 en boy oranı esas alınmıştır.....27
- Resim 11:** KOÜ-DETAB operasyon sonrası bakım ünitesi29
- Resim 12:** 9 x 3 cm kaudal tabanlı sırt yarımada flebi30

Resim 13: Kaudal tabanlı 9x 3 cm sırt yarımada flebinin planlanması	32
Resim 14: Flebin kaldırılışı ve vasküler ağın flep alt yüzünde görünümü	33
Resim 15: Flebin kaldırıldığı zemine sütürler ile adapte edilişi	33
Resim 16: 3 cm çapında pedikülün tam kat kesilmiş hali.....	34
Resim 17: Kaudalden gelip flebi besleyen damarların tam kat kesilmiş görüntüsü	35
Resim18: Tam kat kesilen flep tabanının sütüre edilmiş hali	35
Resim 19: 2. Grubun 45. gün görüntüsü: kesinin skar ile iyileştiği görünüyor(ok).....	36
Resim 20: 2. Operasyonda kaldırılan flebin alt yüz görünümü: pedikülün kesildiği skar hattında(Oklar) yeni oluşan damarlar görülüyor.....	36
Resim 21: Kaldırılan flebin eski yerine adapte edilmiş hali.....	37
Resim 22: Flebin 3 x 3 cm'lik 3 bölgeye ayrılması.....	38
Resim 23: Flep gövdesinin tam kat travmaya uğratılışı	38
Resim 24: Tüm flebin travmaya uğramış hali.....	39
Resim 25: 45. gün flebin kaldırılmak üzere planlanması.....	39
Resim 26: Kaldırılan flebin alt yüzünün görünümü	40
Resim 27: Yerine adapte edilen flebin görüntüsü	40
Resim 28: Flebin ve kesilecek orta hattın planlaması.....	41
Resim 29: Flep orta hattının transvers planda tam kat kesilmesi.....	41
Resim 30: Flep ortası tam kat kesinin sütüre edilmiş hali.....	42
Resim 31: 45. gün flebin planlanması, orta hatta skarın görüntüsü	42
Resim 32: Kaldırılan flebin alt yüzünün görüntüsü, flep ortasındaki skarın distali(ok) daha soluk görünmektedir.....	42
Resim 33: Flep alt yüzünde skarın görünümü(ok): skar hattını geçen yeni oluşan kılcak damalar görünmektedir	43
Resim 34: Flebin tekrar adapte edilmiş görünümü	43
Resim 35: Flep üzerinde canlı ve ölü alanların ölçülmesi: mesafelerin kalibrasyonu için konulan cetvel, mavi çizgiler yaşayan alanı, kırmızı çizgiler ölü alanı göstermektedir.....	44
Resim 36: Patolojiye gönderilen 1x 9 cm boyutunda tam kat flep dokusu.....	46
Resim 37: Kalbin ve vena kava inferiorun toraks içi görünümü	47
Resim 38: Sol ventrikülün kanülize edilmesi	48
Resim 39: Kontrast maddenin sol ventrikülden verililişi	48
Resim 40: 1. Grup (K) Makroskopik görüntüleri	51
Resim 41: 2. Grup (P) Makroskopik görüntüleri	53

Resim 12: 3. Grup (T) Makroskopik görüntüleri	55
Resim 43: 4. Grup (OP) Makroskopik görüntüleri	57
Resim 44: Mikroanjiografi yapılan bir deneyin histopatolojik değerlendirmesi. Ok: kontrast madde ile dolu damarsal yapılar. (H&E x 40 büyütme).....	60
Resim 45: Damar sayımı, Oklar: kesitteki damarlar. (H&E x200 büyütme).....	62
Resim 46: Flep distali nekroz/ canlı doku geçişi(ok), Okun sağ tarafında morfoloji doğal iken, sol tarafında epidermis ve yüzeysel dermişte koagulasyon nekrozu bulguları izlenmiştir (H&E x40 büyütme).....	62
Resim 47: 2. Grup (P) artmış PMNL infiltrasyonu (ok). (H&E x40 büyütme).....	63
Resim 48: 3. Grup (T) artmış neovaskülerizasyon. (H&E x200 büyütme).....	64
Resim 49: 4. Grup (OP) skar alanı(ok) tam matür çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Distalinde (sol taraf) tabakalar arası ayrılma, koagulasyon nekrozu epidermis ve dermiste görülmektedir. (H&E x40 büyütme).....	64
Resim 50: 1. Grup (K) mikroanjiografi görüntüleri.....	65
Resim 51: 2. Grup (P) mikroanjiografi görüntüleri: Flep proksimalinde skar komşuluğunda kapiller ağın arttığı görünmektedir.....	66
Resim 52: 3. Grup : Flep gövdesi travmatize edilen grup (T) mikroanjiografi görüntüleri: flep distaline kadar uzanan damarlanma artışı görünmektedir.....	67
Resim 53: 4. Grup (OP) mikroanjiografi görüntüleri: Orta hattaki skarı geçen damarsal yapı görünmemektedir, genel olarak damarlanma azalmış görünmektedir.....	68
Şekil 1: Deney grupları ve şematik çizimi.....	31

TABLolar ve GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Flep Tarihçesi.....	6
Tablo 2: Fleplerin sınıflandırılması.....	7
Tablo 3: İskemi reperfüzyon hasarı, oksijen radikallerinin oluş mekanizması.....	16
Tablo 4: Histopatolojik değerlendirme ölçütleri ve puanlaması.....	45
Tablo 5: 1.Grup: Kontrol (K) grubu canlılık alan ölçümleri.....	50
Tablo 6: 2. Grup: Pedikülü kesik (P) grup canlılık alan ölçümleri.....	52
Tablo 7: 3. Grup: Gövdesi travmatize (T) grup canlılık alan ölçümleri.....	54
Tablo 8: Flep ortadan kesik (OP) grup canlılık alan ölçümleri.....	56
Tablo 9: Flep canlılık alanlarının istatistiksel analizi. (SS: standart sapma).....	58
Tablo 10: Kritik bölge 1 mm ² 'deki damar sayısı ve distalde ölçülen nekroz mesafesi istatistiksel analizi.....	61
Tablo 11: Histopatolojik istatistiksel değerlendirme sonuçları.....	63
Grafik 1: Flep canlılık oranları.....	57
Grafik 2: Flep canlı alan yüzdeleri.....	58
Grafik 3: Flep toplam yüzey alanları.....	59
Grafik 4: Kritik bölge 1 mm ² 'deki damar sayıları.....	61

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan vücudunda meydana gelen cilt defektlerinin kapatılması plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahinin temel konularındandır. Bu defektlerin kapatılmasında basitten karmaşığa doğru basamaklı bir algoritma vardır. Bu basamaklar primer onarım, sekonder iyileşme, negatif basınçlı yara tedavisi, deri greftleri, lokal flep, dermal matriks uygulamaları, uzak flep, doku genişleticiler ve serbest flep şeklindedir(1). Basamaklarda yukarı çıkıldıkça cerrahi süreler uzayabilir ve komplikasyon riski artabilir. Hastaların hastane yatış süreleri uzamakta gündelik hayatlarına dönmeleri gecikmektedir. Günümüzde bu rekonstrüksiyon merdiveni geçerliliğini korumakla birlikte bazen serbest flepler en iyi sonucu alabilmek için ilk tercih olabilmektedir(2-4). Bu algoritma içerisinde lokal cilt flepleri önemli bir yer tutar(2,5-8). Lokal cilt flepleri kullanılırken amaç en az verici alan hasarı ile defektlerin kapatılması, estetik ve fonksiyonel en iyi sonucun alınmasıdır. Lokal cilt fleplerin kullanımındaki en önemli sorun flep distalinde meydana gelebilen ve öngörülemeyen nekrozdur(9).

Flep cerrahisi, sahip olduğumuz bilgi birikimi ile plastik cerrahi kliniklerinde başarı ile uygulanmaktadır. Tarihsel olarak ilk önce besleyen damarı bilinmeyen rastgele (random) flepler kullanılmıştır. 1900'lerin başlarında artan anatomi bilgisinin katkılarıyla da besleyen damarı bilinen aksiyel flepler tanımlanmıştır(10). Kullanılan cilt fleplerinin distallerinde dolaşım bozukluğu ile meydana gelen nekroz ve bunun azaltılması plastik cerrahinin üzerine uzun yıllar araştırmalar yaptığı bir konudur(7,11,12,13). Meydana gelen nekrozun sebebi arteriyel akımın yetersizliği, venöz dönüşte problem olması veya bu iki durumun birlikteliğidir (14-16). Flep viabilitesini artırmaya yönelik yapılan araştırmaların amacı aksiyel dolaşımli fleplerde daha büyük flepleri kaldırabilmek, random dolaşımli fleplerde daha büyük boy en oranı ile yaşayan flepleri kullanabilmektir. Bunun için cerrahi geciktirme, medikal ajanlar kullanılarak geciktirme, vazodilatör ilaçlar, antikoagulan ilaçların kullanımı gibi yöntemler kullanılır(17-21). Bugün için flep distalinde dolaşımı artıran en etkili yol delay fenomeni olarak bilinen cerrahi geciktirmedir(2,9,16,22). Bu yöntemin dezavantajı iki aşamalı bir yöntem olmasıdır(23-25).

Cilt fleplerinin planlanmasında travmaya uğrayan dokuların kullanımından kaçınılmaktadır(26). Travma sonucu damarları hasar gören dokunun kaldırılıp başka bir bölgeye taşınmasının sınırdaki olabilecek dolaşımını bozacağı, flep distaline yeterli kan akımının ulaşamayacağı, sonuçta nekroz gelişebileceği düşünülmektedir(26). Dolayısıyla flep

planlamasında skarlı dokudan uzak durulmaktadır. Bu durum özellikle yüksek enerjili travma hastalarının tedavi planını etkilemektedir. Çünkü tam kat cilt ciltaltı doku defekti olan, zemindeki yapıların kapatılması için deri greftinin uygun olmadığı hastalarda etraf dokular da travmadan etkilenmiş olduğunda bu dokular flep olarak kullanılmamaktadır. Benzer durum daha önce cerrahi işlem geçirmiş aynı bölgesinden tekrar operasyon olması gereken nüks etmiş tümör hastaları için de geçerlidir. Bu hastalarda vücudun başka bir bölgesindeki dokular flep olarak planlanmakta uzak flep ve serbest flep seçenekleri düşünülmektedir. Uzak fleplerin kullanımı sınırlı olup iki aşama gerektirmesi ve operasyonlar arası dönemde hastanın anatomik olarak kısıtlanması, konforunun düşük olması karşılaşılan problemlerdir. Serbest flepler microcerrahideki gelişmeler ile günümüzde %95 üzerinde başarı ile uygulanmaktadır(2,26-30). Bunun yanında her merkezde ve her hastada serbest flep cerrahisi yapılamamaktadır. Cerrahi tecrübe gerektirmesi, operasyon süresinin uzun olması, yaşlı ve ek morbiditesi olan hastalarda sistemik risklerin artması bu cerrahinin yapılabilmesini sınırlandırmaktadır.

Bu çalışmasının amacı skarlı dokuların flep olarak kullanımının araştırılmasıdır. Bu dokuların travmaya uğramamış sağlıklı dokudan kaldırılan flepler gibi kullanılabileceğini klinik gözlemlerimize dayandırdık. Daha önce insizyon yapılmış ve onarılmış ya da travma sonrası sekonder iyileşmiş bir alanda tekrar insizyon yapıldığında travmaya uğramamış dokuya göre daha fazla kanadığı gözlemledik. Buradan yola çıkarak bu dokularda travma sonrası meydana gelen hipoksi ve yara iyileşmesi sırasında inflamasyonun tetiklediği mediyatörlerin etkisi ile artan neoanjiogenez sonucu, fleplerin skarlı doku üzerinden standart flepler gibi başarı ile kaldırılabilceği düşündük. Ayrıca travmanın geciktirme fenomeni gibi bir etkisi olabileceğini, travmaya uğramamış dokuya göre daha büyük fleplerin distalde dolaşımı bozulmadan kaldırılabilceği düşündük. Literatürde beslendiği pedikülü kesilen, hasarlanıp skar ile iyileşen fleplerle ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut iken oluşturduğumuz model çerçevesinde gövdesi tam kat travmaya uğrayan fleplerle ilgili çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışma pedikülü hasarlanmış ve gövdesi travmaya uğramış cilt fleplerinin klinik kullanıma uygunluğu ve zamanlaması açısından bir ön çalışma olarak değerlendirilebilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. FLEP TANIMI

Flep, vücudun çeşitli bölgelerinden hazırlanabilen, aktarıldığı bölgeden bağımsız olarak kendi dolaşımını sağlayan arter ve veni olan doku parçasıdır. Flepler cilt, cilt altı, fasya, kas, kemik ve diğer dokuları dokularını tek başına ya da birlikte içerebilir. Flepler doku defektlerinin onarımı ya da fonksiyon kaybını düzeltme amacı ile kullanılabilir. Flebin alındığı bölgeye verici (donör), flebin taşındığı alana alıcı alan denilir. Flebi besleyen damarlara pedikül denir. Pedikül flep aktarımı sırasında korunur ya da serbest fleplerde damar anastomozu ile tekrar pedikülde kan akımı sağlanır.

2.2. FLEP TARİHÇESİ

Flep kelimesinin kökeni flemenkçe olan 'flapple' kelimesinden gelmektedir. Anlamı 'kanat şeklinde bir kenarından bağlı serbest parça'dır. Plastik cerrahide fleplerin kullanımı M.Ö. 600 yıllarına kadar uzanmaktadır. Hintli cerrah Sushruta Samhita burun rekonstrüksiyonunda alın ve yüzün pediküllü fleplerini kullanmıştır(31). 1597 yılında İtalyan cerrah Gaspare Tagliacozzi yayınladığı kitabı De Curtorum Chirurgia Per Insitionem'de burun rekonstrüksiyonunda kullandığı iki aşamalı kol flebini ayrıntıları ile açıklamıştır(32)(Resim 1). 1889 yılında Carl Manchot cildi besleyen damarların anatomik dağılımını yayınlamış ve deri beslenmesinin fizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesini sağlamıştır. Bu sayede yeni fleplerin bulunmasında öncülük etmiştir. 1906 yılında Tansini meme rekonstrüksiyonunda latissimus dorsi kas flebini cilt adası ile kullanımını anlatmıştır(33). 1930 yılında Salmon radyografi yardımı ile Manchot'un çalışmasını geliştirerek 80'e yakın kutanöz vasküler ağ tanımlamıştır(34).

I.Dünya Savaşında flep cerrahisi çok gelişmiştir. Tüp flepler bu dönemde çok kullanılmış 'Gilles-Filatov Tüp Flepleri' olarak anılmıştır ve 1920 yılında Gilles tarafından yayınlanmıştır(35). 1946 yılında Stark alt ekstremitte osteomyelit tedavisinde pediküllü kas flebinin kullanımı yayınlamıştır. 2. Dünya Savaşı ve sonrası dönemde yeni flepler tanımlanmaya devam etmiştir, özellikle baş boyun bölgesinde tanımlanan flepler ile bu bölgelerin tümör eksizyonu ile eş zamanlı rekonstrüksiyonu mümkün hale gelmiştir. 1963'te McGregor temporal flebi tanımlamıştır(36), 1965'te Bakamjian deltopektoral flebi tanımlamıştır(37). Mc Gregor ve Morgan 1972'de kasık flebini tanımlamıştır, kendine ait

besleyen damar ağı olan aksiyel flepler ile random dolaşımli flepleri birbirinden ayırmışlardır(38).

Flep cerrahisindeki yeni gelişmeler 1980'lerde de artan anatomi bilgisi ile hızlanarak devam etmiştir. 1981'de Ponten deri kan dolaşımında septokütanoz perforatör damarları ve fasyokutanöz flepleri tanımlamıştır. Bunun sonucunda aksiyel, random, direk kutanöz, muskulokutanöz, fasyokutanöz, septokutanöz ve perforatör flep tanımları bulunmuştur(32). Mathes ve Nahai 1981'de kas fleplerinin dolaşımına göre sınıflandırmasını yapmışlardır(39).

Taylor ve Palmer 1987'de 'anjiozom' kavramını tanımlamıştır. Anjiozom, köken aldığı ana damardan ayrılan tek bir arter tarafından beslenen; cilt, ciltaltı ve kas, tendon, kemik gibi derin dokuların oluşturduğu üç boyutlu kompozit dokuyu tanımlar(40,41). Komşu anjiozomları birbirine bağlayan 'choke' damarlar da bu yazarlar tarafından tanımlanmıştır(40,41,42). Anjiozomların tanımlanmasının ardından perforatör flepler de bu yıllarda geliştirilmiştir.

İlk serbest flep nakli resmi olarak 1971 yapılmıştır, kasık flebi yüz bölgesi rekonstrüksiyonunda kullanılmıştır(43). Sonraki yıllardan gelişen teknoloji ile cerrahi mikroskopun kullanılmasıyla serbest fleplerin kullanımı büyük oranda yaygınlaşmıştır. Son gelinen noktada çok sayıda perforatör flep tanımlanmış ve serbest flep olarak aktarımı başarı ile uygulanmaktadır(29,44,45,46). Perforatör fleplerin avantajı doku aktarılırken donör alanda fonksiyon ve estetik kaybın çok daha az olmasıdır(2).

Plastik cerrahinin temel prensipleri doğrultusunda flep cerrahisindeki gelişmeler sürmektedir. Tarihten günümüze bütün bilim insanlarının katkıları ile oluşan bu büyük hazine insanlığın ortak mirası olarak yeni buluşlarla ilerlemeye devam etmektedir(Tablo 1).

Icon Oclaua .



Resim 2: Gaspare Tagliacozzi, burun rekonstrüksiyonu, iki aşamalı kol flebi.
De Curtorum Chirurgia Per İnsitionem, 1597(32)

1837 Horner Z-plasti prensibi
1848 Stein İki taraflı pediküllü üst dudak vasküler flepleri ile alt dudak onarımı
1872 Estlander Labial arter pedikülü ile ağız köşesi ve üst dudak laterali kullanılarak alt dudak lateral defektlerinin onarımı
1889 Manchot Diseksiyon ile deri dolaşımının damarsal ağının tanımlanması
1898 Abbe karşı dudak flebi ile iki taraflı yarık dudak onarımı
1906 Tansini Latissimus dorsi muskükütan flebi ile meme onarımı
1912 Blair Osteokütanöz flep
1916 Filatov Tüp pediküllü boyun flebi ile alt göz kapağı onarımı
1917 Gilles Tüp pediküllü boyun flepleri
1917 Aymand Tüp pediküllü göğüs flebi ile burun onarımı
1917 Ganzer Yanak, omuz ve sırttan hazırlanan tüp pediküllü flepler ile burun onarımı
1919 Davis Mandibula onarımında birleşik fleplerin tanımlanması, Manchot' ın damarsal ağ çalışmasının gözden geçirilmesi ve pediküllü flep ilkelerinin ilk kez yayınlanması
1921 Blair Pedikülsüz fleplerde geciktirme kavramı
1937 Webster Torakoepigastrik tüp pediküllü flep
1942 Convers & Medyan alın flebi
1955 Owens Birleşik sternokleydomastoid kas-deri flebi
1960 Littler Nörovasküler flep
1965 Bakamjian Deltopektoral flep
1968 Ger Kas flebi
1972 McGregor & Jackson Kasık flebi
1973 Daniel, Taylor, O'Brien Harii, Mikrovasküler serbest flep nakli
1975 McCraw & Furlow Dorsalis pedis flebi
1976 Radovan Meme onarımında doku genişletici uygulamaları
1977 McCraw Birçok muskükütanöz flep tanımlanması
1977 Mathes Rektus abdominis flebi
1981 Nakayama Arterli venöz flepler
1981 Ponten Fasiyokütanöz flepler
1987 Taylor & Palmer Anjiozomlar

Tablo 1: Flep Tarihçesi(47)

2.3. FLEPLERİN SINIFLANDIRILMASI

Flep sınıflaması farklı şekillerde yapılabilmektedir. Flep cerrahisindeki gelişmeler ile farklı flepler tanımlanmasının sonucunda zaman içerisinde farklı flep sınıflamaları tanımlanmıştır. Converse deri fleplerini sınıflandırmak için basit ve tamamını kapsayan bir sistemin olmadığını belirtmiştir(48). Bunun yanında en doğru yaklaşımın fleplerin anatomik vasküler temeline göre sınıflandırılması olduğunu eklemiştir. Daniel ve Kerrigan flepleri dolaşımına, hareketine ve içerdiği dokulara göre 3 ana gruba ayırmıştır(49)(Tablo 2).

1.Beslenme Şekli	Random(kutanöz) Aksiyel (pediküllü)
2.Hareket Türü	İlerletme: V-Y, Tek pediküllü Bipediküllü Pivot: Rotasyon Transpozisyon İnterpolasyon/ada Uzak: Direkt Tüp halinde Serbest
3.Doku içeriği	Kutanöz Fasyokutan Muskulokutan Kas Osteokutan Duyusal

Tablo 2: Fleplerin sınıflandırılması(49)

2.3.1. Derinin Kanlanması

Fleplerin dolaşımının anlaşılabilmesi için dokuların nasıl kanlandıklarının bilinmesi gereklidir. Deri vücudumuzun en geniş organıdır. Derinin arter ve venlerinin bilinmesi flep planlanması için önemlidir. Cilt dokusu kan dolaşımı zengin ve geniş bir ağdır. Cilt metabolizmasının ihtiyaçlarının karşılanabilmesi için sahip olduğu dolaşımın küçük bir kısmı yeterlidir. Bu durum çeşitli cilt fleplerinin planlanmasını ve sağ kalımını mümkün kılmaktadır(50).

Dokuların kanlanması genel olarak segmental, perforatör ve kutanöz arterlerden sağlanır.

1. Segmental arterler, direkt olarak aortadan köken alırlar ve gövde ile ekstremiteleri kanlandıran büyük ana damarlardır.

2. Perforatör arterler ise segmental arterler ile kütanoz arterler arasında bağlantı sağlayan damarlardır.

3. Kütanoz arterler: Deriyi besleyen esas arterlerdir, kendi aralarında muskükütan ve septokütan damarlar olarak ikiye ayrılırlar.

a) Muskükütan damarlar, kası besledikten sonra üzerinde yer alan dermal pleksusa doğru ilerleyen ana damarlardır.

b) Septokütan damarlar, segmental veya musküler damarlardan kaynaklanıp kaslar arasındaki fasyal septalardan geçerek üstteki fasya ve deriyi besleyen damarlardır.

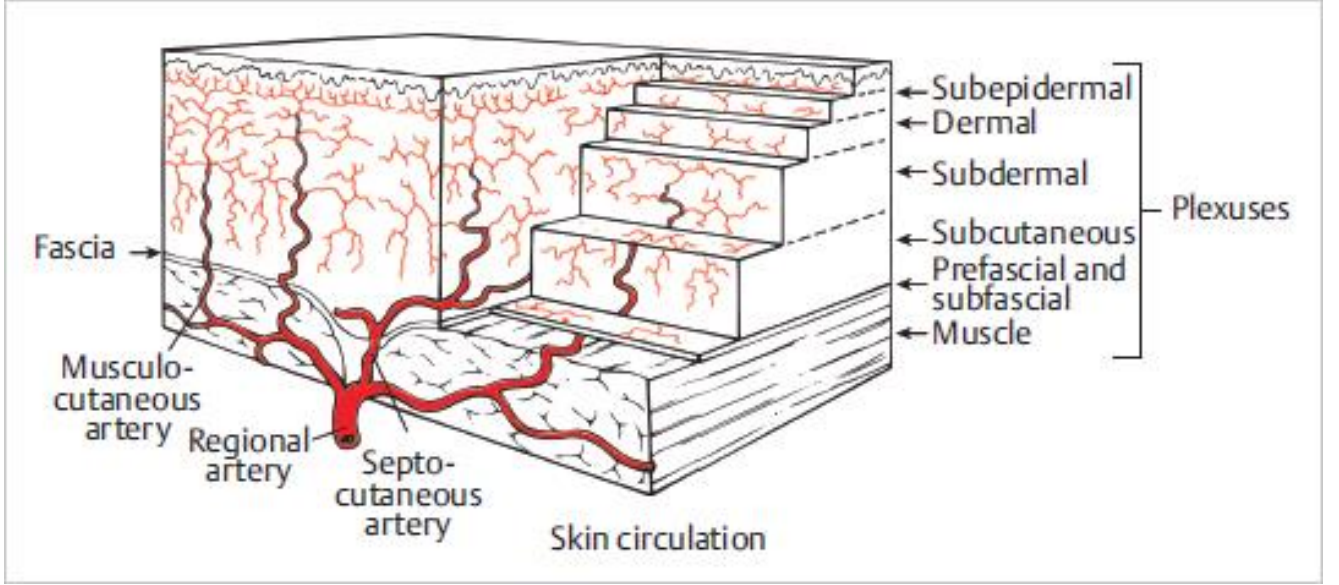
Muskükütan ve septokütan arterler fasya, derialtı, deride beş ayrı pleksus oluşturarak derinin beslenmesini sağlar(50)(Resim 2).

Fasyal pleksusta; kan damarları fasyanın içinde, altında (subfasyal) ve üzerinde (prefasyal) seyreder. Baskın olan prefasyal pleksustur. Kan akımı septokütan ve muskükütan arterlerden gelir. Özellikle ekstremitelerde göze çarpan büyük bir ağdır.

Subkutan pleksus; yağ dokusunu yüzeysel (yoğun) ve derin (gevşek) olarak iki tabakaya ayırır. Bu plan anatomik olarak platisma ve skarpa fasyasına denk düşer. Bu sistem özellikle gövdede iyi gelişmiştir.

Subdermal Pleksus; retiküler dermisin hemen altında subkutan yağın hemen üzerindedir. Bu bölge deri flebinin kenar kanamasının olduğu bölgedir. Buradan çıkan arteriyoller dermal pleksusu besler

Dermal - Subepidermal Pleksus; papiller dermisten başlar, dermoepidermal bileşkeye kadar uzanır. Bu iki pleksus asıl deri kan dolaşımından sorumludur. Dermal pleksusun asıl amacı ısı düzenlemesidir.



Resim 2: Derinin arteriyel kan akımı ve plexuslar (34)

2.3.2. Deri Fleplerinin Kan Dolaşımına Göre Sınıflandırılması

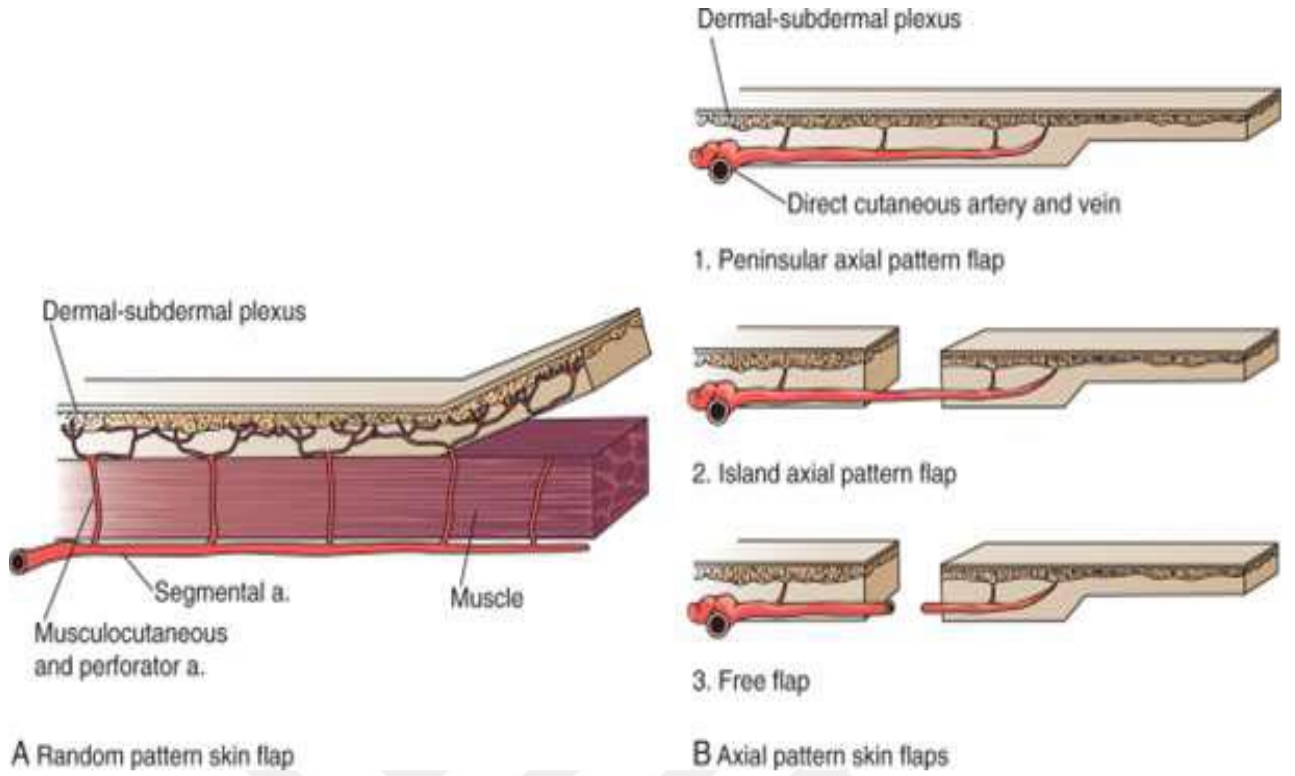
Cilt flepleri kanlanmasına göre random (rastgele) ve aksiyel (pediküllü) olarak sınıflandırmışlardır. Ada flepleri aksiyel flepler olup deriden yoksun bir pedikül üzerinden beslenirler(Resim 3).

2.3.2.1. Random Dolaşımlı Deri Flepleri

Random deri fleplerinin belirli, tanımlanmış bir arteriyovenöz sistemi yoktur. Flebin dermal ve subdermal plexusu, flep tabanındaki muskulokutan perforatörler ile kanlanmaktadır. Flep uzunluklarında oranlar kısıtlıdır. Alt ekstremité gibi kan akımının az olduğu bölgelerde boy en oranı 1:1'dir. Yüz bölgesi gibi zengin kanlanan bölgelerde boyun flep enine oranı 3:1, 4:1 olarak nekroz riski olmadan planlanabilir(51).

2.3.2.2. Aksiyel Dolaşımlı Deri Flepleri

Bu fleplerin anatomik olarak belirli arteriyel-venöz sistemleri mevcuttur. Belirli bir direkt kutanöz arter uzun eksenlerinde bulunur. Direkt kutanöz arterler kas ile subkutan doku arasında ilerlediklerinden flep proksimalde subkutan dokunun tamamını içermelidir. Direkt kutanöz arterin boyuna ek olarak boyları dermal-subdermal plexusla beslenen distal deri alanını da kapsamaktadır. Aksiyel flepler random fleplere göre daha uzun olarak planlanabilir. Venöz dönüşleri yüzeysel ve derin venler aracılığı ile olur. Aksiyel flepler pedikülünün diseksiyonu ile yarımada, ada ve serbest flepler olarak hazırlanabilirler(51).



Resim 3: Deri Fleplerinin Sınıflandırılması(52)

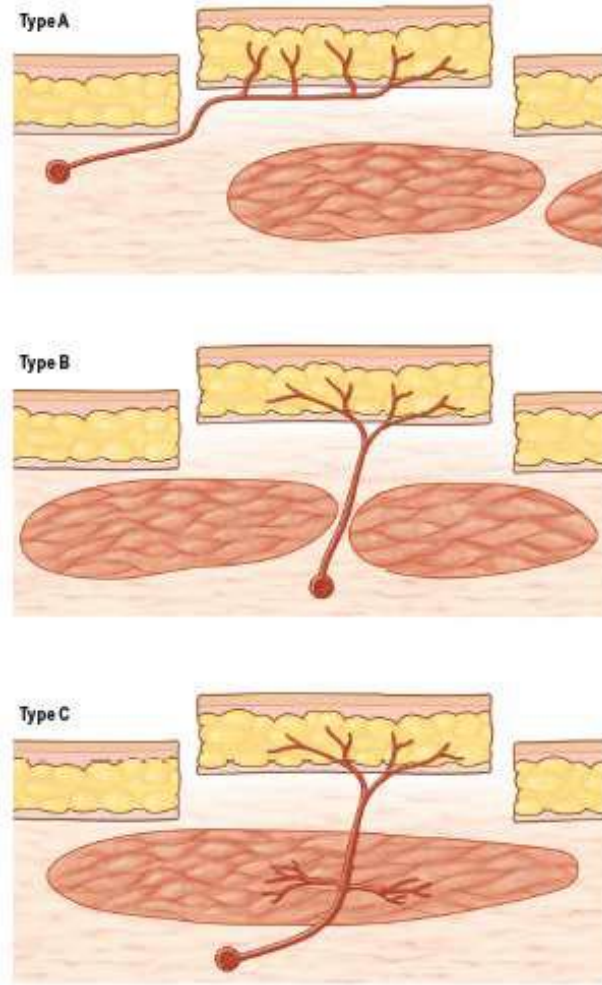
2.3.3. Fasyal ve Fasyokutan Flepler

Deri, altındaki derin fasya ile birlikte fasyokutan flep olarak ya da sadece derin fasya tek başına fasyal flep olarak kaldırılabilir. Fasyokutan flepler cilt, cilt altı doku, derin fasya içererek kaldırılan aksiyel flepler olarak tanımlanabilir(20). Sadece fasya içeren fleplerde donör alan primer kapatılabilir fasyokutan fleplerde donör alanı deri grefti ile kapatmak gerekebilir. Flep donör sahada kas fonksiyonları korunur, kaldırılan flep ince ve kolay şekillendirilebilen bir doku sağlar(2).

Flepler deriyi besleyen, kanlanması zengin fasyal damar ağını içinde barındıran derin fasyayı içermelidir. Flep kan akımı flep tabanındaki muskulokutan perforatörlerden ya da ana arterin septokutan dallarından sağlanır. Mahtes ve Nahai kanlanmasına göre fasyokutan flepleri üç tipe ayırmıştır(20)(Resim 4).

1. **Tip A: Direk kutanöz perforatör;** direk kaynak arterden çıkan pedikül derin fasya altında bir süre longitudinal hat boyunca seyrederek ve derin fasyanın üzerinde direk olarak deriye dağılır. Bu pedikül seyri boyunca deriye çok sayıda perforatörler verir. Örnek olarak temporal fasya flebi, alın flebi ve kasık flebi verilebilir.

2. **Tip B: Septokutan perforatörler;** kaynak arterden çıkan pedikül kaslar arası planda intermusküler septum içinde seyrederek ve hedef cilt dokusuna ulaşır. Örnek olarak radial önkol flebi, lateral kol flebi ve anterolateral uyluk flebi verilebilir.
3. **Tip C: Muskulokutan perforatörler;** pedikül kas içerisinden ilerleyip derin fasya ve üzerindeki deriyi besleyen muskulokutan perforatörler verir. Örnek olarak anterolateral uyluk flebi, derin inferior epigastirik arter perforatör flebi, torakodorsal arter perforatör flep, inferior gluteal arter perforatör flep verilebilir.



Resim 4: Fasyokutan fleplerin Mathes Nahai sınıflandırılması. Tip A: direk kutanöz perforatör, Tip B: septokutanöz perforatör, Tip C: Muskulokutan perforatör(20)

2.4. FLEP FİZYOLOJİSİ

Flebin vasküler dolaşımı mikrosirkülasyon ve makrosirkülasyondan oluşur. Bunlar flep içi ve flep dışı faktörlere bağlıdır. Bu faktörler flep perfüzyonunu ve sonuç olarak yaşayabilirliğini etkilerler. Makrosirkülasyon anatomisi flebin tanımlanması ve planlanmasında kullanılır. Mikrosirkülasyon arterioller, venüller, kapiller damarlar ve arteriovenöz anastomozlardan oluşur. Sonuçta flebin metabolik ihtiyaçları, oksijenizasyonu sağlanırken karbondioksit ve metabolik artıklar flepten uzaklaşır(51).

Cilt dokusu vücudu saran en büyük organımızdır. Isı regülasyonu cildin temel görevlerindedir(50). Bu görevi kan akımındaki değişikliklerle sağlar. Kan akımındaki değişiklikler sistemik ve lokal faktörlerden etkilenir. Lokal faktörlerin etkisi daha azdır. Sistemik etkieri sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Arterioller şebekenin primer görevi doku kan akımını dengelemektir. Sempatik inervasyon; arterioller, prekapiller sfinkterleri ve arteriovenöz anastomozları direkt etkiler. Kapillerlerin çapı 4-10 µm, kutanöz mikro damarların çapı 2-3 µm'dir. Cildin normal kan akım hızı 20 ml/100 gr'dır. Kan akımı hızı sıcaklıkla, sempatik blokajla artar. Ayrıca cilt kan akımı; sistemik santral kan basıncı, endotel yapısı ve mikrosirkülasyondaki trombosit ve diğer kan hücrelerinden de etkilenir(52).

2.4.1. Anjiozom Kavramı

Flep fizyolojisi ile ilgili önemli bir kavram da anjiozomlardır. Taylor ve Palmer derinin dolaşımı hakkında anjiozom ve fasiyokutanöz pleksus kavramlarını ortaya attılar (40,41). Anjiozom deri ve altındaki derin dokuları besleyen bir ana arterin, eşlik eden venlerin oluşturduğu üç boyutlu anatomik bölgedir ve kaynak arter ile ven üzerinden aktarılabilecek güvenli flep anatomik sınırlarını belirler(50). Vücutta farklı kaynak arterlerden beslenen 40 anjiozom bölgesi tanımlanmıştır(50). Sonrasında bu alanların daha küçük kompozit bölgelere ayrılması mümkün olmuştur. Her anjiozom eşleşen arteriyozom (arteriyel alanlar) ve venozom (venöz alanlar) alt gruplarına ayrılabilir. Bu alt gruplarda son dal takip edilerek kutanöz perforatöre ulaşılabilir(50) (Resim 5).

Deride kutanöz perforatörlerin anatomik alanları anjiozom modüllerini oluşturur. İnsan vücudundaki tüm bu temel deri modülleri kesintisiz bir ağ oluşturacak şekilde birbiri ile bağlantılıdır. Derideki anjiozomları besleyen arterler septokutan veya muskulokutan arterlerden kaynaklanır. Komşu anjiozomlar birbiri ile gerçek anastomozlar veya 'choke anastomozlar' ile bağlantılıdır. Choke anastomozlar normalde kapalı olan küçük çaplı damarlardır, bu damarlar geciktirme fenomeni veya nöronal tonusun değişmesi ile

açılabilmekte komşu anjiozomlar arasında kan akışını sağlayabilmektedir(53,54). Bu durum geciktirme fenomeni ile daha büyük fleplerin kaldırılabilmesinin temelini oluşturmaktadır(50). Sonuçta bir anjiozom alanını besleyen kaynak arter üzerinden kaldırılan genişletilmiş bir flep, komşu anjiozomlar arasında gerçekleşen kan akımı sayesinde dolaşım problemi oluşmadan içerdiği birden fazla anjiozom alanı ile birlikte taşınabilmektedir.



Resim 5:Anjiozom kavramı. Sol taraf major kutanöz perforatörleri ve bağlantılarını göstermektedir. Sağ taraf perforatörlerin kaynaklandığı ana damarları, bunların sınırlarını ve bağlantılarını göstermektedir(20).

2.5. FLEP PATOFİZYOLOJİSİ (FLEP KALDIRILINCA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER)

Flep kaldırıldığında dolaşımında akut dengesizlik meydana gelir. Sempatik uyarımı devre dışı kalır ve cilt hemodinamisini tekrar sağlamak için hormonal, metabolik ve fiziksel mekanizmaları kullanır(51). Flebin yaşaması için kan dolaşımı ilk 8-12 saat içinde yeterli hale gelmelidir(51). Flep kaldırıldıktan sonra meydana gelen değişiklikler anatomik, hemodinamik, metabolik değişiklikler olarak incelenebilir.

2.5.1. ANATOMİK DEĞİŞİKLİKLER

Flep kaldırılınca dokuda hipoksi meydana gelir ve inflamatuvar yanıt oluşur. Bunun sonucunda flepte transvers yerleşimli damarlar arasında bulunan normal dokuda kapalı durumda olan ‘choke anastomozlar’ açılır. İnsizyon yapılırken zarar gören sempatik sinirlerden nörotransmitterler ortama salınır ve bunlar vazokonstrüksiyona sebep olur(49). Katekolaminlerin sebep olduğu bu etki 30 saat sonunda ortadan kalkar. Cerrahi travmaya yanıt olarak flep pedikülünde damar sayısı artar. Cerrahiden 4 – 5 gün sonra etraf dokudan gelişen neoanjiogenezle flep damarları ile bağlantılar oluşur(51).

2.5.2. HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Flep kaldırıldıktan sonra flebin tabanında ilk gün kan akımı aynı şekilde korunmaktadır. Flebin distalinde ise kan akımı ilk 6-12 saatte %20 seviyelerine düşmektedir. Flep distalinde kan akımının ilk hafta sonunda %65, ikinci haftada %75, dördüncü haftanın sonunda %100 seviyelerine ulaştığı tespit edilmiştir(51).

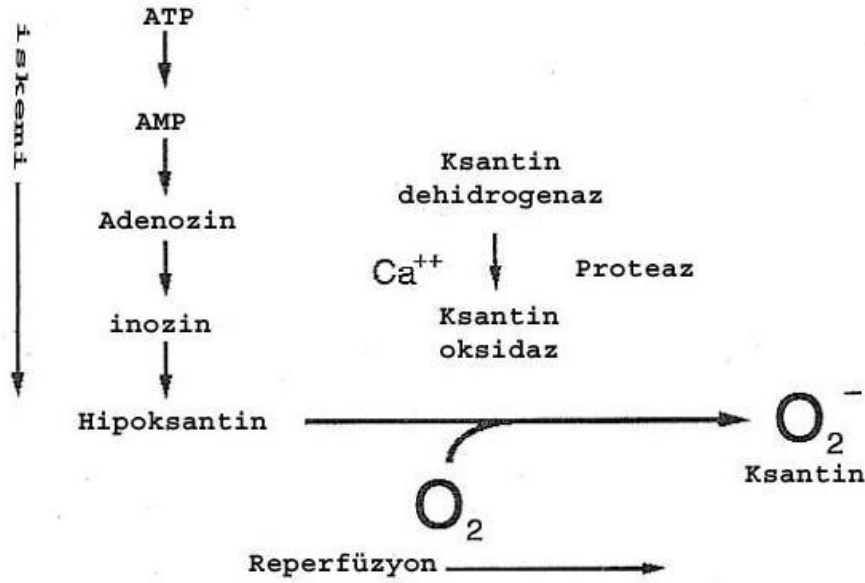
2.5.3. METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Flep kaldırıldıktan sonra oluşan hipoksiden metabolik aktivite etkilenir ve anaerobik mekanizmalar aktiflenir. Bu mekanizma flep distaline doğru gidildikçe artar ve bazı değişiklikler meydana gelir. Oksijen, glukoz ve adenzin trifosfat (ATP) azalır. Karbondioksit (CO₂) ve laktat artar, pH azalır. Glukoz tüketimi artar üçüncü günden sonra azalmaya başlar 7. gün normale döner. Hipoksi sonucu artan anaerobik metabolizma ile hücre için zararlı olan serbest oksijen radikalleri artar ve bunlar flepe zarar verir. Fibrinolitik aktivite ilk 24 saate azalır, trombosit agregasyonu ve araşidonik asit metabolizmaları bozulur; sonuçta mikrotrombüslere zemin hazırlanır(49,51,55).

2.6. FLEP KAYBI

Fleplerin içerdikleri dokulara göre iskemiye karşı dayanıklılıkları değişkendir. Kas dokusunun damarlanması daha iyi olmasına rağmen iskemiye dayanıklılık süresi fasiyokutan fleplere göre daha azdır. Fleplerde nekroz distalden proksimale doğru gelişir bunun nedeni flep distalinde perfüzyon basıncının en düşük olmasıdır(51). Flep distalinde gerçekleşen iskemi 6 -12 saati aşınca dolaşım tekrar saplandığında reperfüzyon hasarı ile mikrovasküler kapanma meydana gelir ve beslenemeyen dokuda nekroz oluşur. Kerrigan ve arkadaşları flepte meydana gelen nekroza sebep olarak üç teori tanımlamıştır. Birinci sebep flebin geniş planlaması sonucu distalinin beslenememesidir. İkinci sebep arteriyel tromboz, üçüncü sebep venöz trombozdur(15). Random ve aksiyel fleplerde tromboza pediküle bası, sepsis, hipotansiyon, sigara, diyabetik hastalığı, vazokonstriktörler sebep olabilir(51). Bu durumlarda dokuda kan akım hızı azalmakta ve tromboz oluşmaktadır. Serbest fleplerde anastomoz hattındaki endotel düzensizliği de kan akımını bozmakta tromboza sebep olabilmektedir.

İskemi reperfüzyon sonrası ATP, yıkımı sonrası oksijenle birleşerek bir süperoksit anyonu olan hipoksantin (ksantin oksidaz) oluşur. Sonrasında hücre içinde diğer oksijen radikallerine dönüşür(Tablo 3). İskemi sonucu hücre içi enerji seviyesi düşmesi ile hücre içine giren kalsiyum miktarı artar ve bazı enzimler aktive olur. Endotelde bulunan ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür. Bu enzim hipoksantini oksijenle reaksiyona sokarak oksijen radikalleri oluşturur. Oluşan oksijen radikalleri hücre membran yapısındaki proteinleri parçalar, sitoplazma bütünlüğü bozulur(51,56). Ayrıca oksijen radikalleri nötrofillere etki eder ve inflamatuvar nötrofil göçü artar. Nötrofiller dokuda birikir ve hasara sebep olur. Dokuda toplanan nötrofiller mikrovasküler oklüzyona neden olarak ya da direkt endotele zarar vererek doku perfüzyonunu bozmaktadır(51,57).



Tablo 3: İskemi reperfüzyon hasarı, oksijen radikallerinin oluş mekanizması(34)

2.7. FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNİ ARTIRICI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Flep cerrahisinde taşınan dokunun yaşatılmasında en önemli etkenler doğru flep seçimi ve planlaması, defektin iyi debritlemesi ve flep yatağının hazırlanması, flebin dikkatli kaldırılması, yerleştirilmesi ile ameliyat sonrası yakın klinik takiptir(51). Flebin yerleştirilmesinden sonra pansumanı ve ameliyat sonrası hastanın pozisyonu flep dolaşımı için önemli faktörlerdir. Hematom, bası, katlanma, anastomozda tromboz gibi durumlar klinik takip ile erken fark edilip flepler kurtarılabilirler. Ameliyat öncesi flebi etkileyebilecek sistemik durumlar (kan basıncı, vücut ısısı, kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı) değerlendirilmelidir. Örneğin sigara vazokonstriksiyona sebep olur, mikrocerrahi sırasında gelişen vazospazm damarda trombüse sebep olarak tüm flebin kaybına sebep olabilir(51).

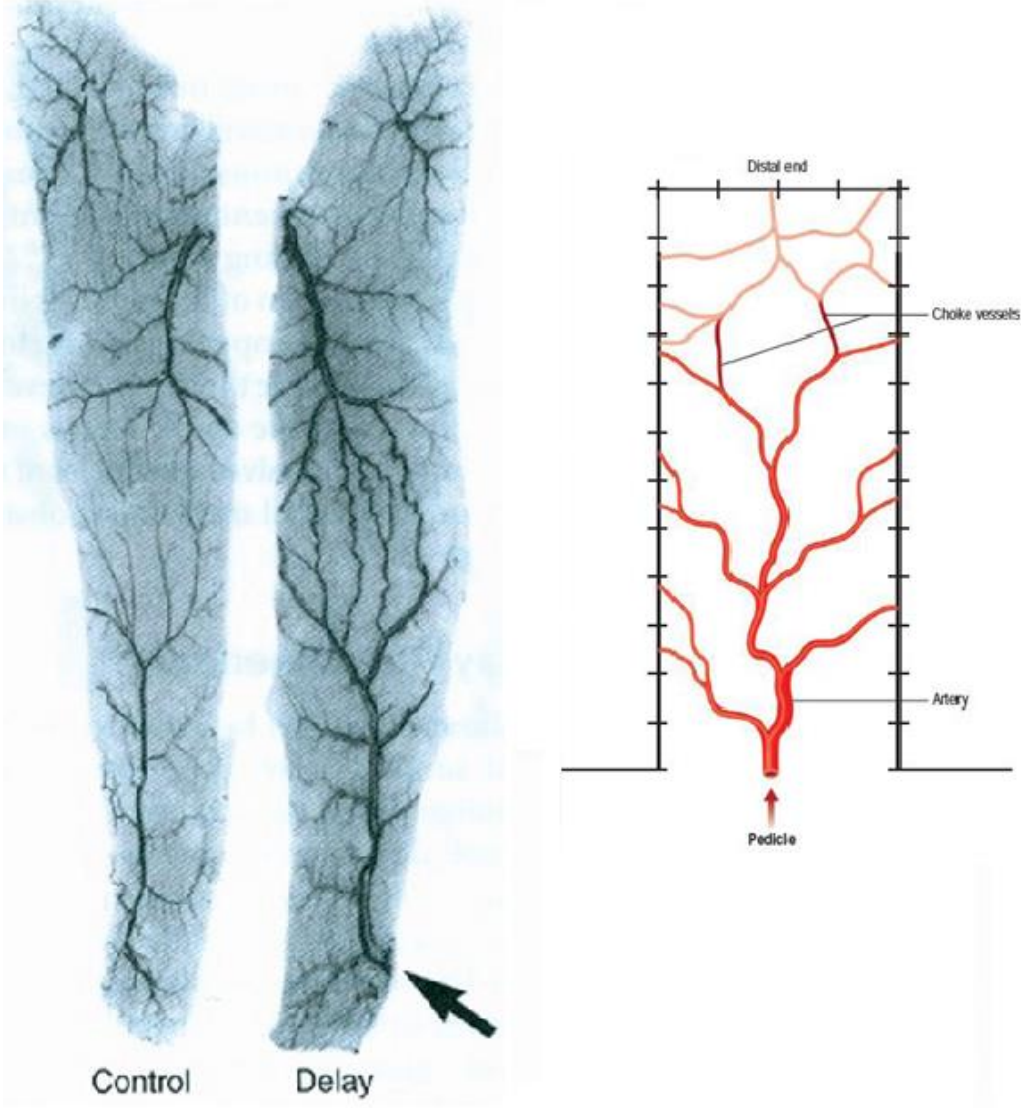
Hipotermi vazospazm ile perfüzyonda azalmaya sebep olur. Hipoterminin bir diğer etkisi iskemi reperfüzyon hasarından koruyucu olmasıdır. İskemik dokunun soğutulması ile metabolizma hızı belirgin olarak düşer ve iskemi periyodu uzar, bu da başarılı reperfüzyon ile sonuçlanır(51). Hipoterminin koruyucu etkisi, nötrofillere bağlı doku hasarının önlenmesi ile iskemiden çok reperfüzyon sırasında etkilidir. Bu etki, nötrofil birikiminin ve nötrofil aracılı doku hasarının azalmasıyla ilişkilidir(51). Flebin bulunduğu ortamın ısıtılması da vazokonstriksiyonu, kan viskozitesindeki artışı engelleyerek flep yaşamına olumlu etkide bulunur. Nemli ortamın da flep yaşamı üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Nemli ortam iskemik dokunu sıvı kaybı ile kurumaya bağlı kaybını azaltmaktadır(51).

2.7.1.CERRAHİ GECİKTİRME

Cerrahi geciktirme flep yaşayabilirliğini artırmada etkinliği kanıtlanmış klinik kullanımı mevcut güvenilir bir yöntemdir(58). Cerrahi geciktirme ile flepte damar genişliğinin, damar sayısının, kan akımının arttığı, damarların flebin uzun aksına göre geliştiği gösterilmiştir(59,60). İki aşamalı bir operasyondur. İlk operasyonda flep kısmi olarak kaldırılarak iskemiye maruz bırakılır. Bu sayede iskemiye duyarlılıkta azalma meydana gelir, hipoksinin tetiklediği mekanizmalar sonucu kapiller kan akımında artış sağlanır(61). İskemiye toleransı artan flep, bekleme dönemi sonrası alıcı alana transfer edilir. Taylor ve arkadaşları cerrahi geciktirme ile kapalı olan ‘choke ‘damarların açıldığını göstermiştir(Resim:6)(42). Cerrahi geciktirme ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) düzeylerinin artarak anjiogenez ve vazodilasyonun arttığı gösterilmiştir(61).

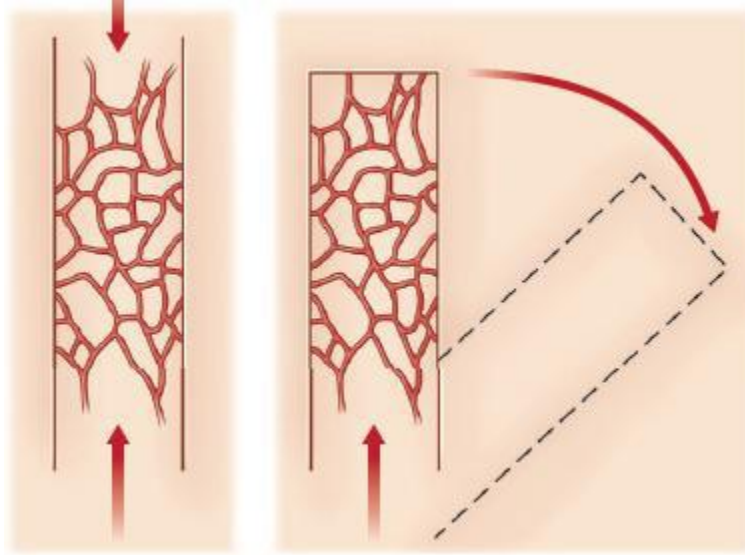
Cerrahi geciktirme birkaç şekilde yapılabilir. Aksiyel fleplerde iki ve daha fazla dominant arteri olanlarda arterlerden birinin cerrahi olarak bağlanması ile vasküler geciktirme yapılır(Resim:7)(62,63). Random fleplerde flep önce bipediküllü plana uygun şekilde kan akım yönüne paralel şekilde kenarlarından cilt insize edilir(Resim:8). Muskulokutan perforatörlerin zengin olduğu bölgede geciktirme yapılırken flep zeminden de ayrılır, zeminden neoanjiogenezisi önlemeye yönelik silikon plaka ve benzeri materyaller flep altına yerleştirilebilir. Bunu dezavantajı yabancı cismin enfeksiyon riskini artırmasıdır. Pang ve arkadaşları cerrahi geciktirme yapılan random fleplerde özellikle nekroz ihtimali fazla olan distal kısımda kapiller kan akımının arttığını göstermiştir(61).

Sistemik ek hastalıkları olan, radyoterapi görmüş, sigara kullanan, uzun flep ihtiyacı olan hastalarda cerrahi geciktirme flep yaşayabilirliğini artırmaya yönelik kullanılabilir. Bunun dışında bir flep kaldırılınca iskemi veya venöz dönüş problemi gözlenirse flep yerine iade edilip geciktirme yapılabilir(64). Sonrasında flep dolaşımı iyi olduğu gözlemlendiğinde ikinci aşamada flep taşınabilir. Cerrahi geciktirmenin olumsuz yönü ise iki farklı seans operasyon gerektiriyor olmasıdır.



Resim 6: (sağ)Geciktirme fenomeni ile açılan choke damarlar(20)

Resim 7: (Sol)Köpek rektus abdominus kası vasküler geciktirme. Ok ile gösterilen resim inferior epigastrik arter bağlanması sonrası 7. Gün, dilate choke damarlar görünmektedir(20).



Resim 8: Bipediküllü geciktirme yöntemi: flep uzun aksının iki tarafından kesilir ve zeminden ayrılır, bir süre bekleddikten sonra bir taraf pediküllü kesilir ve tek pedikül üzerinden kaldırılıp transpoze edilir(20)

2.7.2. İSKEMİK ÖN-KOŞULLAMA

İskemik ön koşullandırma çeşitli yöntemlerle flebin kısa süreli iskemiye maruz kalarak iskemiye toleransının artırılmasıdır. Avantajı geciktirme fenomenindeki gibi iki seans cerrahi gerektirmeden flep canlılığının artırılmasının amaçlanmasıdır. İlk kez ratlarda myokardiyal iskemi reperfüzyon modelinde iskemik ön koşullandırmanın myokarddaki infarkt miktarını azalttığı gösterilmiştir(53). İskemik ön koşullandırmanın etkileri erken ve geç olmak üzere iki dönemde gösterir. Erken dönem uygulama sonrası ilk 4 saat, geç dönem 24. saatte başlayıp 72 saat süre ile etki gösterir. İskemik ön koşullandırmanın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan araştırmalarda random fleplerin distalinde nötrofil birikimini azalttığı ve distalde flep canlılığına katkı sağladığı gösterilmiştir(53). İskemik ön koşullandırma için adenozin, monofosforil lipit A ve deksametazonun farmakolojik ajan olarak kullanımının flep canlılığını artırıcı etkisi gösterilmiştir(34). Bunun yanında sistemik yan etkilerinden dolayı farmakolojik ajanların klinik kullanımları sınırlıdır. Klinikte benzer etki için flep proksimalinin geçici olarak kleplmesi ile iskemik ön koşullandırma yapılabilmektedir(65,66). Turnike ile uzak iskemik ön koşullandırma üzerine domuzlarda çalışılmıştır. Üç siklus 10 dk iskemi 10 dk reperfüzyon iskemik ön koşullandırma çalışmasının latissimus dorsi kas flebinde nekroz alanında azalmayı sağladığı gösterilmiştir(34).

Isı ve ısı şok proteinleri ön koşullandırma için kullanılan bir başka mekanizmadır. Deneysel çalışmalarda ısı uygulanarak ısı şok proteinlerinin sentezinde artış ile flep canlılığında artış sağlanabileceği gösterilmiştir. Başlıca ön koşullandırma yöntemleri:

1. İskemi (flep geciktirme, klemleme),
2. Uzak İskemi (turnike),
3. Farmakolojik (adenozin, monofosforil lipit A, deksametazon),
4. Isı uygulaması olarak belirtilmiştir(34).

2.7.3. HİPERBARİK OKSİJEN

Hiperbarik oksijen tedavisiyle kandaki çözülmüş kısmi oksijen basıncının artırılması ile dokunun oksijenizasyonunun artırılması amaçlanır. Stewart ve arkadaşları hiperbarik oksijen tedavisinin random paternli cilt fleplerinde canlılık oranını artırdığını göstermiştir (67). Hiperbarik oksijen tedavisinin etkileri vaskülitteyi, kollajen sentezini artırır, yara iyileşmesini hızlandırır. Flepte ve alıcı dokuda kapiller ağrı artırır, arteriovenöz şantların kapanması ile mikrosirkülasyona daha fazla kan akımını sağlar, flep distalinde kan akımını artırır ve inflamasyonu azaltır(68). Ramon ratlarda karın fleplerinde hiperbarik hava (%21 O₂) ve hiperbarik oksijen (%100 O₂) ile canlılığın arttırıldığını göstermiştir(69).

2.7.4. FARMAKOLOJİK AJANLAR

Flep yaşaya bilirliliğinin artırılmasına yönelik kullanılan farmakolojik ajanlar güncelliği koruyan üzerine yeni araştırmaların yapıldığı bir konudur. Cerrahi geciktirmenin zorluklarından dolayı alternatif teknikler üzerine çalışmalar uzun yıllardır devam etmekte, yeni ilaçlar denenmektedir. Üzerinde çalışılan ilaçlar genel olarak antikoagülanlar, sempatolitikler, vazodilatatörler, kalsiyum kanal blokörleri, prostaglandin inhibitörleri, glukokortikoidler ve serbest radikal önleyici antioksidanlardır. Rohrich, flep yaşayan alanlarının arttırılmasında kullanılabilecek farmakolojik ajanların özelliklerini; kolay bulunabilmesi, kolay uygulanabilmesi, yan etkileri açısından güvenilir olması, tekrarlanabilir sonuçları olması, ucuz olması, etki mekanizmasının bilinmesi ve nekroz oranlarında azalma göstermesi şeklinde özetlemiştir(70).

2.7.4.1. ANTİKOAGÜLANLAR

Dekstran bakterilerin sukrozdan sentezlediği bir makro moleküldür. Kan viskozitesini azaltır, trombosit agregasyonunu ve adezyonunu engeller, kanama zamanını uzatır. İntravasküler sıvı volümünü artırır, volüm genişletici olarak da kullanılmaktadır. Anafilaksi, pulmoner ödem, aşırı volüm genişlemesi, kanama, karaciğer harabiyeti gibi yan etkileri

vardır. Süre ve doz kısıtlı olarak dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda rölatif kontrendikedir. İskemik flepte kullanımı tartışmalıdır(51). Mikrocerrahide kullanımı desteklense de klinik kanıt düzeyi düşüktür (71).

Heparin bir antifibrin ajandır. Antitrombin III'e bağlanarak etki gösterir. Bu sayede trombin gibi birçok pıhtılaşma faktörünü inhibe eder. Anastomoz hatlarında lokal yıkamada ya da sistemik olarak kullanılabilir. Sistemik kullanımında kanama ve hematoma oluşturma riski mevcuttur. Rumbolo ve arkadaşları mikrocerrahide yıkama sıvısına eklenen heparin ve ürokinazın etkilerini araştırmışlardır. Antikoagulan etkilerine rağmen serbest fleplerin yaşayabilirliğine olumlu katkısı kanıtlanamamıştır(51).

Aspirin antiagregasyon olarak trombozu engellemek amacıyla flep cerrahisinde kullanılmaktadır. Prostaglandin (PGI₂) inhibisyonu yapmadan tromboksan A₂ (TXA₂) inhibisyonu yaparak etki gösterir. İdeal dozu günlük 50-100 mg'dır(71).

Sülükler ısırıkları yerde venöz konjesyonu önlemek, buna bağlı dekompresyon yapmak, vasodilatör etkiler göstermek gibi etkileri ile özellikle serbest fleplerde kullanılmışlardır. Sülükler hirudin salgılayarak antikoagulan etki gösterir. Hiyalorinidaz salgılayarak vazodilatasyon yapar ve kanamayı uzatır. Isırık ile venöz boşalma için mekanik yol oluşturur. Venöz dönüş problemi olan fleplerde, replantasyonlarda kullanılmaktadır(51). Aeromonas hidrofili gibi bakteriyel enfeksiyonlara sebep olabilir, profilaksisinde 2. kuşak sefalosporin kullanılır.

2.7.4.2. RESEPTÖR VE AKSON BLOKÖRLERİ

Flep kaldırılması sırasında travma ile sempatik sinir blokajı ve katekolamin deşarjı olur. Noradrenalin, adrenalin, serotonin, prostoglandin F₂ (PGF₂), TXA₂, endotelinler vazokonstriktör olarak ortama salgılanırlar. Vazokonstriksiyon özellikle flebin distal kısımlarında iskemiye neden olur(22). Antiadrenerjik ilaçlar etkilerini nörotransmitter salınımı engelleyerek ya da adrenerjik sinire geri alınımını bozarak gösterirler. Rezerpin ve guanetidin flep canlılığını artırırken noradrenalin düzeyini düşürdüğü, ATP ve c-AMP seviyelerini artırdığı görülmüştür(72). Fentolaminin baş ve boyun bölgesi fleplerde yaşayabilirliği artıran etkileri görülmüştür(72).

İskemi reperfüzyon yaralanmasında hücre içi artan kalsiyumun etkili olduğu düşünülmektedir. Verapamilin kalsiyum kanal blokörü etkisi ile oksijen radikalleri ile oluşan hücre hasarına yönelik koruyucu etkisi bildirilmiştir(73). Nitrik oksit sentez inhibitörleri ile yapılan deneysel çalışmalarda flep kaldırıldığı ilk 24 saatte ödem ve hiperemiyi azaltarak flep yaşamını artırdığı gözlenmiştir(74). Beta adrenerjik reseptör blokörü isoxuprinenin sıçanlarda

yapılan çalışmalarda yaşayan flep alanını artırdığı gösterilmiştir(75). Klorpromazin alfa adrenerjik reseptör blokörüdür. Noradrenalinin etkisini azaltarak vazodilatasyon yapar bu mekanizma ile flep yaşayabilirliğine yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Amrinone selektif fosfodiesteraz-3 inhibitörüdür, pozitif inotropik ve vazodilatör etkisi mevcuttur flep dolaşımına olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir(76).

2.7.4.3.DİREKT DÜZ KAS GEVŞETİCİLER

Diltizem, nifedipin ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokörleri damar duvarındaki düz kaslara etki ederek vazodilatasyona, flep kan akımında artışa sebep olurlar. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların flep sağ kalımına olumlu etkileri gösterilmiştir ve düz kaslar dışındaki etkileri de ortaya konmuştur. Diltizem damar duvarında vazodilatasyon yaparken PGI2 salınımını da uyararak trombosit agregasyonunu da engellemektedir(76). Lidokain ve pentobarbital lokal uygulandığında mekanik travmanın sebep olduğu vazospazmı çözümede etkili bulunmuştur, bunun yanında mikrovasküler tromboza sebep olmak gibi etkileri de saptanmıştır(76).

2.7.4.4.NİTRİK ASİT UYARICILARI

Nitrik Oksit (NO); L-arjinin'den Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) tarafından endotelial hücrelerde üretilir. Kısa ömürlü, lipofilik bir moleküldür. NO; vasküler relaksasyonda, anjiogenezin uyarılmasında, nörotransmitterlerin iletiminde, trombosit agregasyonunun engellenmesinde, immun sistemde humoral savunmada ve hücre içi iletişimde görevlidir(77). NO ile yapılan deneysel çalışmalarda, VEGF artışı ve flep yaşayan alanında artış gösterilmiştir. NO kaynağı olan L-arjinin'nin de deneysel çalışmalarda cilt fleplerinde iskemik nekrozun azaldığı gösterilmiştir(77).

2.7.4.5.KANIN REOLOJİK ÖZELLİKLERİNİ DEĞİŞTİREN AJANLAR

Fluorokarbonlar kanın oksijen taşıma kapasitesini artırarak ve mikrosirkülasyonu düzelterek kan viskozitesini azaltabilmektedir.

Pentoksifilin; fibrinojen seviyesini azaltarak kan viskozitesinde azalmaya sebep olur. Pentoksifilin; lökositlerin şekil değiştirme yeteneğini, kemotaksisini artırırken, trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltır. Plazminojenlerin aktivasyonunu, plazmini ve antitrombin III'ü artırır. Yapılan çalışmalarda oral verilen pentoksifilinin, flep yaşayan alanını artırdığı görülmüştür(76).

2.7.4.6. İSKEMİYE TOLERANSI ARTIRAN AJANLAR

Steroidlerin iskemi toleransını artırmada etkili oldukları gösterilmiştir. Steroidler membran stabilizasyonunu artırır, anti inflamatuvar etki gösterirler(51). Nötrofillerin dokuya penetransını, doku ödemi azaltırlar. Steroidlerin enfeksiyon riskini artırmaları ve sistemik yan etkileri nedeni ile kullanımlarında dikkatli olunmalıdır(51). Araştırmalarda prednizolonun, allopurinol ile birlikte kullanıldığında flep canlılığını daha fazla artırdığını gösterilmiştir. Prednizolonun daha etkili olması için operasyon öncesi başlanması ve sonrasında 48 saat devam edilmesi önerilmektedir. Prednizolonun random fleplere göre aksiyel fleplerde daha etkili olduğunu savunulmuştur(76).

Deksametazonun da flep yaşamını benzer etkileri olduğu gösterilmiştir(1,76). Hoşnuter ve arkadaşları lokal deksametazon uygulaması ve iskemik ön koşullandırma üzerine araştırma yapmışlardır. Birlikte uygulandığında sadece deksametazon uygulanan ve sadece pedikülü klemplenen gruplara göre anlamlı düzeyde flep yaşayabilirliğinde artış tespit etmişlerdir(78).

Desferroksamin serbest radikalleri bağlama ve demir tutma özelliklerine sahiptir. Bu ajanın da flep yaşayabilirliğine olumlu etkileri saptanmıştır(76).

2.8. HAYVAN MODELLERİ

2.8.1. SIRT BÖLGESİ FLEPLERİ

Deri anatomisi insandan önemli ölçüde farklı olmasına karşın düşük maliyetle geniş çaplı çalışmalar yapılabilmesi yüzünden sıçan, deri flebi araştırmalarının en sık yapıldığı denektir(79). Sıçan derisi ile insan derisi arasındaki en önemli fark sıçan derisinin dermal tabakasının altında bulunan pannikulus karnozus tabakasıdır. Kas yapısında olan bu tabaka derin kas fasiyasına gevşek olarak bağlanmasına rağmen dermise sıkıca yapışmıştır. İnsanlarda, pannikulus adipozus adı verilen yüzeysel fasiya vardır ve derin fasiya ile ilişkilidir. Deri yapısının farklılığına rağmen her iki türde de pannikulus tabakasının fleplere dahil edilmesi damarlanmayı artırır. Deri flepleri geciktirme kavramını araştırmak için ideal fleplerdir ve farklı beslenme paternine sahiptirler(79).

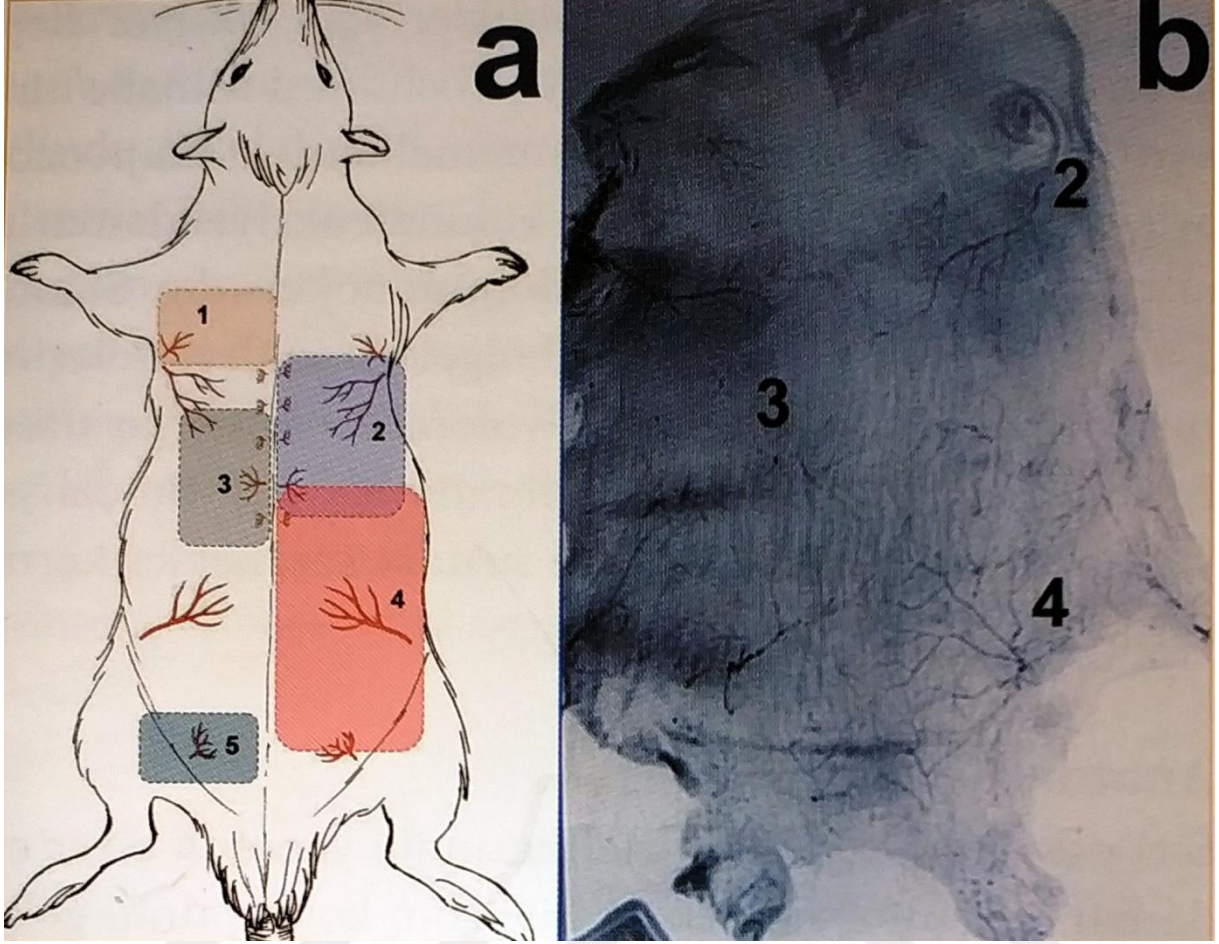
Sıçan sırtından hazırlanan flep modeli, ilk olarak 1965 yılında Robert McFarlane ve arkadaşları tarafından tanımlanan kranial tabanlı yarımada şekilli sıçan sırt deri flebidir(80). O yılların gözde konularından biri olan “geciktirme kavramını” araştırmak üzere geliştirilmiş olan bu model “random” dolaşım paternine sahip kabul edilmiş ve sonraki yıllarda çeşitli

araştırmalarda kabul görmüştür. Flep beslenmesinin özellikle flep geciktirme kavramının araştırıldığı modellerde standart bir nekroz alanının bulunması ve kolay hazırlanması nedeniyle bu flep sıklıca tercih edilmiştir(79). Ian Taylor ve Toshiharu Minable'nin 1992 yılında yayınladıkları ayrıntılı anatomik çalışmada memelilerdeki "anjiozom"ların tanımlanması ve bu arada sıçanın sırt bölgesinde bulunan aksiyel damarlara da değinilmesi flep araştırmalarında önemli bir dönüm noktası olmuştur(41,42,79). Syed ve arkadaşları tarafından aynı yıl sıçanın göğüs ve sırt bölgelerinin deri dolaşımını araştırıp, sırt bölgesinde biri lateral torasik diğeri de ilyolomber damarlar üzerinde hazırlanan iki ayrı flep modeli tanımlanmıştır(79).

2.8.2.ANATOMİ

Sırt derisinin dolaşımı orta hattın iki yanında birer çift halinde bulunan üç ana damar sisteminden gelir(Resim 9). Anjiozom kavramının anlaşılmasından sonra flep dolaşımı araştırmalarında bu üç sistem üzerinden farklı modeller hazırlanabilmektedir. Kranialde aksiller arterden çıkan lateral torasik arterin dorsal dalı, kaudalde aorttan doğrudan çıkan ilyolomber damarların ilyak dalı ve ortada kalan bölgede dördüncüden on ikinciye kadar olan interkostal damarların dorsal dallarından gelen dalcıklar sırt derisini kanlandırır(79). Ancak interkostal damarlar içinde yalnız bir tanesi diğelerinden daha geniş olup damarlı bölge olarak değer taşır. Bunların dışında skapula üzerinde ve gluteal kas bölgesinde iki küçük damar sistemi de sırt bölgesi dolaşımına katkıda bulunmaktadır. Skapula üzerinden enseye kadar olan dar bir alan aksiler arterin sirkumfleks-subscapuler trunkusundan gelen dallardan kanlanırken, aşağı kalça bölgelerindeki küçük bir alan kaudal femoral arterden gelen biceps femoris kas perforatörü ile kanlanır(79). Lateral torasik arter sırt derisinin yukarı yarısını kutanöz maksimus kası yoluyla beslerken, toraks alt kenarı üzerinde kalan küçük bir alan posterior interkostal damarların geniş olanından kan alır.

Sırt derisinin kaudal yarımının neredeyse tamamını besleyen ilyolomber damarlar renal arterin aşağı seviyesinden, abdominal aortadan çıkarlar. ıktıktan sonra her iki damar laterale doğru ilerler ve psoas kasının lateral sınırı hizasında ilyak ve lomber adı ile iki dala ayrılır. Bu dallardan lomber arter kuadratus lumborum ve psoas kaslarına dallar vererek karın arka duvarına dağılır. İlyak dal ise laterale ve arkaya doğru gider, inguinal ligamanın lateralinden karın boşluğunu terk edip arkaya döner. Kas planını delip arka-yan tarafta yüzeyelleştikten sonra pannikulus karnosus altına girip kalın anterior ve ince posterior dallarına ayrılır(79). Posterior dal kalça bölgesini kanlandırır, anterior dal böğür bölgesinin derisini besler. Arteri izleyen yandaş bir ven mevcuttur. İliyolomber damarlar sırtta orta çizgiden ön aksiler çizgiye, yukarıdan 12. Kaburgadan aşağıda kuyruk köküne kadar geniş bir alanın kanlandırır(79).



Resim 9: Sırt derisi dolaşım anatomisi. a) Sırt dolaşımının 5 temel damar sistemi: 1. Sirkumfleks- subskapular trunkusun dalları, 2. Lateral torasik arter, 3. Posterior interkostal arterlerden geniş olan, 4. İlyolomber arterin ilyak dalı, 5. Kaudal femoral arterden gelen biceps femoris kas perforanı. b) Sıçan dorsal cildini kanlandıran flep tasarımıda önem taşıyan damar sistemleri mikroanjiyografik görünümü: 2-lateral torasik, 3- posterior interkostal, 4- ilyolomber arter(79).

2.8.3. SIRT YARIMADA FLEPLERİ

Sıçan sırtında hazırlanan flep modeli ilk olarak 1965 yılında Robert Mcfarlane ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(80)(Resim 19). Geciktirme fenomeninin araştırılması için geliştirilen bu model random dolaşım paternli kabul edilmiş sonraki yıllarda çeşitli araştırmalarda kabul görmüştür. Flep geciktirme fenomeninin araştırıldığı flep modellerinde standart bir nekroz alanının bulunması önemlidir. Böyle bir modelde yaşayan ve yaşamayan flep bölgelerinin yanında dolaşımı sınırda olan bir ara bölge olması dolaşıma etki eden durumların sonuca etkilerinin gözlenmesine olanak verir(79). Mcfarlane'nın tanımladığı bu flep sonraki yıllarda adıyla anılmıştır. Değişikliklere uğrasa da kolay hazırlanması ve uç kısmında nekroz olması sebebi ile sık kullanılmaktadır.

McFarlane flebi planlaması sabit noktalara dayanmaktadır. Her iki skapula ve posterior ilyak çıkıntılar işaretlenip, flep bu noktalar arasında planlanır. Kendi tanımlamasında flep kranial tabanlıdır. Flepte en boy ölçümleri santimetre yerine bu anatomik noktalara göre planlanmaktadır, bunu sonucunda hayvanın büyüklüğüne göre flep boyutu da değişebilmektedir(80). Flep 250-350 gr ağırlığındaki hayvanda 10x4 cm boyutlarındadır. Burada amaç sabit anatomik noktaların referans alınması ile hayvan büyüklüğünden bağımsız olarak flebin hep aynı damarlardan beslenmesinin sağlanmasıdır. Buna rağmen flep nekroz oranları aynı büyüklükte olmamıştır. Fleplerde distalde nekroz oluşmuş ama oran %22 ile %50 arasında değişiklik göstermiştir(80). Sonraki çalışmalar McFarlane flebini değiştirerek tutarlı nekroz oranlarına ulaşmayı amaçlamıştır.

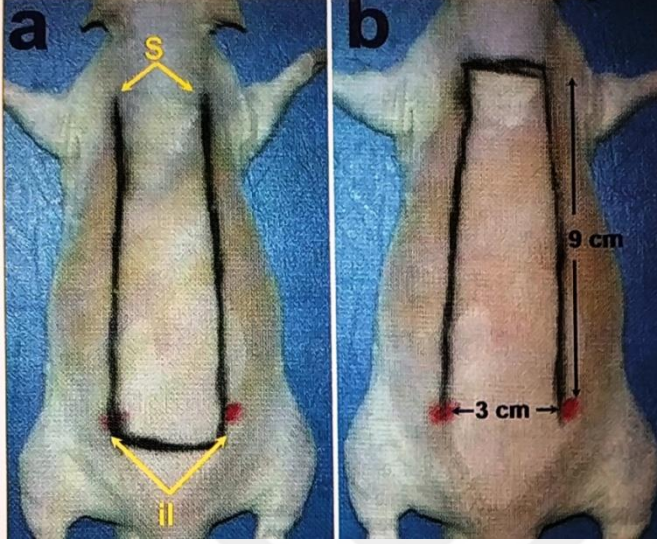
Adamson ve arkadaşları kaudal tabanlı ve 1:3 en boy oranı ile planlamıştır(Resim 10). Korloff ve arkadaşları flep altına teflon tabak yerleştirerek tabandan beslenmesini engellemiştir. Yapılan sonraki çalışmalarda flep uzunluğu 9 cm ve daha uzun olanlarda tabandan beslenmenin sonucu etkilemediği gösterilmiş ve bu yöntem terk edilmiştir(79).

Roger Khouri ve arkadaşları sırttaki yarımada fleplerinde tutarlı nekroz oranı sağlayıp modeli standardize etmek için başarılı çalışmalar yapmışlardır. Yapılan çalışmalarda en tutarlı nekroz oranları eni 3 cm olan kaudal tabanlı fleplerde ortaya çıkmıştır(81). Yapılan tasarımda skapula ile ilyak çıkıntılar arasında eni 3 cm, boyu 9 cm boyutlarında kaudalden beslenen fleplerde daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir(81). Bu tasarım küçük değişiklikler ile halen kullanılmaktadır. Deney gruplarında daha az hayvanla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınabildiği düşünülmektedir(79).

Sırt yarımada flepleri kaldırılırken deri altındaki pannikulus karnosus kası flebe dahil edilir, derin kas fasyası üzerinden kesilir. Deri ve altındaki pannikulus karnosus kasından oluşan yarımada biçimli flep kas üzerindeki gevşek ve kısmen avasküler planda kolayca ilerlenerek kaldırılır. Kranial ve kaudalden flebe gelen dallar flebin planlamasına göre korunur ya da kesilir. Sırt flebi kaldırıldıktan sonra yine aynı yere iade edilir ve sütüre edilir. Sonrasında deney protokolüne göre izlenir. Sırt flepleri ameliyat sonrasında karın fleplerine göre korunması daha kolaydır, otokanabilizasyon riski daha azdır, bunu yanında hayvanın sırtını kafese sürtüp flebe zarar verme riskine karşı kapalı pansuman kullanılabilir(79).

Deri flebi çalışmalarında sonuçları etkileyebilecek birkaç nedene dikkat etmek gereklidir. Epidermin mitotik aktivitesinin flep yaşamında dikkate değer bir faktör olabileceği ve epidermal yenilenme zamanı 20°C'lik ortam ısısında 19 gün iken bu sürenin 25-30°C arası ısılarda 8,5 güne kadar kısaldığı bildirilmiştir(79). Bunu yanı sıra soğuk ortam ve vazospazmın da flep dolaşımını olumsuz etkileyebileceği unutulmamalıdır. Bir diğer değişken

ise hayvanların cinsiyetinde ortaya çıkabilir. Dişi hayvanlardaki östrojen siklusu flep dolaşımı ve yaşama/nekroz oranlarını ve flep kontraksiyonunu etkileyerek sonuçların güvenilirliğini etkileyebilmektedir(79).



Resim 10: Sırt yarımada flepleri. **a)** Kranial tabanlı 'rondom' dolaşım paternli 'McFarlane' flebi. Flep tasarımı her iki skapula (S) ve her iki posterior ilyak çıkıntılar (il) arasında belirli anatomik noktalar üzerinden hazırlanır. **b)** Kaudal tabanlı yarımada flebi Adamson ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Anatomik noktaları gözetmekle birlikte 1:3 en boy oranı esas alınmıştır(79).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneylei Yerele Etik Kurulu (KOÜ HADYEK) onayı ile (proje no 2019/27, tarih 26.12.2019), Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nde (KOÜ-DETAB) yapılmıştır. Araştırma için Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminden (proje no: TTU-2020-2085) bütçe desteği alınmıştır.

3.1. DENEY HAYVANLARI VE BAKIM-BARINMA KOŞULLARI

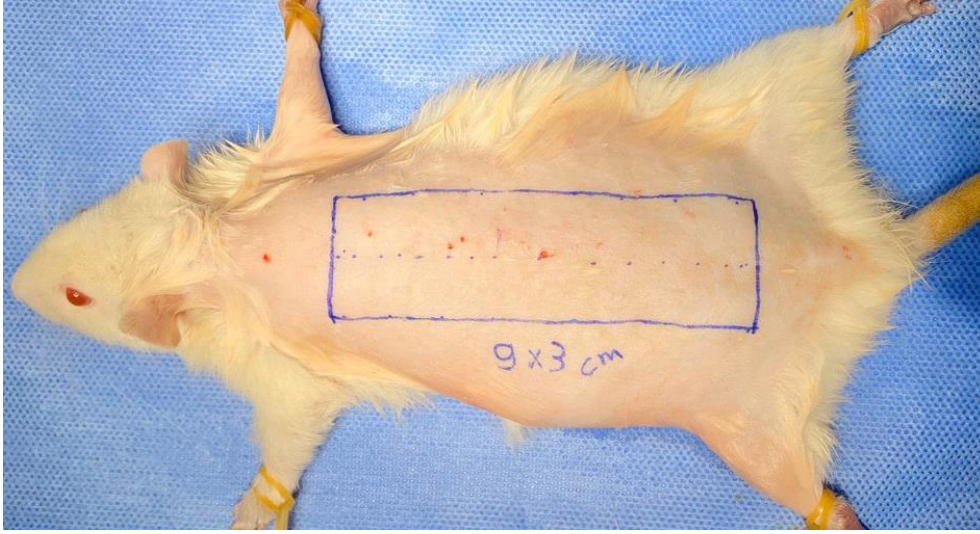
Çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Biriminde (KOÜ-DETAB) üretilen, ortalama yaşı 8 hafta olan, ağırlıkları 250-350 g arasında değişen toplam 48 adet Sprague-Dawley cinsi genç erişkin dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar ışıkların sabah saat 08.00'da yakıldığı 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamın ve 22 ± 2 C⁰ sıcaklığın sağlandığı, nemi %60-70 oranında korunan uygun kafeslerde tek tek barındırıldı(Resim 11). Sıçanlara herhangi su kısıtlaması veya özel diyet yapılmadı, %18-20 protein içeren pellet sıçan yemi ve musluk suyuyla beslendi. Hayvanlar laboratuvar sorumlusu veteriner hekim tarafından günlük gözlemlendi. Yapılan araştırmada pre-klinik hayvan çalışma ve araştırmaları ile ilgili kurallara sadık kalındı(82).



Resim 11: KOÜ-DETAB operasyon sonrası bakım ünitesi

3.2. FLEP MODELİ

Çalışma için 1965 yılında McFarlane tarafından tanımlanan(80), 1986 yılında Khouri tarafından modifiye edilen sıçan sırtı yarımada flebi tercih edildi(81). Bu model çalışmalarda random flep modeli olarak kabul edilmekte(79) flep canlılık nekroz çalışmalarında sık kullanılmaktadır(83,84). Flep kaudal tabanlı 9 x 3 cm boyutunda skapulalar ve posterior ilyak çıkıntılar arasında planlandı(Resim 12). Flebin tabanı kalça eklemleri hissedilerek bu hattan geçen transvers bir hat üzerine oturtuldu. Flebin beslenmesi sıçan sırtı vasküler anatomisinde tanımlanan sağ ve sol iliolumber arterin ilyak dalından kaynaklanmaktadır. Khouri'nin tanımladığı flep modifikasyonunun seçilme sebebi flebin distalindeki nekroz oranının benzer modellere göre daha tutarlı olması, planlanması kolay bir flep olması, karın fleplerine göre otokanabinizasyon riskinin az olmasıdır.



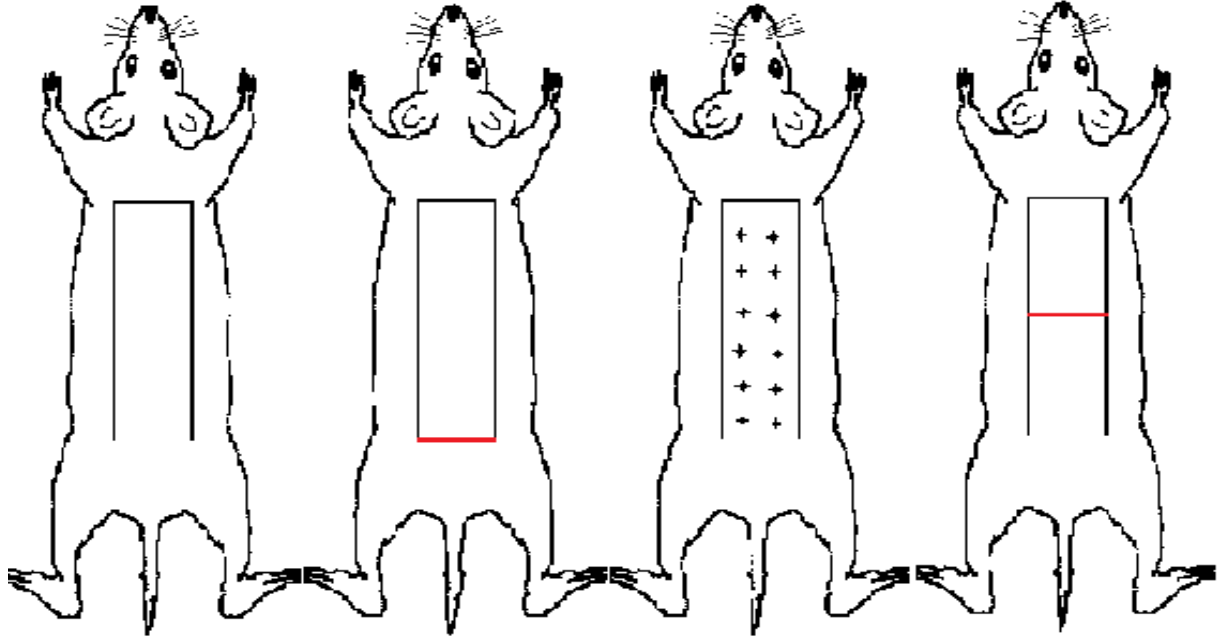
Resim 12: 9 x 3 cm kaudal tabanlı sırt yarımada flebi

3.3 ANESTEZİ

Anestezi için hayvanlara intraperitoneal 50 mg/kg Ketamin(Ketalar® 50 mg/ml 10 ml flakon Pfizer) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun® %2 25 ml flakon Bayer) uygulandı. Ek doz gereklilik halinde 10 mg/kg Ketamin (Ketalar® 50 mg/ml 10 ml flakon Pfizer) uygulanması planlandı.

3.4. DENEY GRUPLARI

Hayvanlar her grupta 12 hayvan olacak şekilde rasgele 4 gruba ayrıldı. 1. Grup: kontrol grubu; 2. Grup (P): pedikülü flep tabanından tam kat transvers kesilip primer onarılan skar ile iyileşen grup; 3. Grup (T): flep gövdesi travmatize edilen grup; 4. Grup (OP): flep uzun aksının ortasından tam kat transvers kesilip primer onarılan skar ile iyileşen grup şeklinde gruplandırıldı(Şekil 1).



1. Grup: (K)

2. Grup: (P)

3. Grup: (T)

4. Grup:(OP)

1.Grup : Kontrol grubu (K)

2.Grup : Pedikülü flep tabanında tam kat transvers kesilip primer onarılan skar ile iyileşen (P)

3.Grup : Flep gövdesi travmatize edilen (T)

4.Grup : Flep uzun aksının ortasından tam kat transvers kesilip primer onarılan skar ile iyileşen (OP)

Şekil 1: Deneysel grupları ve şematik çizimi

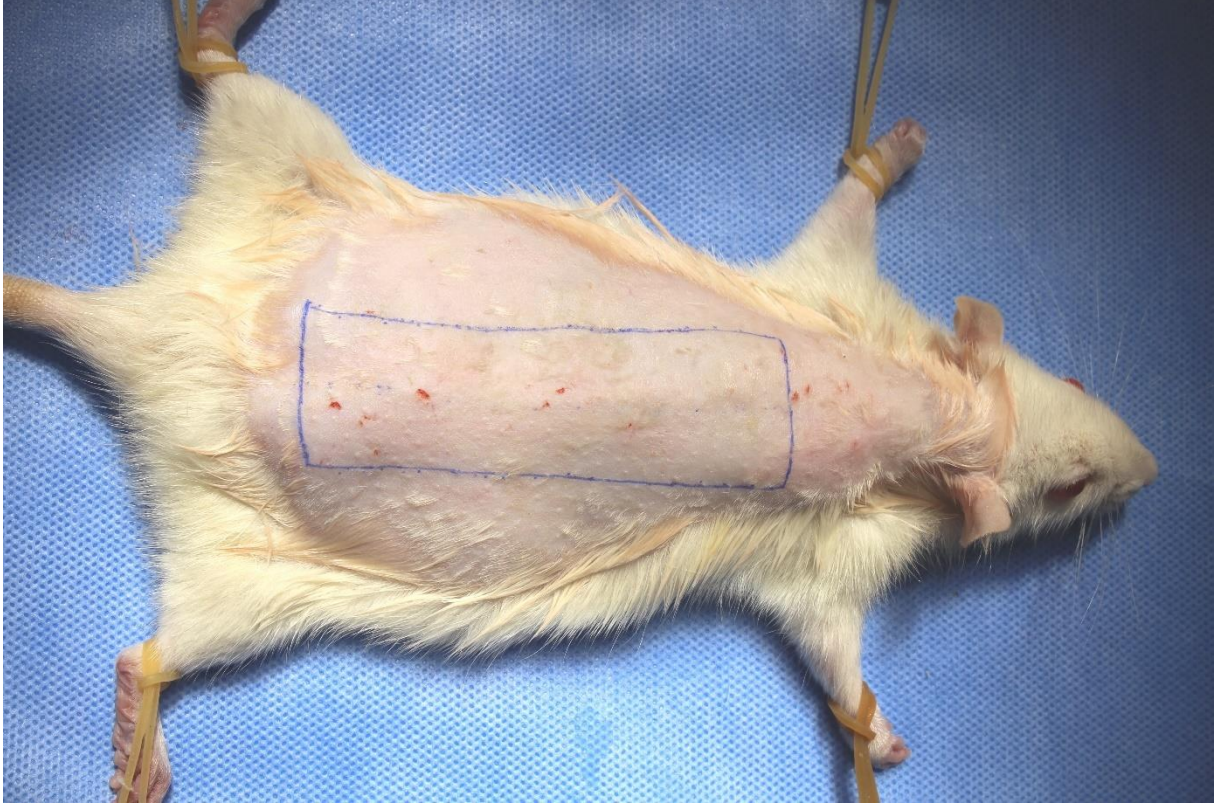
3.5. DENEY PLANI

Deneysel çalışması boyunca bütün hayvanlarda cerrahi sırasında sterilizasyon kurallarına uyuldu. Tüm gruplarda tüm işlemleri aynı cerrah gerçekleştirdi. Anestezi indüksiyonu sonrası sıçanların sırt bölgesi tıraşlandı ve povidon iodin ile temizlendi. Sıçan pron pozisyonda yatırıldı ön ve arka ekstremiteler ekstansiyonda olacak şekilde deney masasına sabitlendi.

1.Grup: Kontrol Grubu (K)

Sıçan sırtında 9 x 3 cm uzunluğunda kaudal bazlı flep planlandı(Resim 13). Flep tabanı her iki ilyak çıkıntılar arasına oturtuldu. Önce her iki lateral kenar insize edildi, cilt ve pannikulus karnosus kası flebe dahil edilerek kas fasyası üzerinden avasküler planda bipediküllü hale getirildi ve en son distal kısım insize edilerek flep zeminden kaldırıldı(Resim14). Zemin ile arasındaki perforatörler dikkatlice yakılarak kanama kontrolü

yapıldı. Sonrasında flep 4-0 keskin ipek sütür devamlı dikişler ile sütüre edilerek kaldırıldığı alana iade edildi(Resim 15). Cerrahi işlem sonrasında sütür hatlarında kan kalmayacak şekilde povidon iodin ile silinerek pansuman yapıldı, hayvanlar kafeslerine alındı. Operasyon sonrası 3 gün günlük pansuman yapıldı ve hayvanlar 7 gün enfeksiyon, seroma, hematoma, sütür hatlarında açılma, otokanabinizasyon açısından takip edildi. Değerlendirme aşamasına geçildi.



Resim 13: Kaudal tabanlı 9x 3 cm sırt yarımada flebinin planlanması



Resim 14: Flebin kaldırılışı ve alt yüzünün makroskopik görünümü

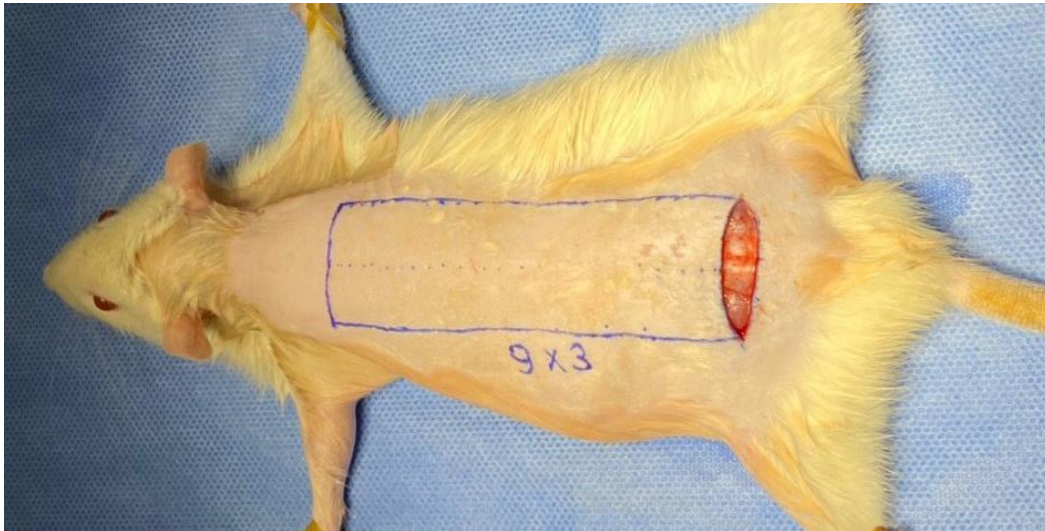


Resim 15: Flebin kaldırıldığı zemine suturelerle adapte edilmesi

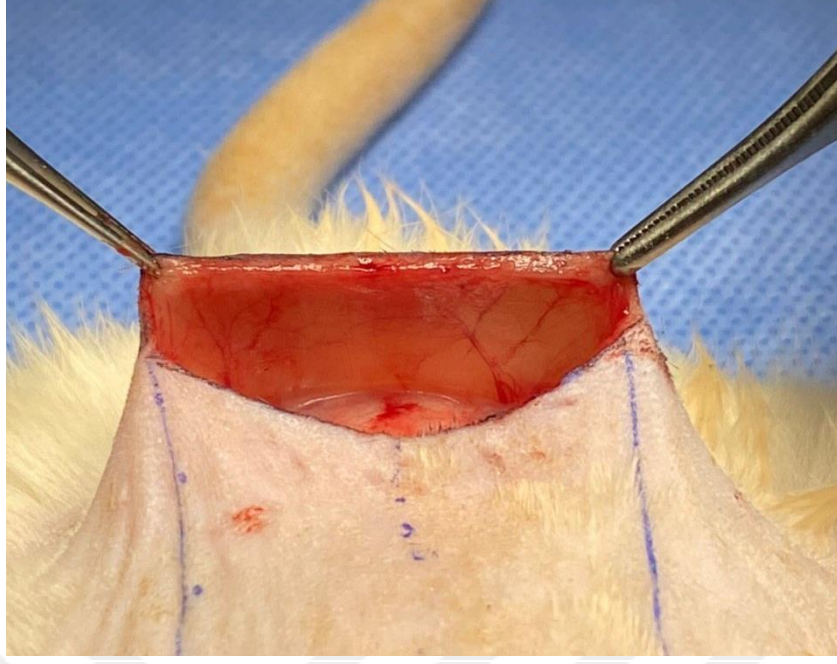
2.Grup: Pedikülü flep tabanından tam kat kesik (P)

Sıçan sırtında 9 x 3 cm flep planlandı. Flebin tabanında her iki iliak çıkıntılara gelecek şekilde 3 cm transvers çizgi çizildi. Sonrasında bu çizgi cilt ve pannikulus karnosus kasını içerecek şekilde tam kat kesildi(Resim16,17) kanama kontrolü yapıldı ve 4-0 ipek sütür ile aralıklı primer onarıldı(Resim 18). Cerrahi işlem sonrasında sütür hatları kan kalmayacak şekilde povidon iodin ile silinerek pansuman yapıldı. Sonrasında hayvanlar kafeslerine alındı. Operasyon sonrası 3 gün boyunca günlük pansuman yapıldı. Hayvanlar 45 gün süre ile takip edildi.

Hayvanlar 45. gün ikinci kez operasyona alındı daha önce insizyon yapılan ve sütüre edilen hattın skar ile iyileştiği görüldü(Resim 19). Bu hat flep pedikülü olacak şekilde kaudal tabanlı 9 x 3 cm boyutundaki flep kaldırıldı(Resim 20), kanama kontrolü yapıldı ve tekrar yerine 4-0 ipek sütür ile devamlı sütürler ile sütüre edildi(Resim 21), pansuman yapıldı. Flep kaldırılınca alt yüzünde skar görüldü(Resim 20) skarın olduğu hat boyunca büyük damarların kesintiye uğradığı, daha küçük çaplı damarların skar hattının karşısına geçecek şekilde longitudinal hatta oluşmuş olduğu görüldü. Operasyon sonrası 3 gün günlük pansuman yapıldı. Hayvanlar 7 gün süre ile takip edildi. Değerlendirme aşamasına geçildi.



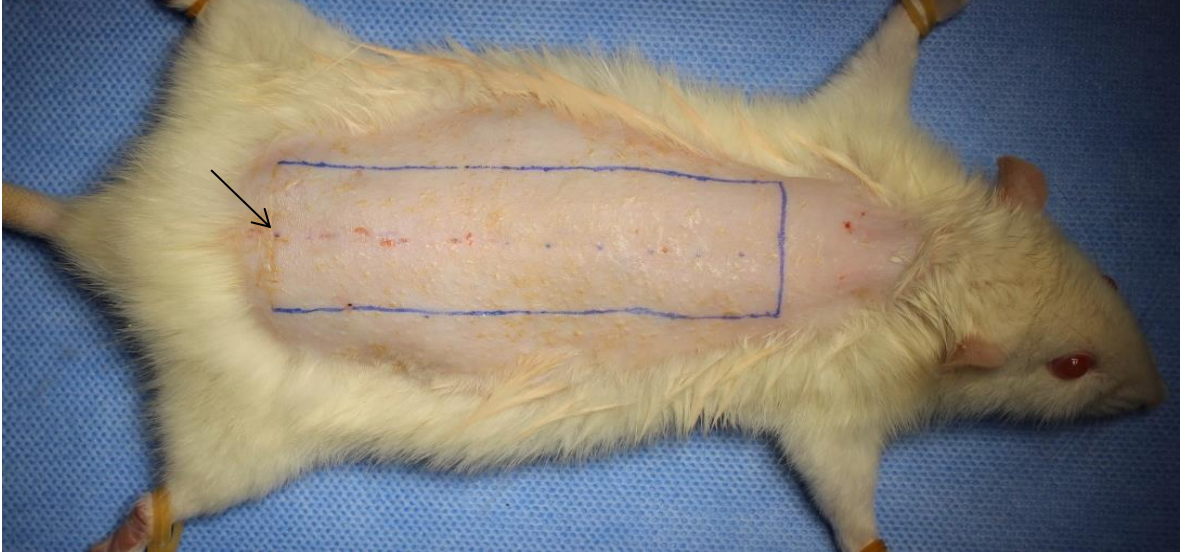
Resim 16: 3 cm çapında pedikülün tam kat kesilmiş hali



Resim 17: Kaudalden gelip flebi besleyen damarların tam kat kesilmiş görüntüsü



Resim18: Tam kat kesilen flep tabanının suture edilmiş hali



Resim 19: 2. Grubun 45. gün görüntüsü: kesinin skar ile iyileştiği görünüyor(ok).



Resim 20: 2. operasyonda kaldırılan flebin alt yüz görünümü: pedikülün kesildiği skar hattında(Oklar) yeni damar oluşumları görülüyor.

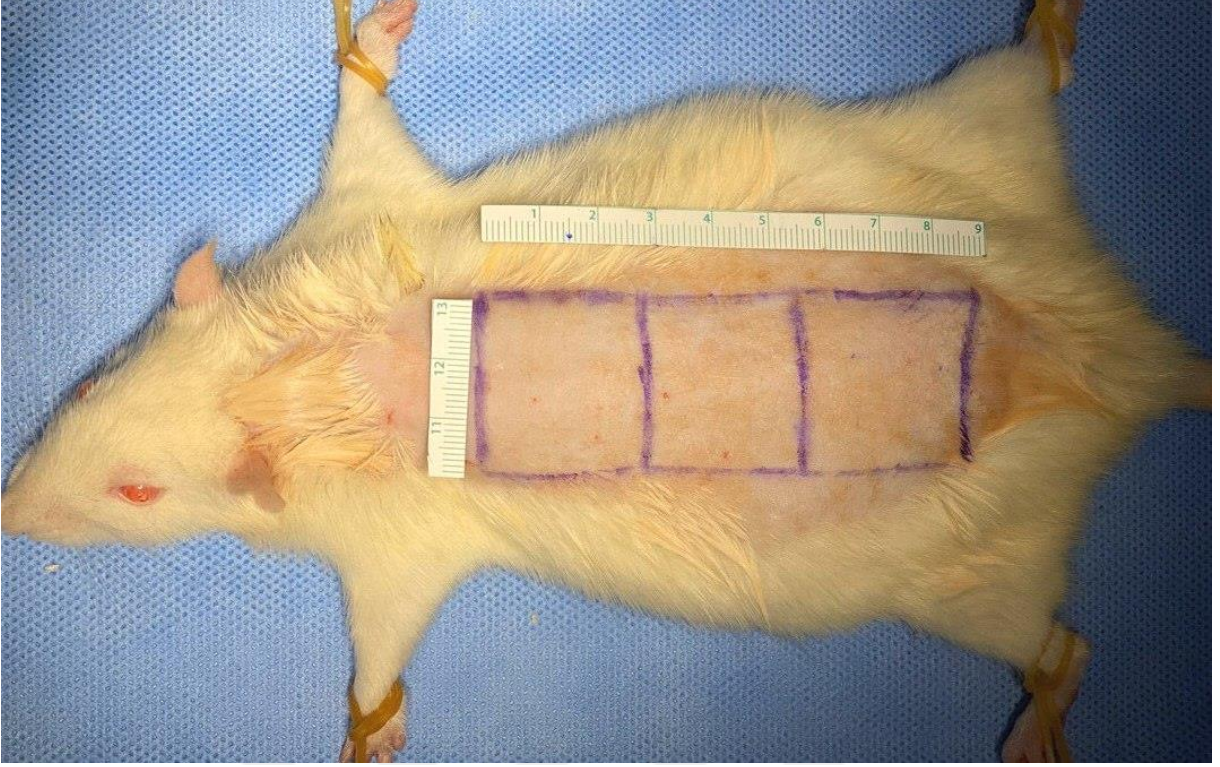


Resim 21: 2. operasyonda kaldırılan flebin eski yerine adapte edilmiş hali

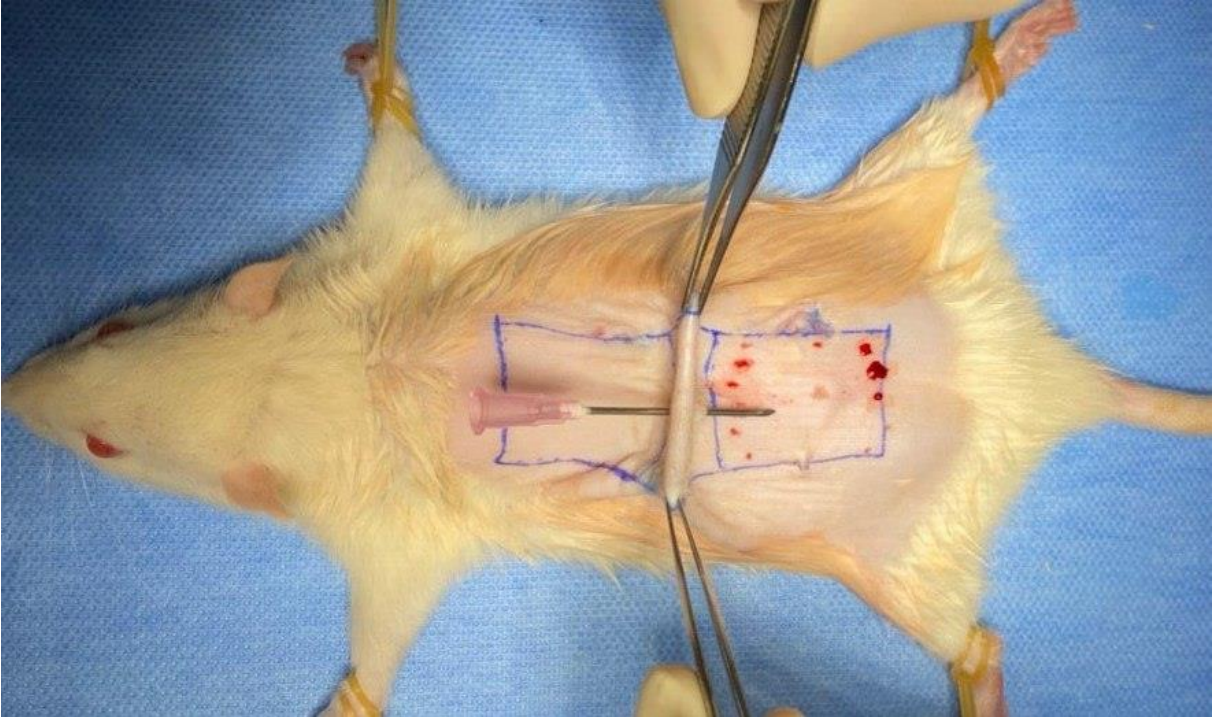
3. Grup: Flep gövdesi travmatize edilen (T)

Sıçan sırtında 9 x 3 cm boyutunda aynı anatomik noktalar gözetilerek flep planlandı. Flep uzun aksı boyunca proksimal orta ve distal olmak üzere 3 x 3 cm uzunluğunda üç eşit parçalara bölündü(Resim 22). Her bölge karşılıklı kenarlarının orta noktasından penset ile zeminden kaldırılarak flep çadır haline getirildi. 18G pembe enjektör iğnesi ile çadır yapılan flep tam kat delindi tarafından ciltten çıkıldı(Resim 23). 12 delme işlemi yapılarak bir bölgede 24 delik açıldı. Toplamda flep üzerinde 27 cm² alanda 72 adet homojen dağılım gösteren bölgelerde eşit dağılan delik açıldı ve bu şekilde flep gövdesi travma modeli oluşturuldu(Resim 24). Ardından hayvan sırtına 3 dk sf ile ıslatılmış gazlı bez ile bası uygulandı kanama kontrolü sağlandı. Cerrahi işlem sonrasında sıçan sırtı kan kalmayacak şekilde povidon iodin ile silinerek pansuman yapıldı. Sonrasında hayvanlar kafeslerine alındı. Operasyon sonrası 3 gün günlük pansuman yapıldı. Hayvanlar 45 gün süre ile takip edildi.

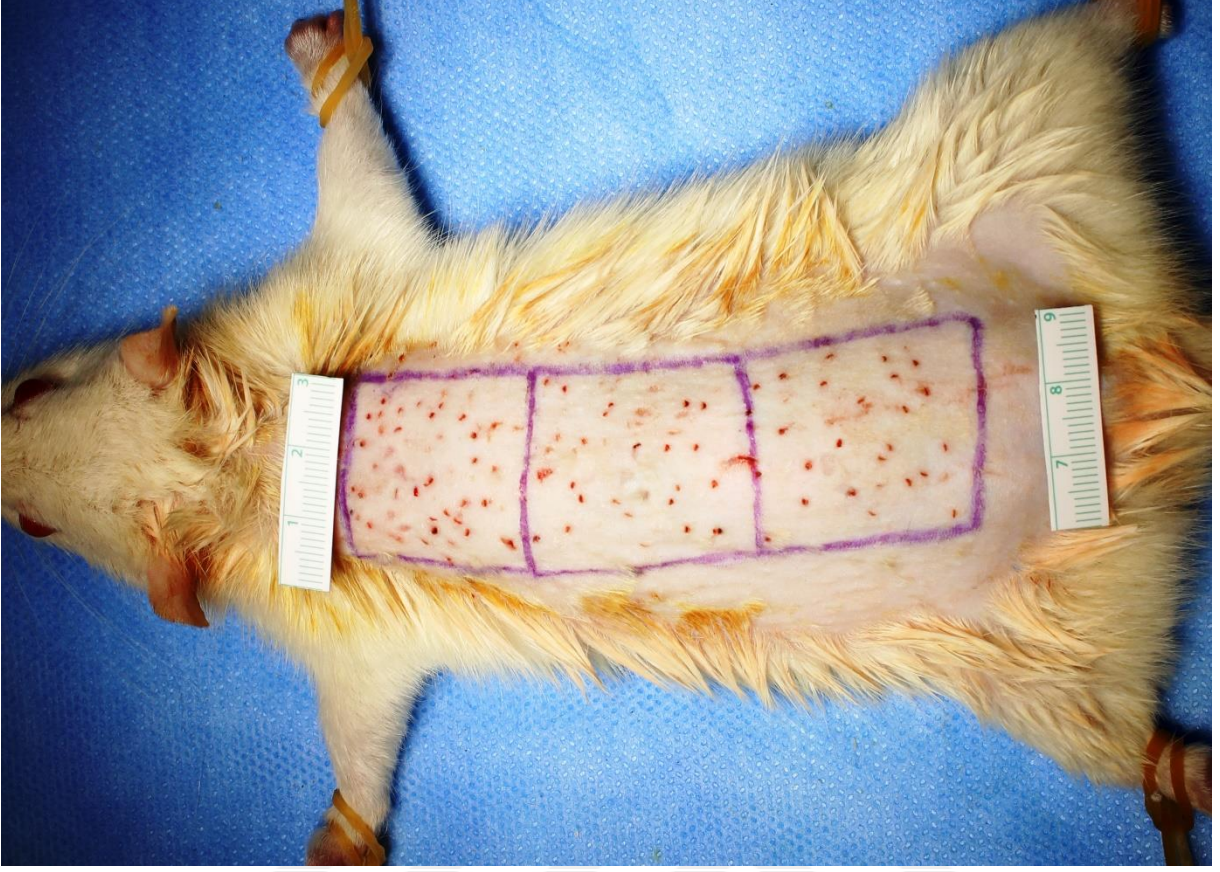
Hayvanlar 45. gün tekrar operasyona alındı tam kat delinerek travmatize edilen flep gövdesinin iyileştiği gözlemlendi(Resim 25). Anatomik noktalar gözetilerek planlanan 9 x 3 cm boyutundaki gövdesi travmatize olmuş ve iyileşmiş kaudal tabanlı flep kaldırıldı(Resim 26). Kanama kontrolü yapıldı ve tekrar yerine iade edildi 4-0 ipek sütür ile devamlı dikişlerle suture edildi(Resim 27). Sonrasında pansuman yapıldı ve hayvanlar kafeslerine alındı. Operasyon sonrası 3 gün günlük pansuman yapıldı. Hayvanlar 7 gün süre ile takip edildi. Değerlendirme aşamasına geçildi.



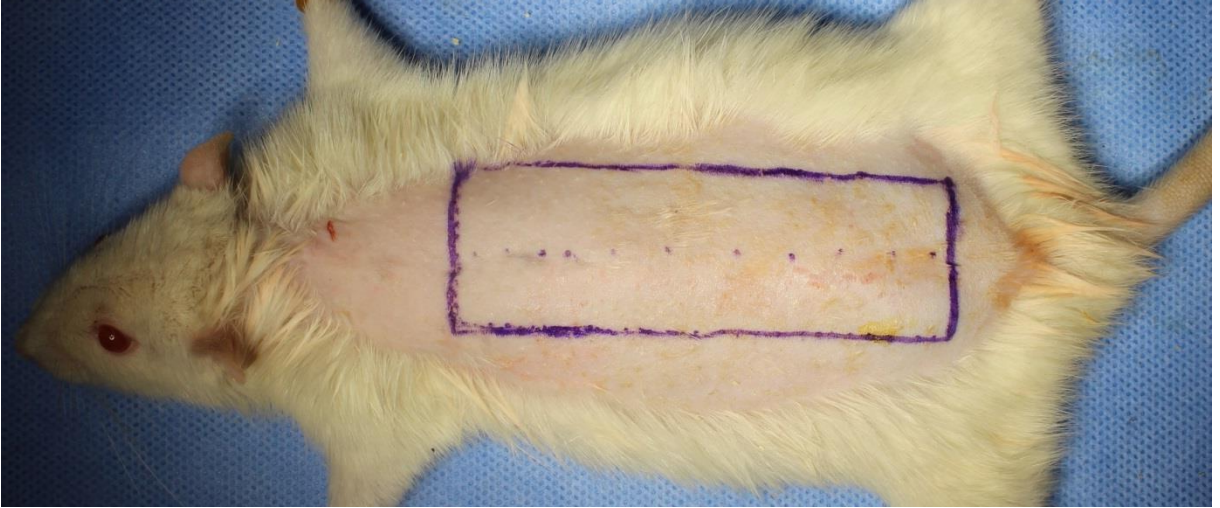
Resim 22: Flebin 3 x 3 cm'lik 3 bölgeye ayrılması



Resim 23: Flep gövdesinin tam kat travmaya uğratılışı



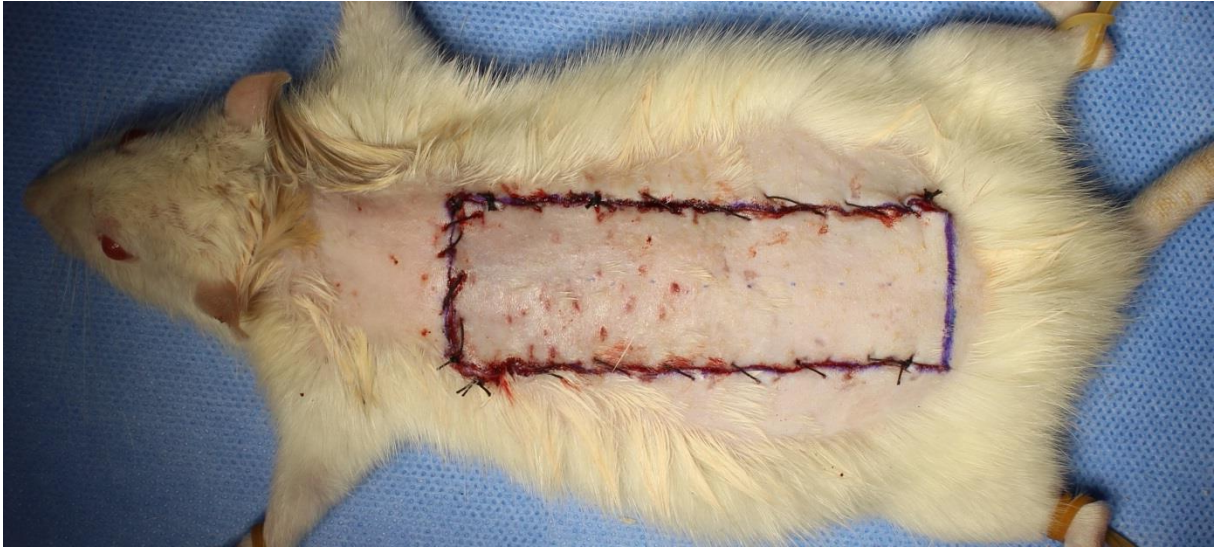
Resim 24: Tüm flebin travmaya uğramış hali



Resim 25: 45. gün flebin kaldırılmak üzere planlanması



Resim 26: Kaldırılan flebin alt yüzünün görünümü

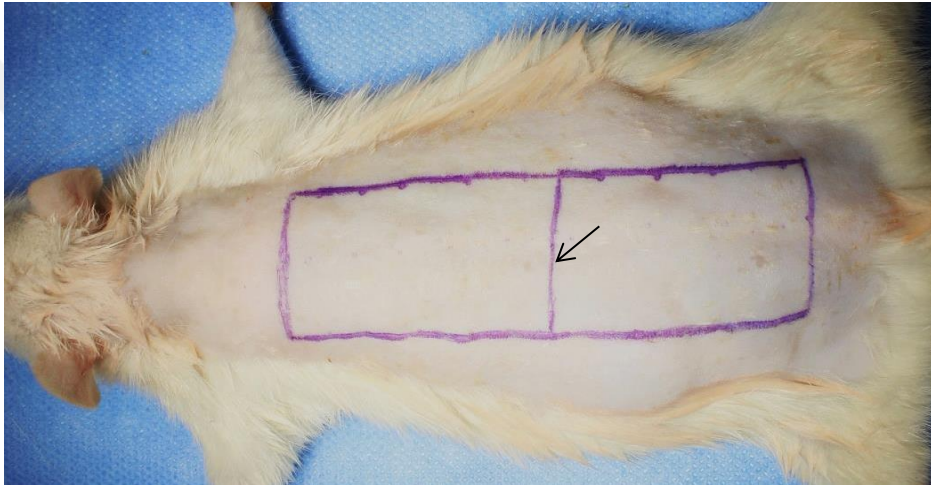


Resim 27: Yerine adapte edilen flebin görüntüsü

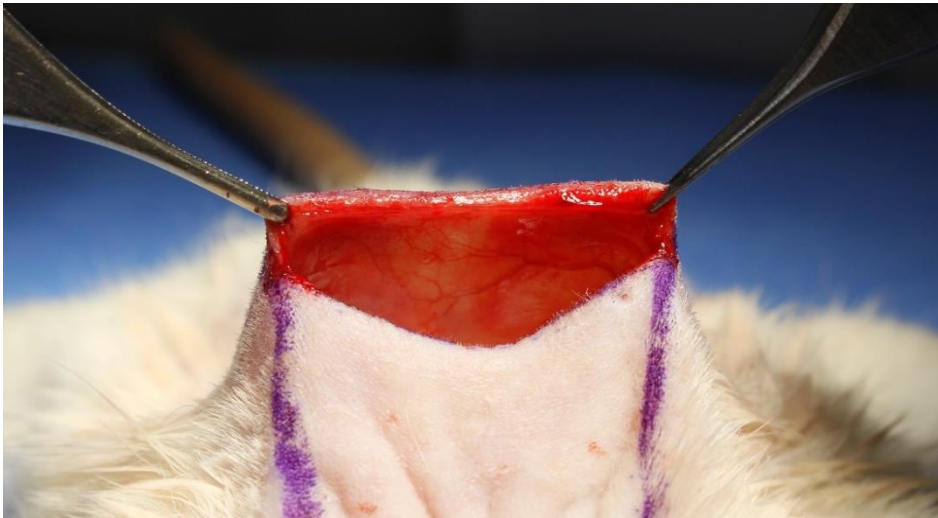
4. Grup: Flep gövdesi orta noktasından tam kat kesilen (OP)

Sıçan sırtında 9 x 3 cm boyutunda aynı anatomik noktalar gözetilerek flep planlandı(Resim 28). Flebin uzun aksı orta noktasında flep tabanına 4,5 cm uzaklıkta flebi transvers kat eden 3 cm'lik tam kat insizyon yapıldı cilt ve pannikulus karnosus kası kesildi(Resim 29). Kanama kontrolü yapıldı insizyon 4-0 ipek sütür ile aralıklı primer onarıldı(Resim 30). Operasyon sonrası povidon iodin ile pansuman yapıldı. Hayvanlar kafeslerine alındı. Operasyon sonrası 3 gün günlük pansuman yapıldı. Hayvanlar 45 gün süre ile takip edildi.

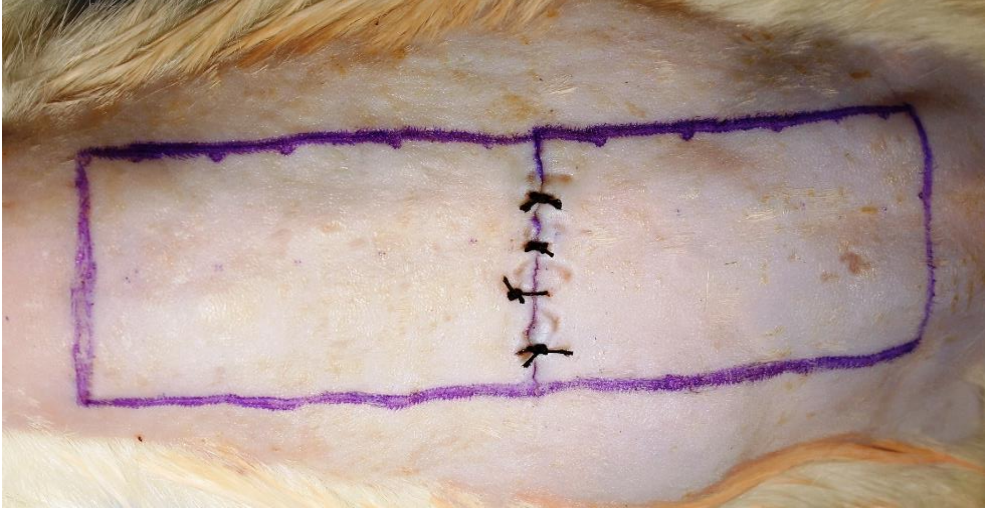
Hayvanlar 45. gün tekrar operasyona alındı daha önce insizyon yapılan ve suture edilen hattın skar ile iyileştiği görüldü(Resim 31). Bu hat flebin ortası olacak şekilde kaudal tabanlı 9 x 3 cm boyutundaki flep kaldırıldı(Resim 32), kanama kontrolü yapıldı. Flebin zemindeki perforatörler ile bağlantısı kesilince skar hattı görüldü(Resim 33). Flep alt yüzünde, flebin skardan itibaren distali daha soluk renkte görüldü(Resim 32). Sonrasında flep tekrar yerine 4-0 ipek suture kullanılarak devamlı sutureler ile suture edildi(Resim 34), pansuman yapıldı. Operasyon sonrası 3 gün günlük pansuman yapıldı. Hayvanlar 7 gün süre ile takip edildi. . Değerlendirme aşamasına geçildi.



Resim 28: Flebin ve kesilecek orta hattın(Ok) planlaması



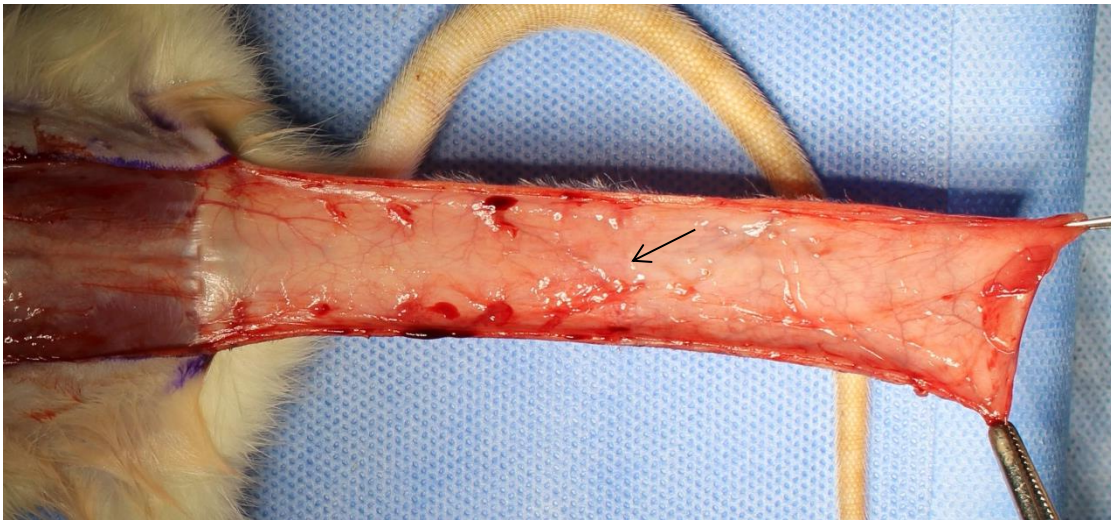
Resim 29:Flep orta hattının transvers planda tam kat kesilmesi



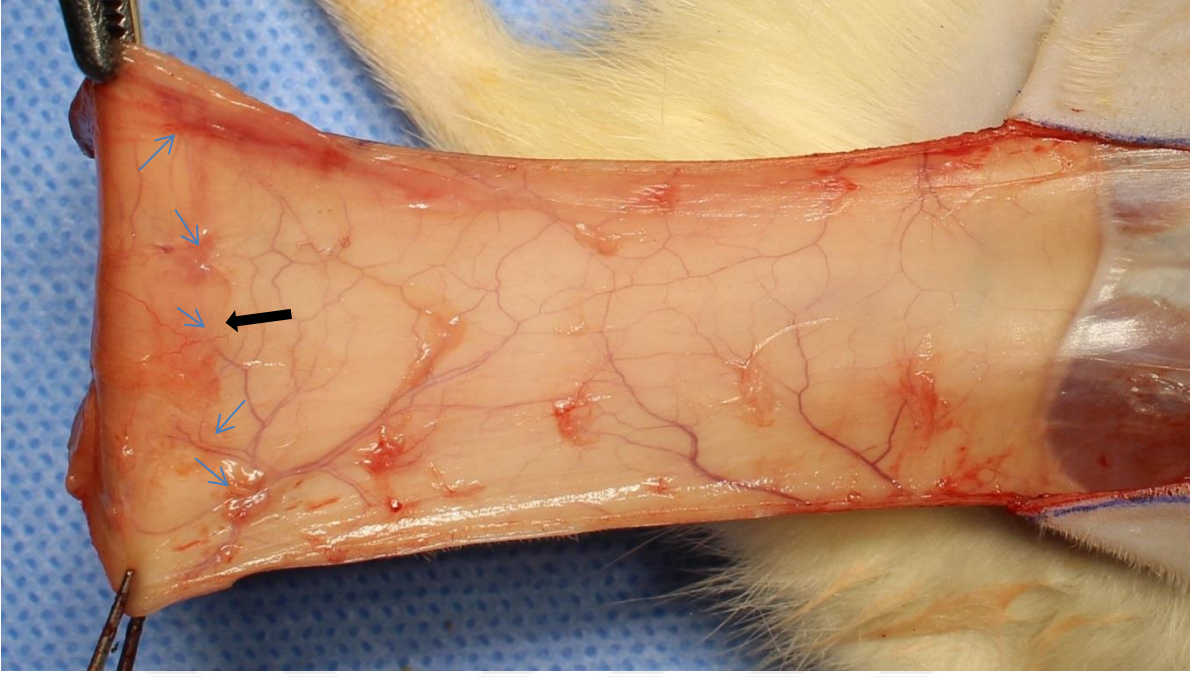
Resim 30: Flep ortası tam kat kesinin suture edilmiş hali



Resim 31: 45. gün flebin planlanması, orta hatta skarın görüntüsü



Resim 32: Kaldırılan flebin alt yüzünün görüntüsü, flep ortasındaki skarın(ok) distali daha soluk görünmektedir.



Resim 33: Flep alt yüzünde skar hattının görünümü (siyah ok): skar hattını geçen yeni oluşan kılcal damarlar görülüyor (mavi oklar).

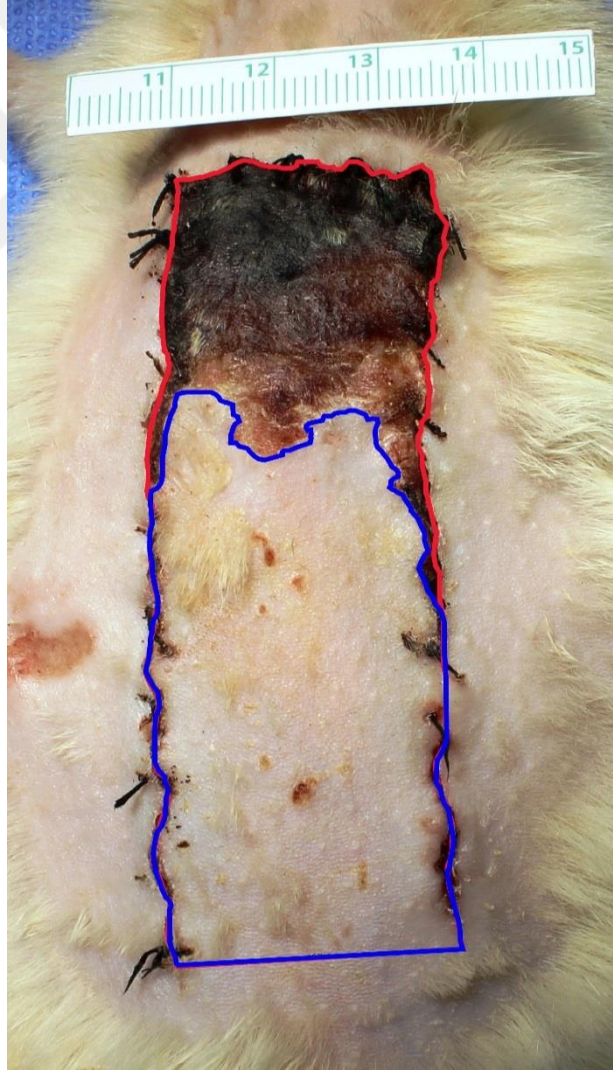


Resim 34: Flebin tekrar adapte edilmiş görünümü

3.6. DEĞERLENDİRME

3.6.1. Yüzey Alanı Hesaplama

Tüm gruplarda flepler kaldırılıp tekrar yerine iade edilip suture edildikten sonra yaşayan ve ölü dokuları ayırt etmek için 7 gün takip edildi sonrasında incelemeye alındı. Tüm hayvanların anestezi altında dijital fotoğraf makinesi ile fotoğrafları çekildi ve bilgisayar ortamına aktarıldı. Fotoğraf çekimi uygun ışık altında tripod kullanarak Canon EOS 700D dijital fotoğraf makinesi ile yanına cetvel konularak çekildi. Çekilen fotoğraflar Adobe Reader XI (Adobe Systems®) programına aktarıldı, cetvel ile fotoğraflardaki mesafeler milimetrenin yüzde biri hassasiyetinde kalibre edildi. Fleplerin toplam alanları, yaşayan alanları, nekroz alanları milimetrekare olarak ölçüldü, yüzde olarak hesaplandı(Resim 35).



Resim 35:Flep üzerinde canlı ve ölü alanların ölçülmesi: mesafelerin kalibrasyonu için konulan cetvel, mavi çizgiler yaşayan alanı, kırmızı çizgiler ölü alanı göstermektedir

3.6.2. Histopatolojik Değerlendirme

Flepler kaldırıldıktan sonra 7. gün yüksek doz genel anestezi altında flepler sıçan sırtından eksize edildi. Denekler yüksek doz anestezi madde kullanılarak sakrifiye edildi. Fleplerin uzun aksı boyunca orta hattından tüm flep uzunluğunu kapsayacak şekilde 1 cm genişliğinde 9 cm uzunluğunda histopatolojik örnekler alındı (Resim 36). Örnekler %10'luk formol içerisinde 24 saat muhafaza edildi. Tespit sonrası parafin bloklara gömülen örneklerden 5 mikron kalınlığında örnekler alındı ve hematoxilen-eozin (H&E) boyası ile boyandı. Örnekler Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında aynı patoloğ tarafından Nikon E600 marka ışık mikroskobu ile incelendi ve fotoğraflandı.

Tüm fleplerde distaldeki nekrozun başlangıcından 1 cm proksimalde kritik bölge denilen bölgede 1 mm²'deki damar sayısına bakıldı sayısal değer elde edildi. Fleplerin distalinde nekroze olan bölge uzunluğu milimetre olarak ölçüldü. Ayrıca fleplerde PMNL yoğunluğu, fibrozis, ödem, inflamasyon bulguları, artmış fibroblast aktivitesi, neovaskülerizasyon bakıldı, bu kriterler sübjektif olarak değerlendirildi. Değerlendirme yapılırken 0-4 arası puanlama yapılan bir çizelge oluşturuldu (Tablo 4). Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

	Yok	Az	Orta	Yoğun	Çok yoğun
Nekroz	0	+1	+2	+3	+4
PMNL yoğunluğu	0	+1	+2	+3	+4
Fibrozis	0	+1	+2	+3	+4
Ödem	0	+1	+2	+3	+4
İnflamasyon	0	+1	+2	+3	+4
Artmış fibroblast aktivitesi	0	+1	+2	+3	+4
Neovaskülerizasyon	0	+1	+2	+3	+4

Kritik bölge 1 mm²'deki damar sayısı:

Distaldeki nekroz uzunluğu (mm):

Tablo 4: Histopatolojik değerlendirme ölçütleri ve puanlaması

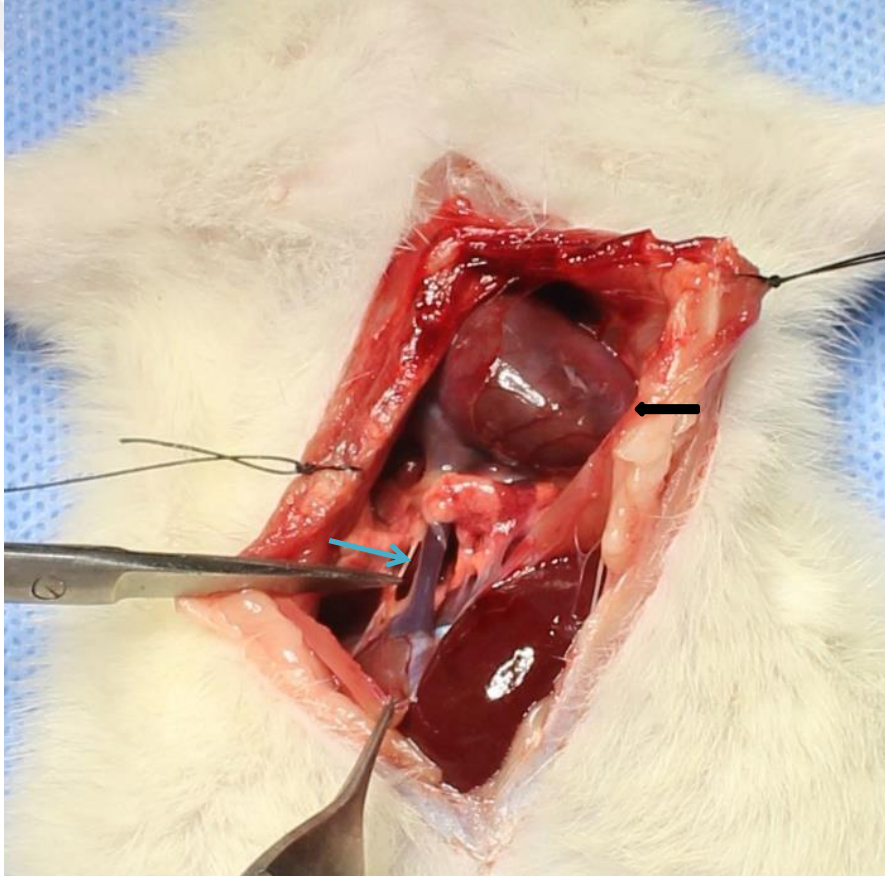


Resim 36: Patolojiye gönderilen 1x 9 cm boyutunda tam kat flep dokusu

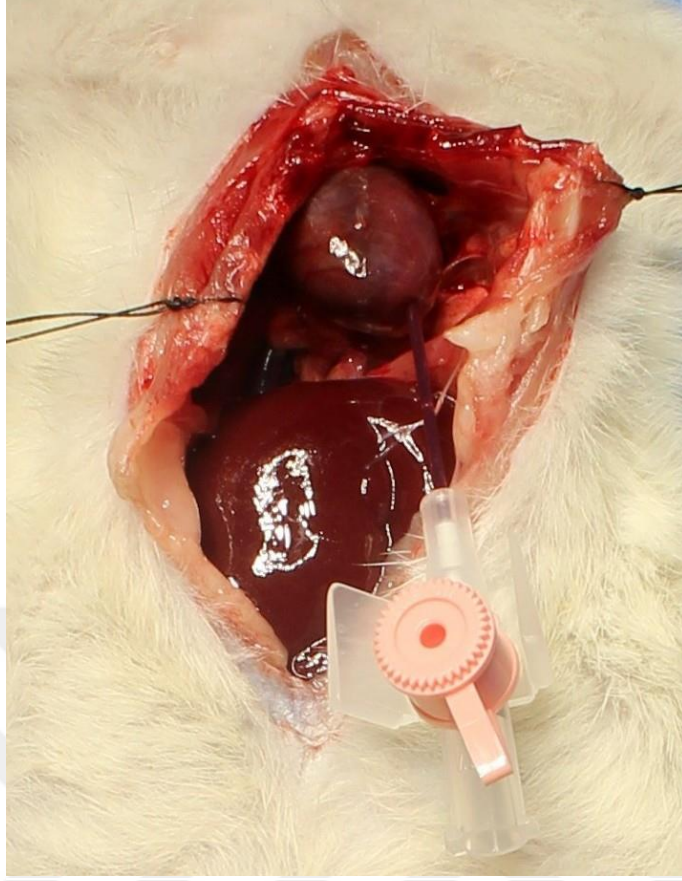
3.6.3.Mikroanjiyografi

Flep damar anatomisini incelemek damar ağında meydana gelen değişiklikleri göstermek için en güvenilir yöntem anjiyografidir(79). Her gruptan rastgele seçilen 4 sıçanda mikroanjiyografi yapıldı. Sıçan genel anestezi altında sırt üstü yatırılarak sabitlendi. Göğüs bölgesinden karına doğru uzanan 6 cm'lik insizyon yapıldı, sternum ortaya kondu ve sternotomi yapılarak göğüs boşluğu açıldı. Bu sırada cilt fleplerine konulan asıcı sütürler ile açılan göğüs boşluğu sabitlendi. Açılan göğüs boşluğu içerisinde kalp ve vena kava inferior ortaya kondu(Resim 37) sonrasında sol ventriküle kalbin apeksinden 20G pembe renk intraket kanül ile girildi ve metal kısım çıkarıldı bu şekilde kalp kanülize edildi(Resim 38). Vena kava inferior kalbe giriş yerine yakın bir noktadan kesildi ve damar yatağındaki kan akımı göğüs boşluğuna serbestleştirildi. Bu işlemin ardından sol ventrikülden girilen kanülden 50 cc heparinize serum fizyolojik verildi ve damar yatağı yıkandı. Bu sırada kalpte atımın durduğu, iç organların renginin açıldığı, vena kava inferiordan gelen sıvının berraklaştığı görüldü. Sonrasında toplam 100 cc hacminde hazırlanan 50 gr saf baryum sülfat toz yaklaşık (30-35 cc hacimde), 5 gr jelatin, 65 cc serum fizyolojik bir ısıtıcı üzerinde düşük ısıda yavaşça ısıtılarak karıştırıldı ve homojenize hale getirildi. Hazırlanan bu solüsyon soğumadan sol ventrikülden yavaş bir şekilde 10 dakikada sıçan dolaşıma verildi(Resim 39). Kontrast madde verilirken koroner damarların, karın içi mezenterik damarların, göz içi korneadaki damarların beyaz renge boyandığı göz ile görüldü. İşlem sırasında vena kava inferiordan geri dönen kontrast maddenin etrafı kirletmemesi için enjeksiyon süresi boyunca aralıklı olarak aspirasyon yapıldı. İşlem sonunda açılan sternotomi insizyon primer onarıldı.

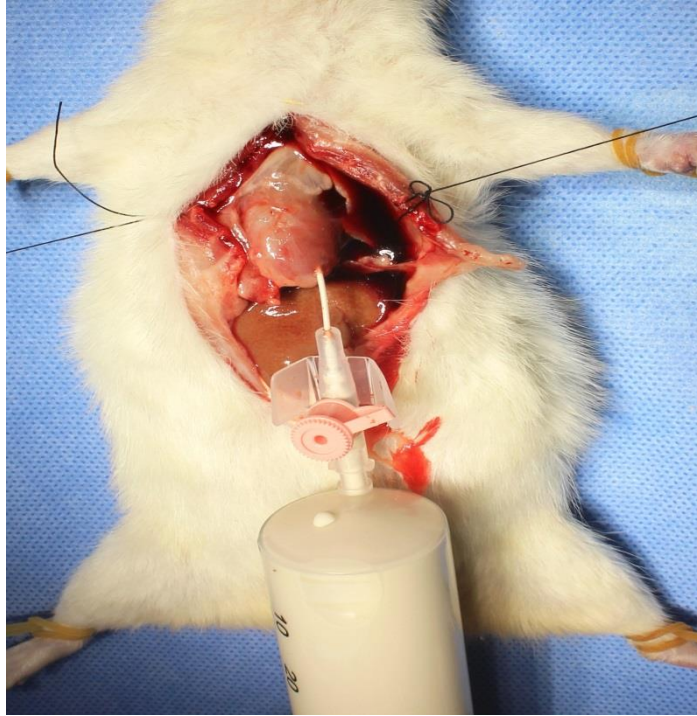
Deney hayvanı 4 saat +2 derecede buzdolabında bekletildi. Sonrasında flep hayvanın sırtından eksize edildi ve düz bir plaka üzerine serildi +2 derecede 2 saat daha bekletildi. Soğuk zincirde taşınan doku Fujifilm Amulet Innovality marka mamografi cihazında görüntüledi ve mikroanjiyografi görüntüsü bilgisayar ortamına aktarıldı. Dokunun +2 derecede 6 saat saklanması ve soğuk zincirde taşınmasının amacı deformasyona uğramadan biçimini koruyarak içindeki kontrast maddenin donmasıdır. Sonuçta başarılı görüntüleme işlemi sonrası histopatolojik incelemeye bozulmamış doku parçası gönderilmesi mümkün olmaktadır.



Resim 37: Kalbin ve vena kava inferiorun toraks içi görünümü.(mavi ok vena kava inferior, siyah ok kalp)



Resim 38: Sol ventrikülün kanülize edilmesi



Resim 39: Kontrast maddenin sol ventrikülden verilmesi

3.6.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlandığında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılım varsayımı sağlanmadığında Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey, Dunn ve Dunnett testleri kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



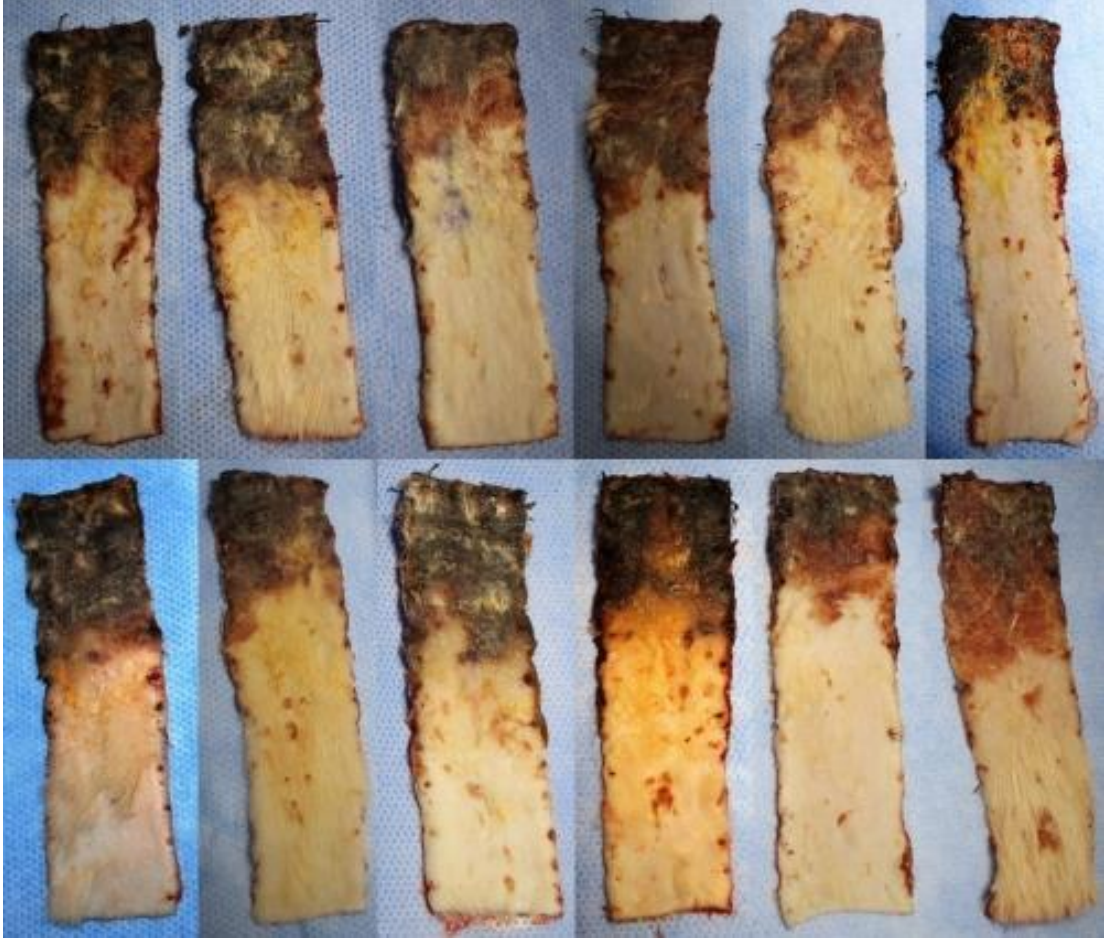
4.BULGULAR

4.1. Yüzey Alanı Hesaplama: Flep Canlılık Oranları

Tüm fleplerde 7. günde distalde nekroz olduğu gözlemlendi, 2. Grupta 1 denekte flebin tabanından itibaren tamamında nekroz olduğu görüldü teknik hata olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı. 4. grupta 1 deneğin 45. gün flep kaldırılırken vitallerinin bozuk olduğu gözlemlendi ve çalışma dışı bırakıldı. Tüm fleplerde operasyon sonrası kontraksiyon geliştiği gözlemlendi. Aşağıda tablolar halinde deney gruplarındaki flep canlılık oranları, toplam alan ve canlı alan hesaplamaları verilmiştir(Tablo5-8). Deney gruplarındaki fleplerin makroskopik görüntüleri de gruplar halinde sırası ile verilmiştir(Resim 40-43).

Kontrol (K) grup	TOPLAM ALAN (mm²)	CANLI ALAN(mm²)	YÜZDESİ (%)
1	2186,60	1318,43	%60,29
2	2260,46	1379,35	%61,02
3	2319,89	1453,64	%62,65
4	2389,56	1462,49	%61,20
5	2225,17	1740,23	%78,20
6	2134,48	1420,83	%66,56
7	2280,73	1380,06	%60,52
8	2120,86	1641,65	%77,40
9	2183,40	1544,36	%70,73
10	2228,98	1655,96	%74,29
11	2269,20	1345,50	%59,29
12	2246,66	1555,29	%69,22
ortalama	2237,16	1491,48	66,78%

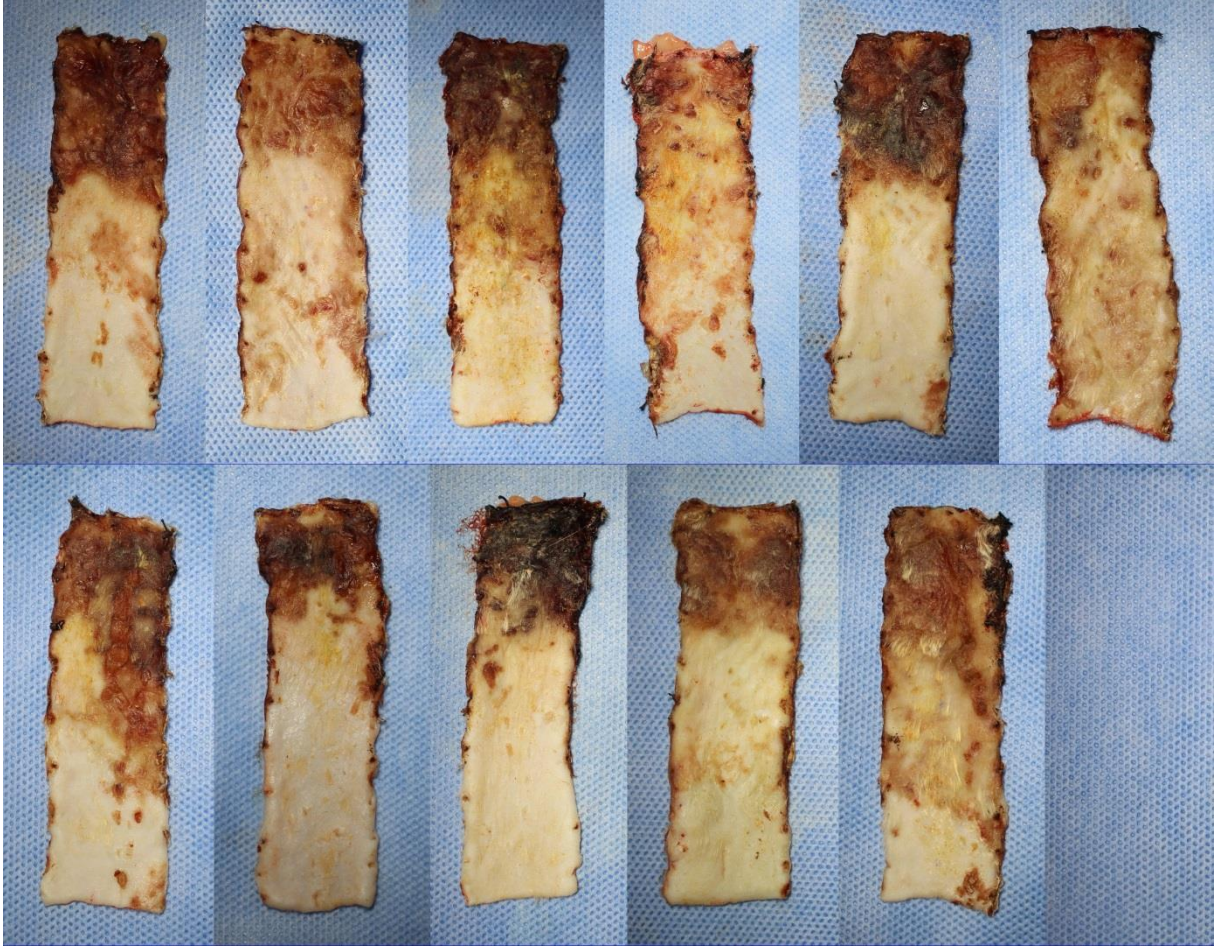
Tablo 5: 1.Grup: Kontrol (K) grubu canlılık alan ölçümleri



Resim 40: 1. Grup (K) Makroskopik görüntüleri

Pedikül kesik (P) grup	TOPLAM ALAN (mm²)	CANLI ALAN(mm²)	YÜZDESİ (%)
1	2248,52	1404,32	%62,45
2	2232,94	1573,08	%70,44
3	2314,18	1603,43	%69,28
4	2237,80	1684,19	%75,26
5	2211,14	1262,41	%57,09
6	2010,14	1538,51	%76,53
7	2122,58	1174,64	%58,30
8	2123,20	1592,72	%75,01
9	2104,81	1552,77	%73,77
10	2330,56	1683,85	%72,25
11	2294,17	1333,71	%58,13
ortalama	2202,73	1491,23	%68,05

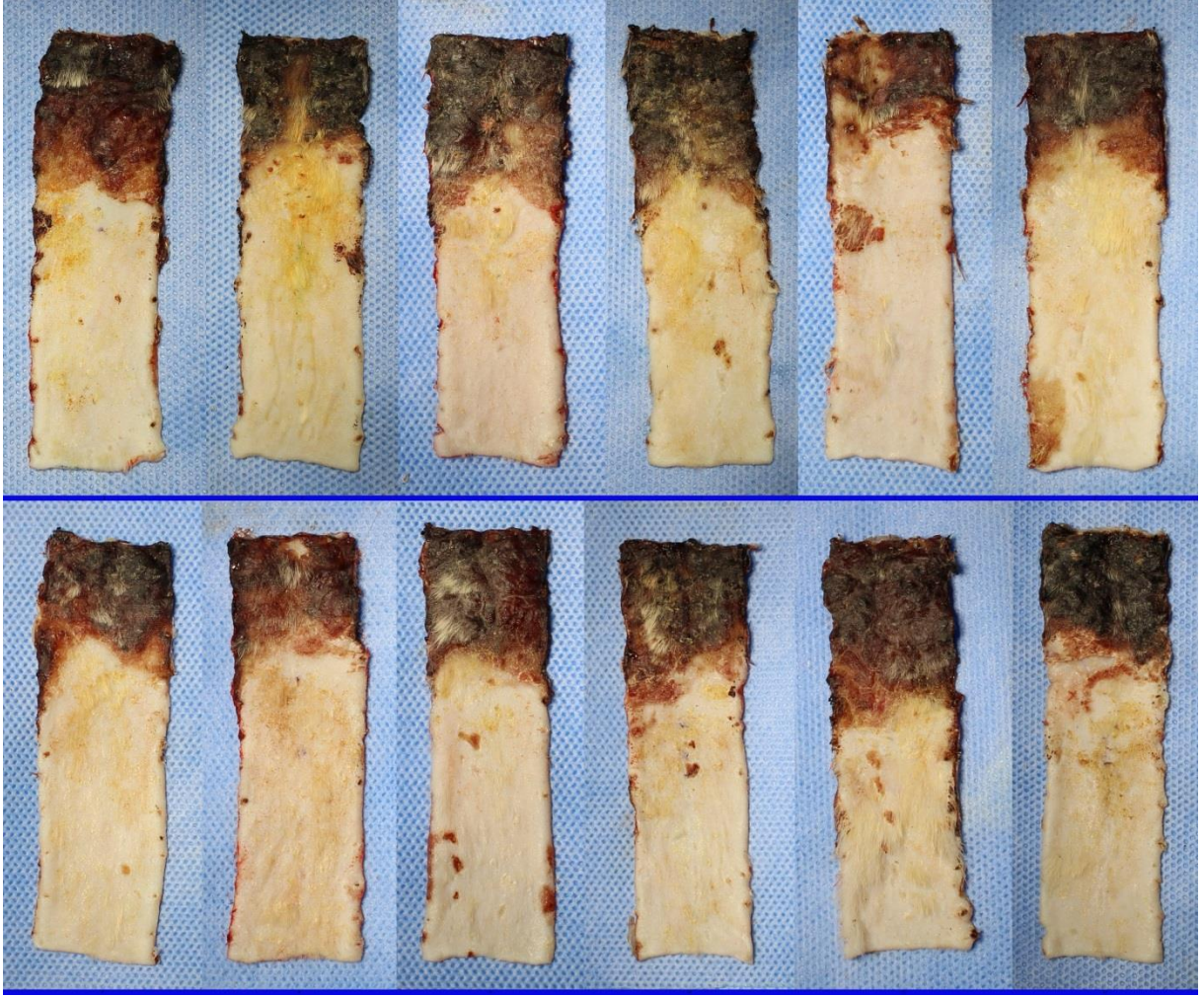
Tablo 6: 2. Grup: Pedikülü kesik (P) grup canlılık alan ölçümleri



Resim 41: 2. Grup (P) makroskopik görüntüleri

Gövdesi travmatize (T) grup	TOPLAM ALAN (mm²)	CANLI ALAN(mm²)	YÜZDESİ (%)
1	2191,92	1376,00	%62,77
2	2287,88	1713,53	%74,89
3	2249,51	1393,41	%61,94
4	2153,90	1362,01	%60,42
5	2376,17	1820,32	%76,62
6	2282,07	1682,68	%73,73
7	2449,96	1728,76	%71,14
8	2186,92	1622,83	%74,06
9	2285,02	1575,48	%68,94
10	2468,33	1662,91	%67,36
11	2185,72	1285,15	%58,79
12	2273,55	1621,47	%71,31
ortalama	2282,57	1570,37	%68,50

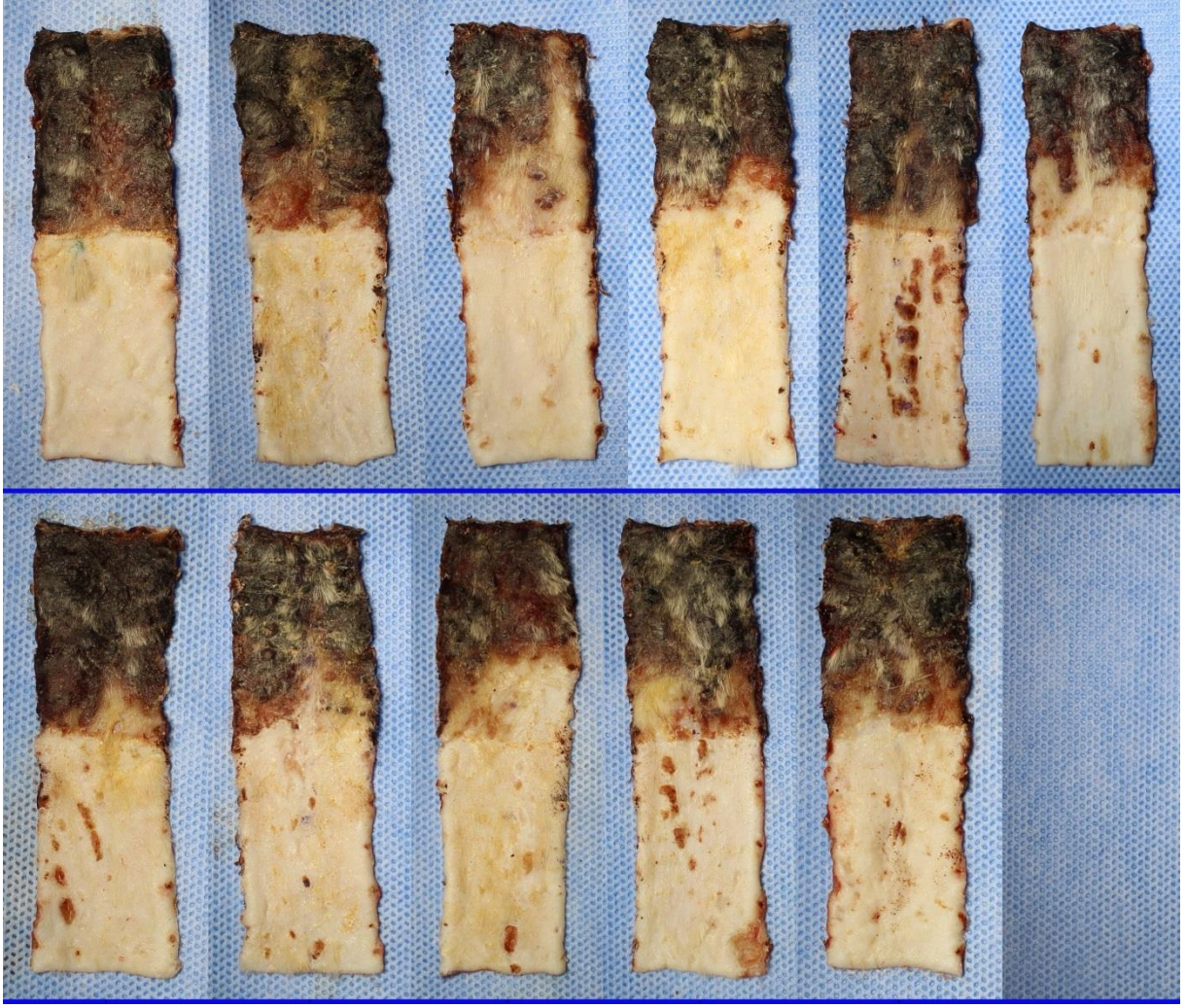
Tablo 7: 3. Grup: Gövdesi travmatize (T) grup canlılık alan ölçümleri



Resim 32: 3. Grup (T) Makroskopik görüntüleri

Flep ortadan kesik (OP) grup	TOPLAM ALAN (mm²)	CANLI ALAN(mm²)	YÜZDESİ (%)
1	2125,27	1188,4	%55,91
2	2451,04	1350,33	%55,09
3	2289,16	1684,1	%61,20
4	2104,46	1264,76	%60,09
5	2225,79	1275,85	%57,32
6	2418,26	1602,66	%66,27
7	2070,6	1250,95	%60,41
8	2258,74	1397,63	%61,87
9	2356,52	1629,82	%69,16
10	2294,79	1368,26	%59,62
11	2016,4	1073,36	%53,23
ortalama	2237,36	1371,46	%60,01

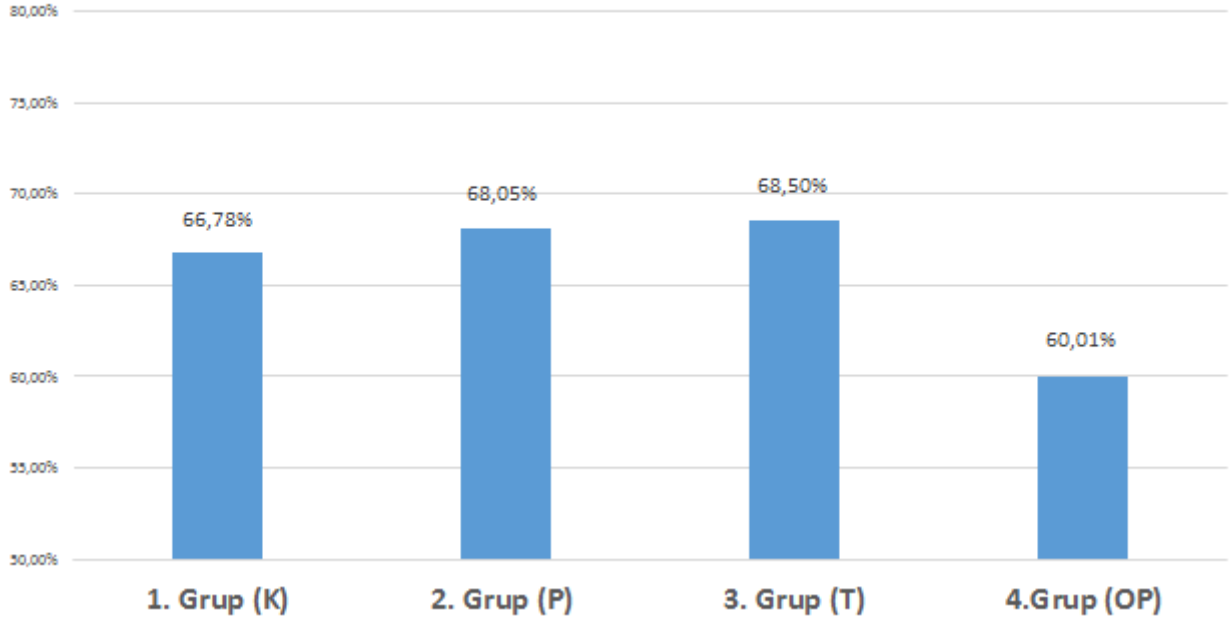
Tablo 8: Flep ortadan kesik (OP) grup canlılık alan ölçümleri



Resim 43: 4. Grup (OP) Makroskopik görüntüleri

Flep canlılık oranları en yüksek 3. Grup (T)'de %68,5 olarak saptandı(Grafik 1). 2. Grup (P)'de yakın bir canlılık oranı %68,05 bulundu. Fleplerin standart olarak kaldırıldığı 1. Grup (K)'da canlılık oranı %66,78 bulundu. 4. Grup (OP)'de canlılık oranı %60,01 bulundu. Dördüncü grupta skar distalinde canlılığın minimal olduğu, bazı deneklerde neredeyse hiç olmadığı görüldü(Resim 43).

Flep Canlılık Oranları



Grafik 2: Flep canlılık oranları

Flep canlılık oranlarının istatistiksel analizi sonucu $p:0.011$ bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 10, Grafik 2). İstatistiksel olarak K ve OP grupları arasında ($p:0,043$), P ve OP grupları arasında ($p:0,028$), T ve OP grupları arasında ($p:0,016$) ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olduğu bulundu. 1. Grup (K), 2. Grup (P) ve 3. Grup (T) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, $p>0.05$ bulundu. Flep toplam yüzey alanları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 10, Grafik 3).

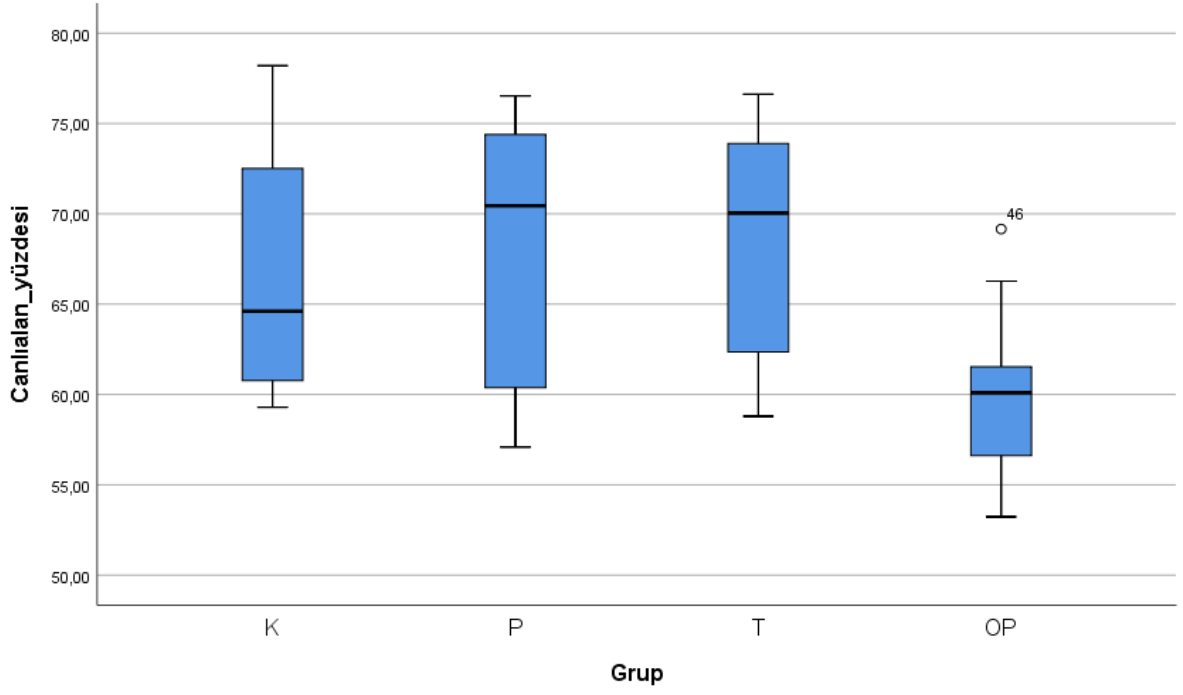
	1.Grup (K) Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	2.Grup (P) Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	3. Grup (T) Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	4.Grup OP Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	p
Toplam alan (mm ²)	2237,16±75,89	2202,73±100,42	2282,57±102,60	2237,36±143,53	0.372
Canlı alan yüzdesi	%66.78±7.00 ^a	%68.05±7.58 ^b	%68.50±6.16 ^c	%60.01±4.72 ^{abc}	0,011

a: K ile OP arasındaki anlamlı farklılık $p:0,043$

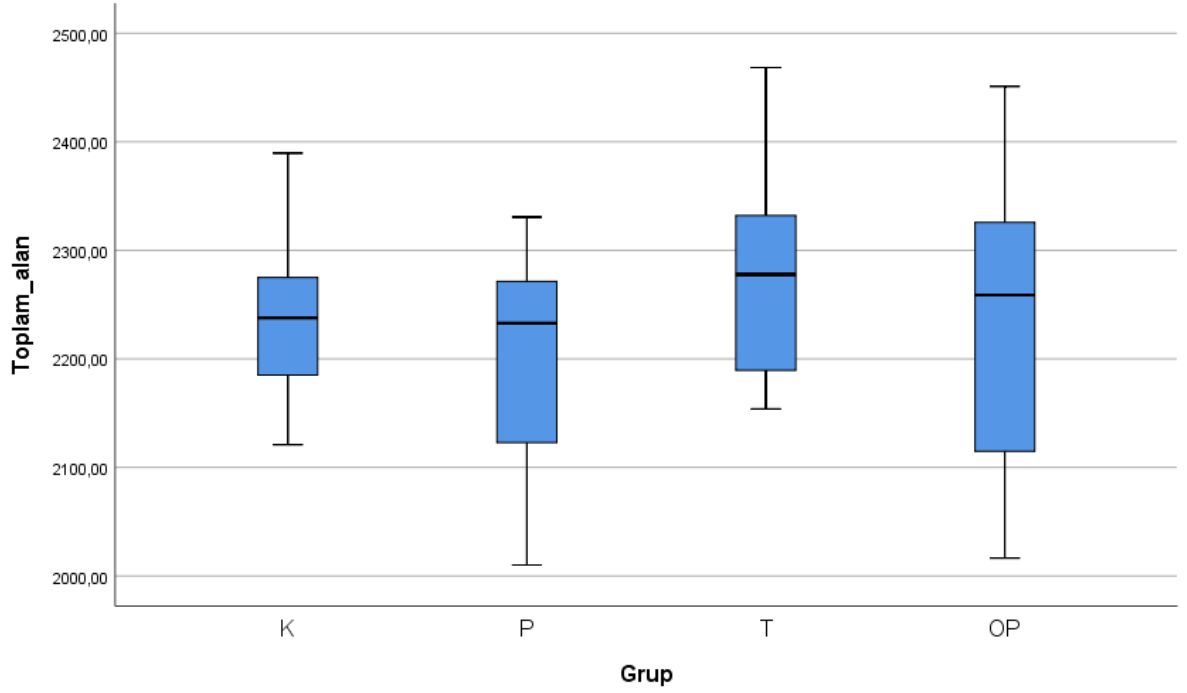
b: P ile OP arasındaki anlamlı farklılık $p:0,028$

c: T ile OP arasındaki anlamlı farklılık $p:0,016$

Tablo 9: Flep canlılık alanlarının istatistiksel analizi. (SS: standart sapma)



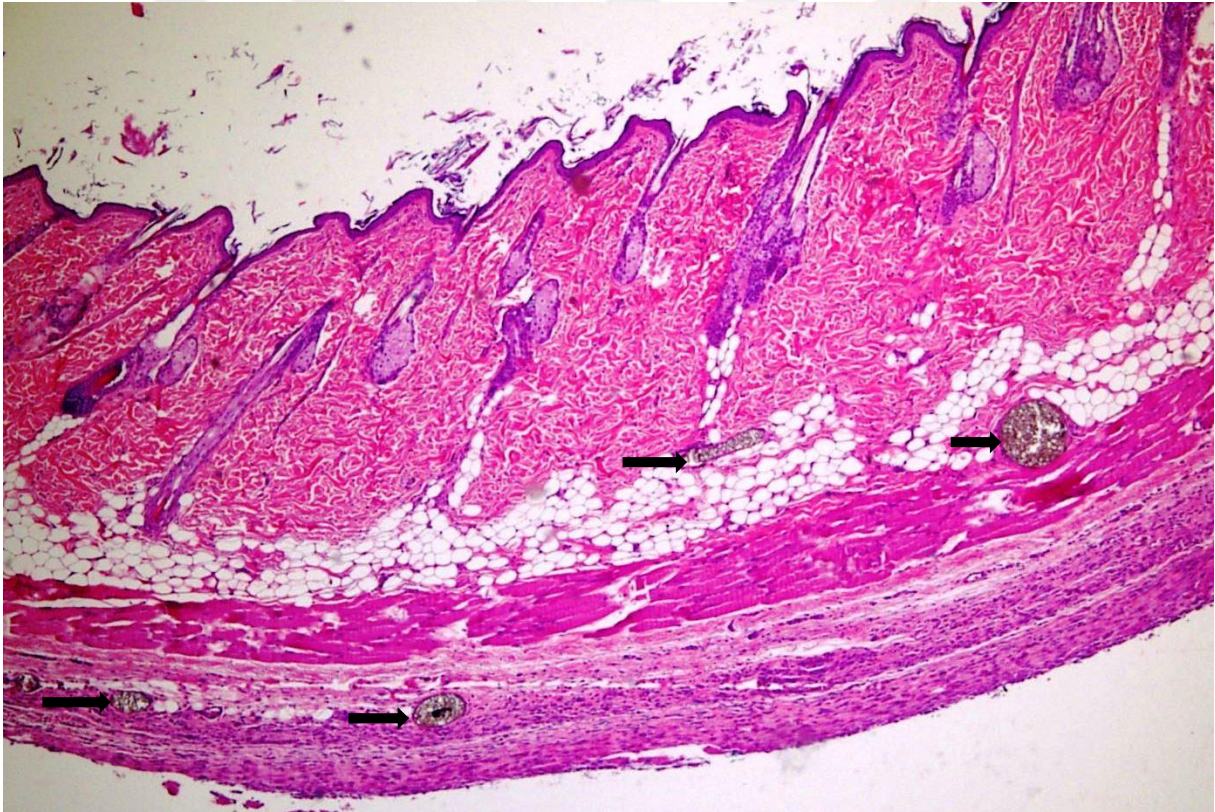
Grafik 2: flep canlı alan yüzdeleri



Grafik 3: Flep toplam yüzey alanları

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Deney gruplarındaki tüm flepler histopatolojik olarak değerlendirildi. Mikroanjiografi yapılan deneklerde damar lümenleri içerisindeki kontrast madde mikroskop altında görüldü ve değerlendirme açısından kontrast maddenin olumsuz bir etkisi ile karşılaşılmadı (Resim 44). Fleplerde nekrozdan 1 cm proksimalde kritik bölgede 1 mm^2 'de damar sayımı yapıldı. Flep distalinde nekroze kısım milimetre olarak ölçüldü. Alınan $9 \times 1 \text{ cm}$ 'lik tüm flep uzunluğunu kapsayan örneklerde PMNL yoğunluğu, fibrozis, ödem, inflamasyon bulguları, artmış fibroblast aktivitesi ve neovaskülerizasyona bakıldı. Sübjektif olarak 0-4 arası puanlandırıldı. Dördüncü grupta skarın distaline bitişik başlayan nekroz hattı bazı kesitlerde görüldü (Resim 49).



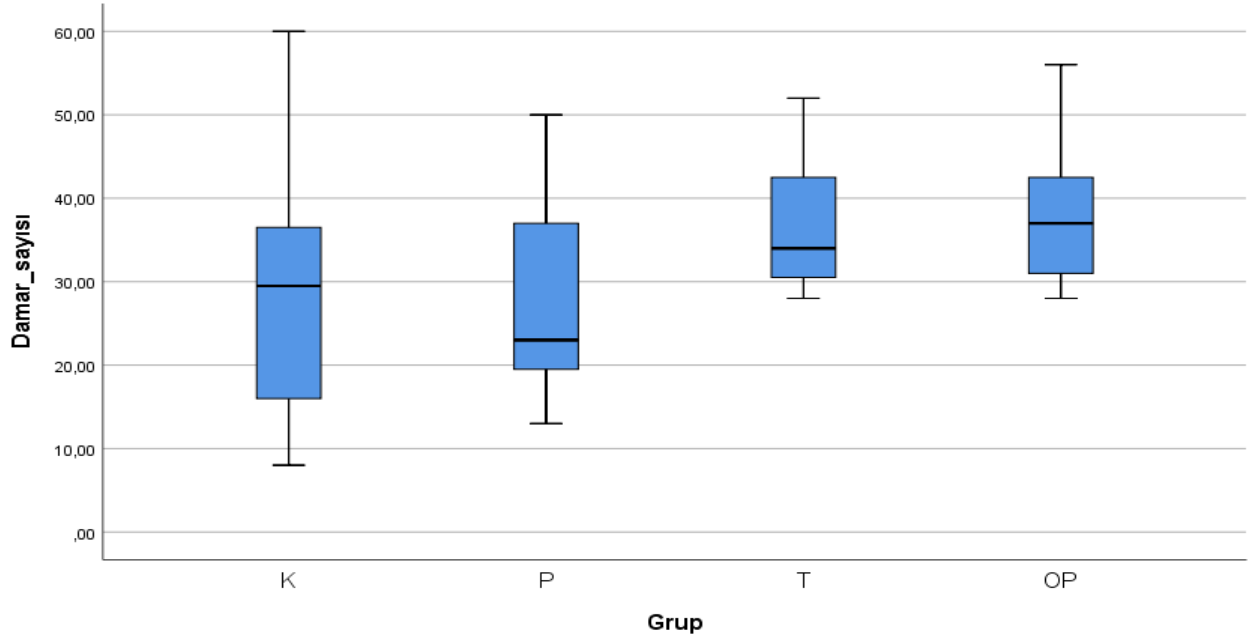
Resim 44: Mikroanjiografi yapılan bir deneyin histopatolojik değerlendirmesi. Ok ile gösterilenler kontrast madde ile dolu damarsal yapılar. (H&E x 40 büyütme)

Flep distalindeki nekrozun başlangıcından 1 cm proksimalde yapılan 1 mm²'de damar sayımı yapıldı(Resim 45). Damar sayımı sonuçlarında en yüksek sonuç 4. Grup (OP)'de ortalama 38 adet ve ona yakın değerde 3. Grup (T)'de ortalama 36,67 adet bulundu(Grafik 4). İstatiksel olarak değerlendirildiğinde p:0.058 bulundu ve dört grup arasında damar sayısında anlamlı fark olmadığı sonucuna varıldı(Tablo 11).

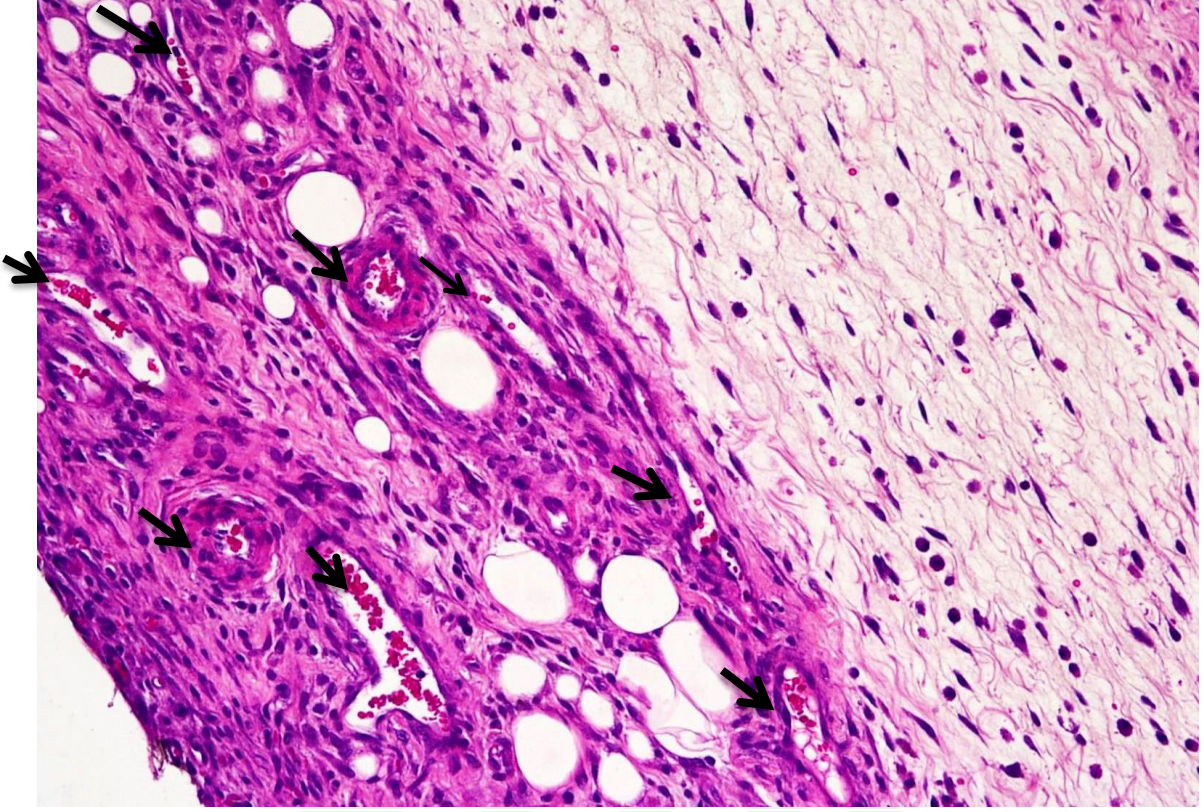
Histopatoloji örneklerinde bakılan kesitlerde flep distalindeki nekroz mesafesi milimetre olarak ölçüldüğü(Resim 46). Nekroz mesafeleri ortalama 1. Grup (K) 26,58 mm, 2. Grup (P) 42,81 mm, 3. Grup (T) 23,91 mm, 4. Grup (OP) 33,09 mm uzunluğunda saptandı. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde p<0,001 olarak bulunmuş dört grup arasında anlamlı fark olmadığı sonucuna varıldı. Sonuçlar aşağıdaki tabloda verildi.

	1.Grup (K) Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	2.Grup (P) Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	3. Grup (T) Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	4.Grup OP Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	p
Damar sayısı	27,92±14,81	27,91±11,80	36,67±8,13	38,00±8,87	0.058
Nekroz	26,58±4,87	42,81±15,54	23,91±6,47	33,09±3,93	<0,001

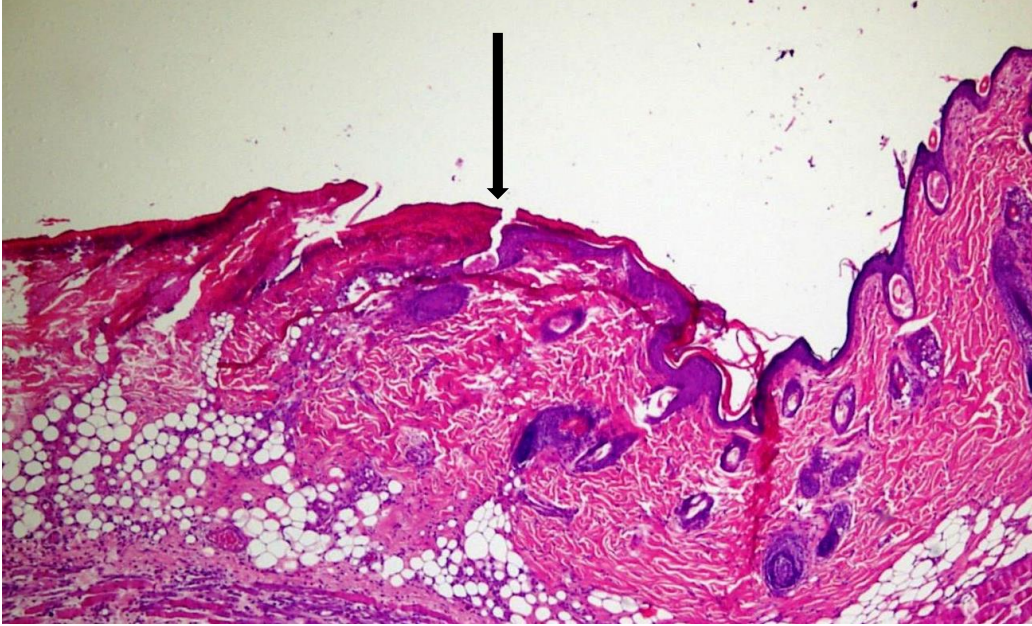
Tablo 10: Kritik bölge 1 mm²'deki damar sayısı ve distalde ölçülen nekroz mesafesi(mm) istatistiksel analizi



Grafik 4: Kritik bölge 1 mm²'deki damar sayıları



Resim 45: Damar sayımı: oklar kesitteki damarları gösteriyor. (H&E x200 büyütme)

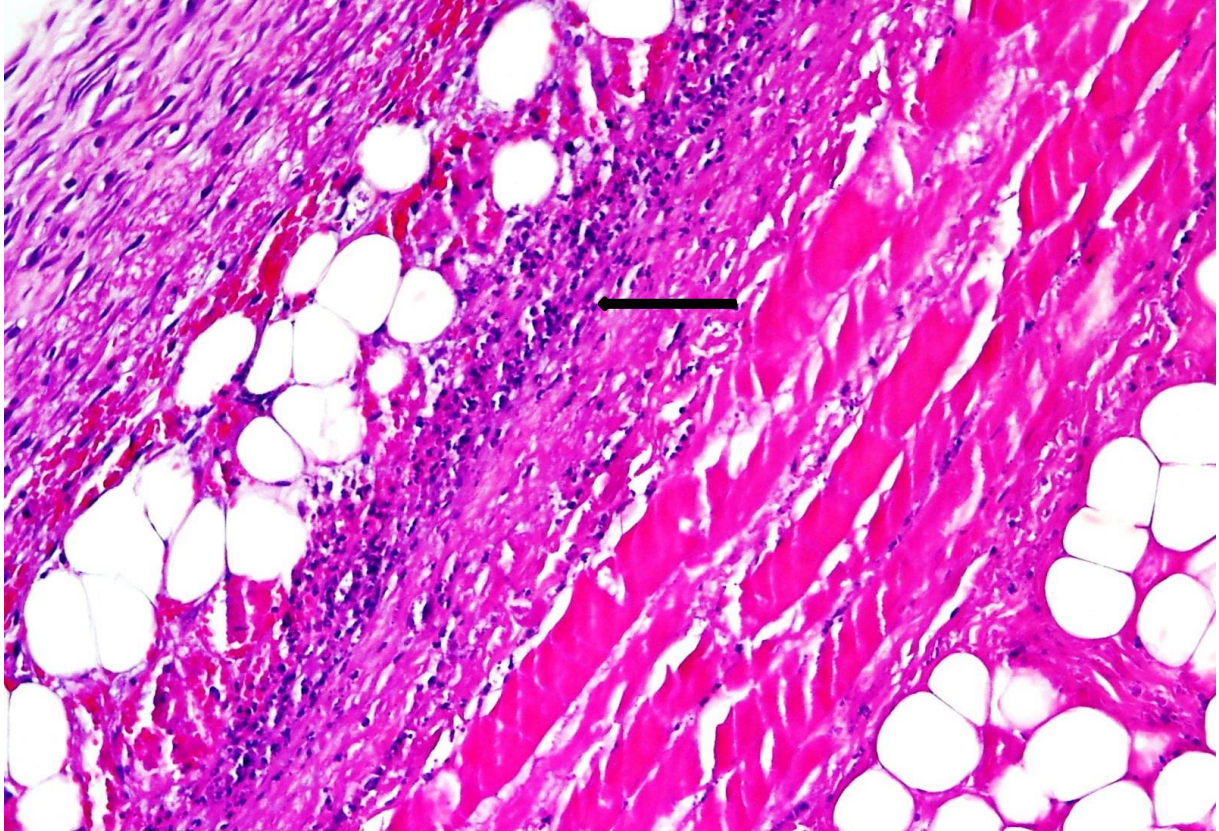


Resim 46: Flep distali nekroz/ canlı doku geçişi(ok), Okun sağ tarafında morfoloji doğal iken, sol tarafında epidermis ve yüzeysel dermişte koagulasyon nekrozu bulguları izlenmiştir (H&E x40 büyütme)

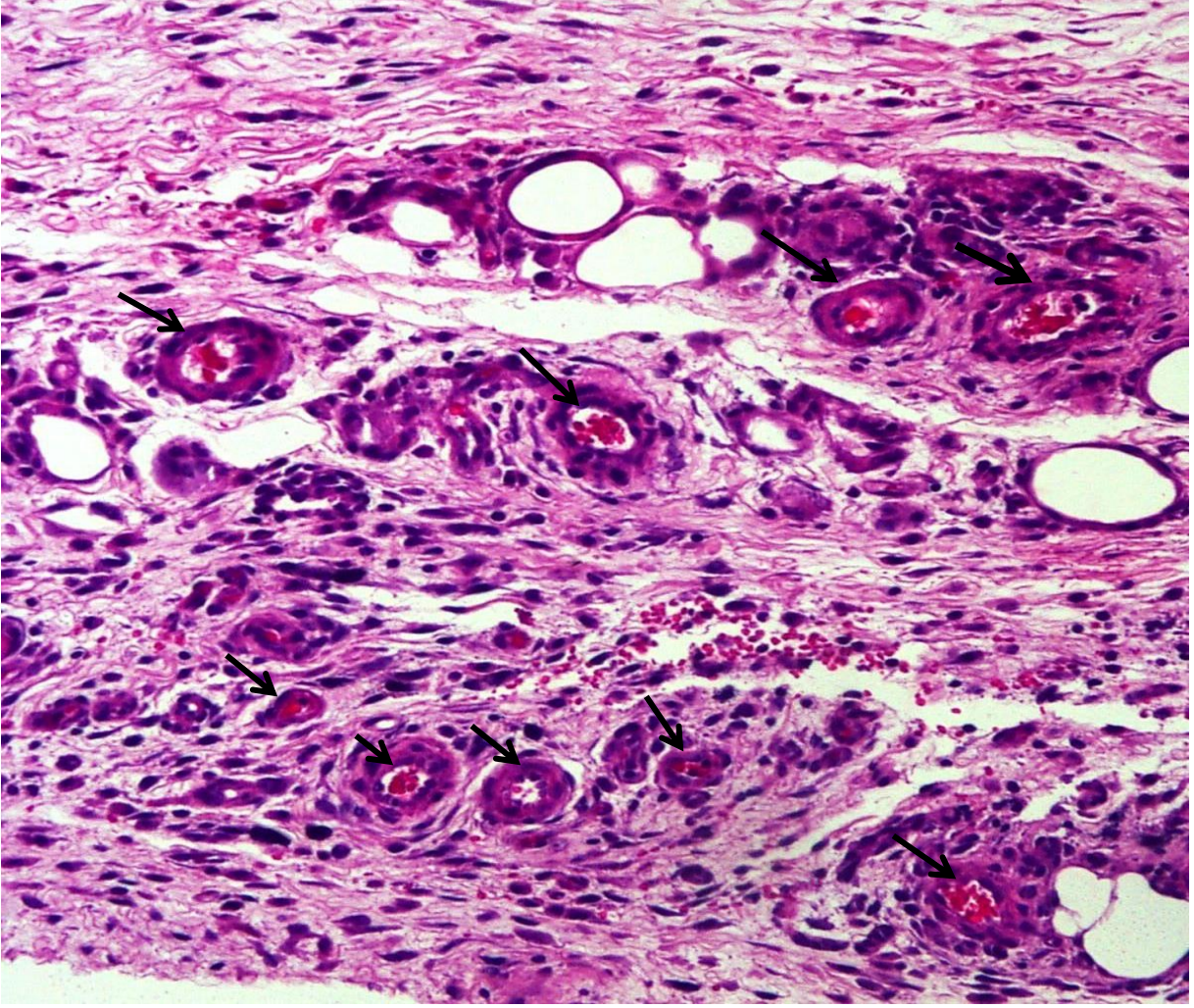
Fleplerin histolojik incelemesinde bakılan PMNL yoğunluğu, fibrozis, ödem, inflamasyon bulguları, artmış fibroblast aktivitesi ve neovaskülerizasyon belirlenen puanlamaya göre değerlendirildiğinde dört grup arasından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucu çıktı(Tablo 12). Bunun yanında PMNL yoğunluğu en yüksek 2. Grup (P)'de bulundu (Resim47). Fibrozis ve ödem ve inflamasyon bulguları en fazla 3. Grup (T)'de görüldü. Artmış fibroblast aktivitesi en fazla 2. Grup (P)'de görüldü. Fleplerde neovaskülerizasyon en fazla 4. Grup (OP) ve 3. Grup (T)'de görüldü(Resim 48).

	1.Grup (K) Ortalama±SS/ medyan(25.- 75.)	2.Grup (P) Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	3. Grup (T) Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	4.Grup OP Ortalama±SS/ medyan(25.-75.)	p*
PMNL yoğunluğu	0,83±0,71	1,36±1,02	0,83±0,38	0,45±0,68	0,081
Fibrozis	1,83±0,93	1,72±0,78	1,41±0,51	1,18±0,60	0,140
Ödem	1,66±1,37	1,81±0,60	2,33±0,77	2,00±0,77	0,241
İnflamasyon	2,00±0,73	2,45±0,93	2,50±0,52	2,18±0,75	0,342
Artmış Fibroblast aktivitesi	1,83±1,11	2,36±0,67	2,00±0,60	1,90±0,70	0,313
Neovaskülerizasyon	2,08±1,31	2,18±1,16	3,08±0,79	3,09±0,83	0,061

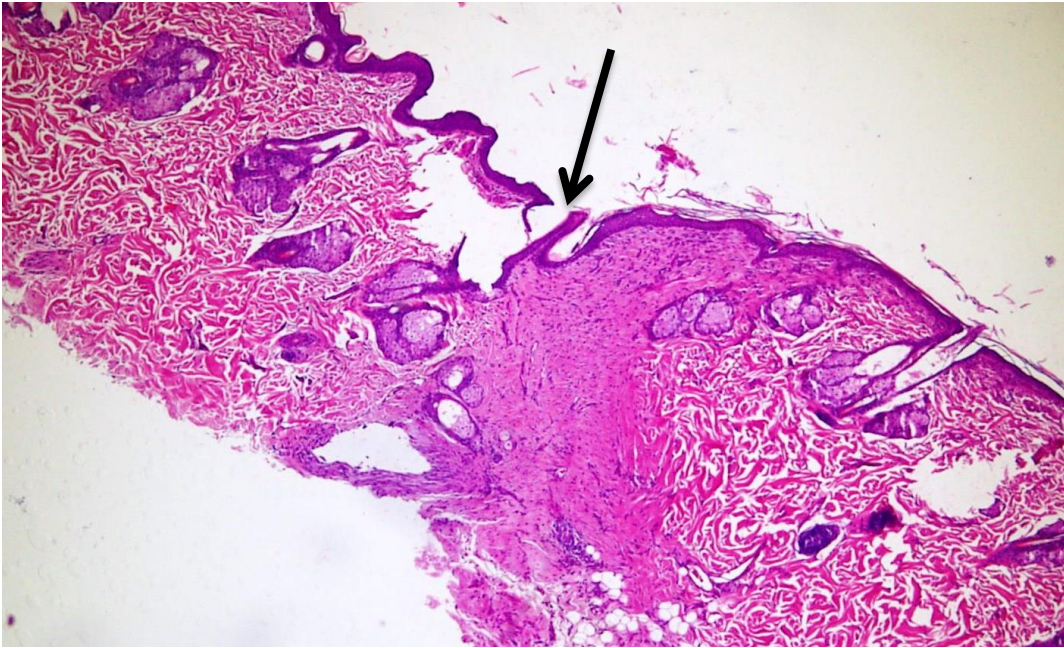
Tablo 11: Histopatolojik istatistiksel değerlendirme sonuçları.(*P>0,05)



Resim 47: 2. Grup (P) artmış PMNL infiltrasyonu (ok). (H&E x40 büyütme)



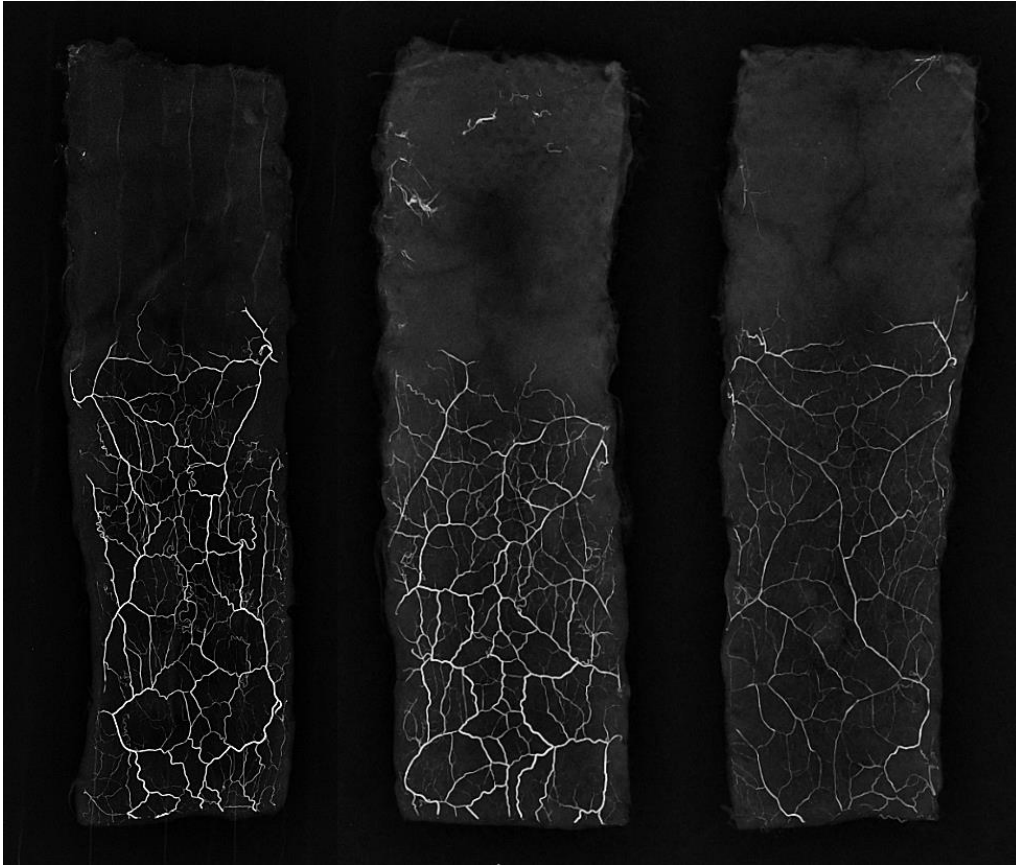
Resim 48: 3. Grup (T) artmış neovaskülerizasyon.(Ok ile damarlar gösterilmiştir) (H&E x200 büyütme)



Resim 49: 4. Grup (OP) skar alanı(ok) tam matür çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Distalinde (sol taraf) tabakalar arası ayrılma, koagülasyon nekrozu epidermis ve dermiste görünmektedir. (H&E x40 büyütme)

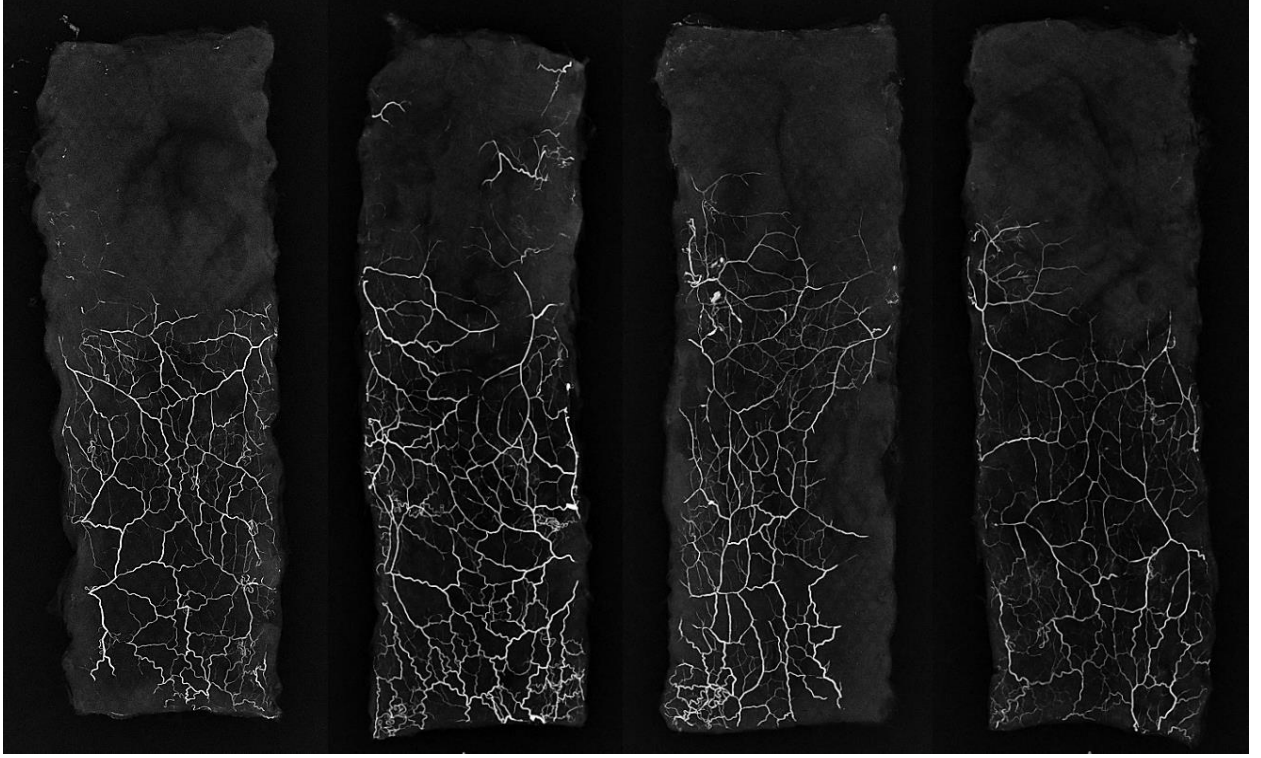
4.3.Mikroanjiyografi

Her gruptan rastgele seçilen 4 denekte mikroanjiyografi yapıldı. Birinci grupta yapılan bir mikroanjiyografide flepte kontrast madde tutulumu görünmedi ve çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta birinci grupta 3 adet diğer gruplarda 4 adet mikroanjiyografi görüntüsü elde edildi, mikroanjiyografi görüntüleri sübjektif olarak değerlendirildi. Değerlendirmede flep vaskülezasyonuna bakıldı. Flep gövdesinde kapiller ağdaki artma azalma, flep distalinde kapilleritede artış miktarı incelendi. Flepte geniş çaplı damarların dağılımı ve büyük lümenli damarların obstrüksiyonuna bakıldı. Kontrol grubu standart olarak normal damarsal ağ kabul edildi(Resim 50), diğer gruplar kontrol grubuna göre kıyaslandı ve kendi aralarında karşılaştırıldı.



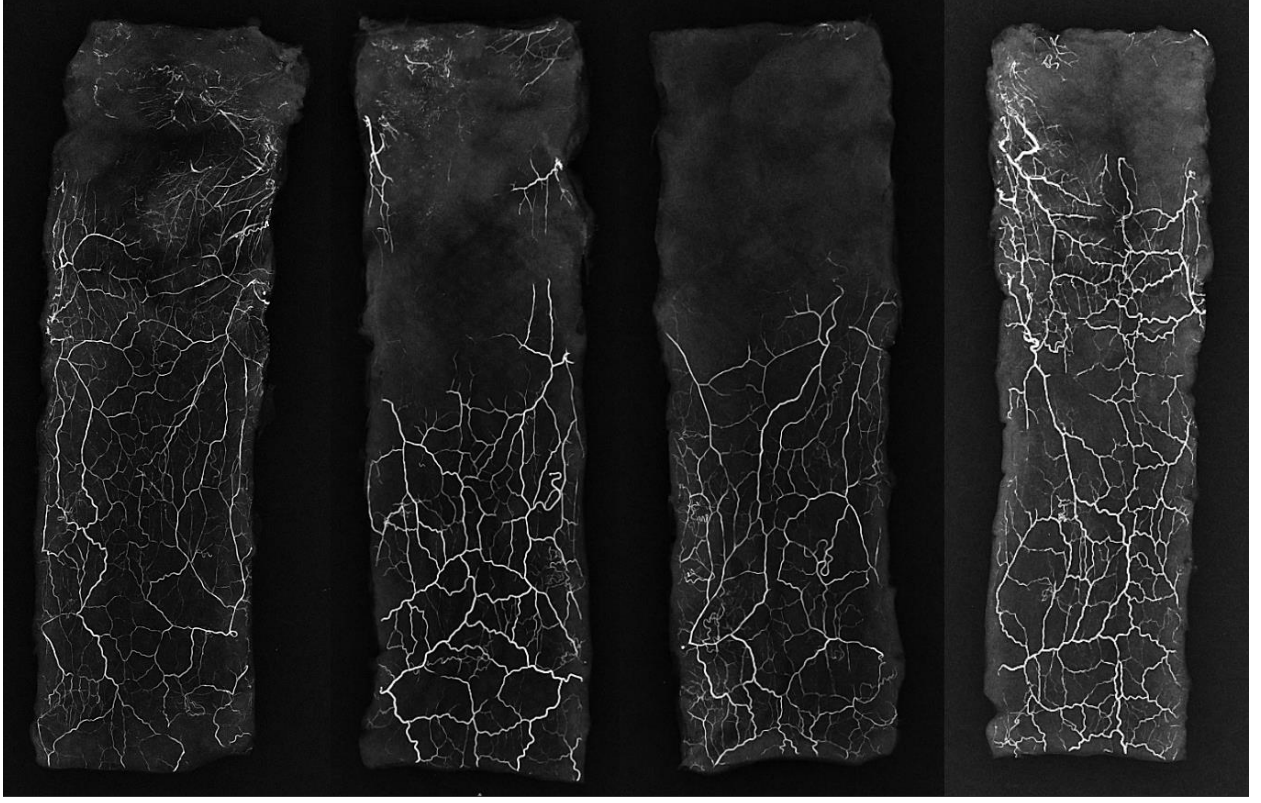
Resim 50:1. Grup (K)'da flepler kaldırıldıktan sonra 7. gün yapılan üç farklı sıçandaki mikroanjiyografi görüntüleri

2. Grup (P) değerlendirildiğinde damarsal ağın kontrol grubu ile benzer olduğu, damarlanmanın bir miktar arttığı göründü(Resim 51). Flebin proksimal bölgesinde skar hattı komşuluğundaki alanda kapiller yoğunluğun arttığı göründü. Bu bölge diğer gruplarla karşılaştırıldığında en yoğun kapiller ağa sahip proksimal alan ikinci gruptaydı. Büyük çaplı damarların flep orta ve distal kesiminde kontrol gruba göre daha fazla olduğu gözlendi.



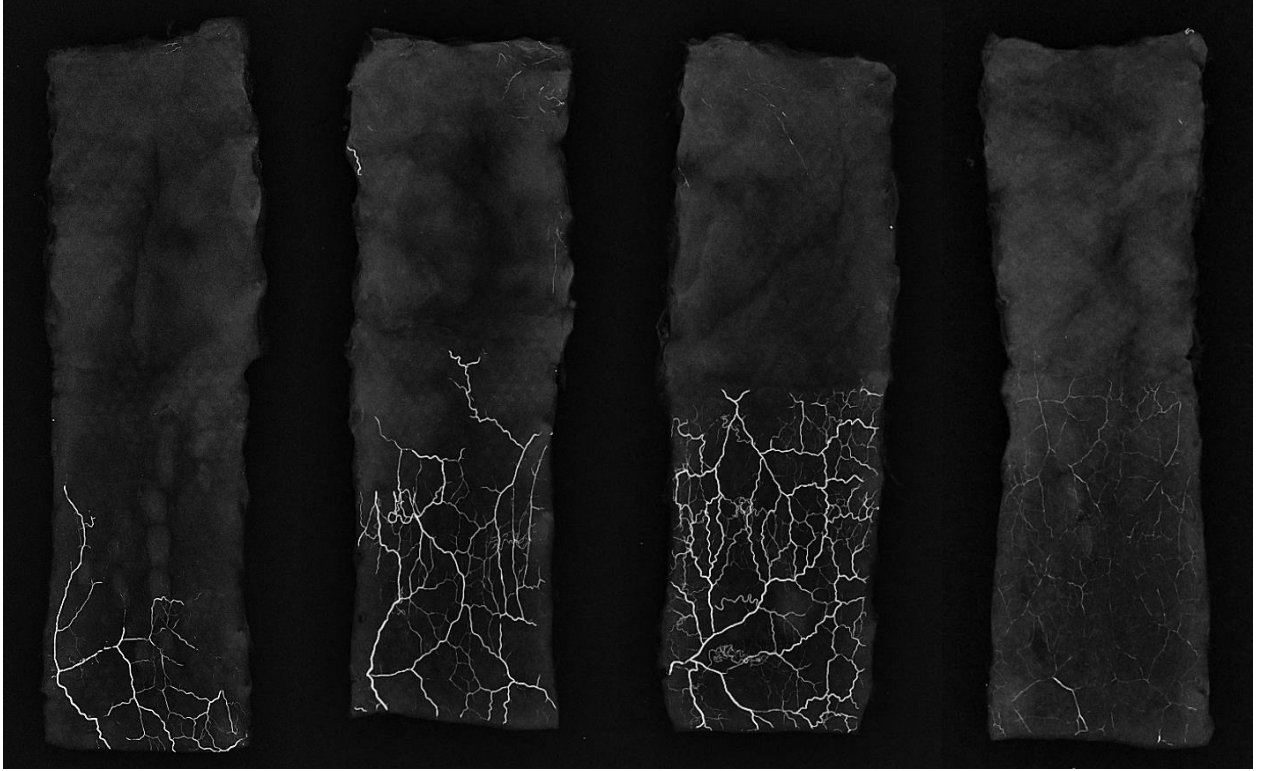
Resim 51: 2. Grup (P)'de flepler kaldırıldıktan sonra 7. gün yapılan dört farklı sıçandaki mikroanjiografi görüntüleri: Flep proksimalinde skar komşuluğunda kapiller ağın arttığı görünmektedir.

3. Grup (T) grubu damarsal ağın en fazla olduğu grup olarak gözlemlendi(Resim52). Bu grupta flep distalindeki kapiller ağın diğer gruplardan daha yoğun olduğu ve daha distale kadar ulaştığı görüldü. Büyük çaplı damarların dağılımını (P) grubu ile benzer bulundu.



Resim 52: 3. Grup (T)'de flepler kaldırıldıktan sonra 7. gün yapılan dört farklı sıçandaki mikroanjiografi görüntüleri: flep distaline kadar uzanan damarlanma artışı görünmektedir.

4. Grup (OP) grubunda damarsal ağın genel olarak diğer gruplara göre azalmış olduğu görüldü(Resim 53). Kapiller ağın flep genelinde azalmış olduğu görüldü ve flebin ortasında transvers uzanan skar hattını geçen herhangi damarsal yapı mikroanjiografi yapılan deneylerde görülmedi. Büyük çaplı damarların diğer gruplara göre daha az olduğu görüldü.



Resim 53: 4. Grup (OP)'de flepler kaldırıldıktan sonra 7. gün yapılan dört farklı sıçandaki mikroanjiografi görüntüleri: orta hattaki skarı geçen damarsal yapı görünmemektedir, genel olarak damarlanma azalmış görünmektedir.

5. TARTIŞMA

Travmaya uğramış veya tam kat insizyon yapılmış skar ile iyileşmiş dokuların flep olarak kullanımı, cerrahlar tarafından mümkün olduğunca tercih edilmez(85). Flep distalinde gelişebilecek nekrozdan kaçınmak için bütünlüğü bozulmamış sağlıklı dokular tercih edilir(85). Bu düşünce her hastada mümkün olmadığından ve cerrahlar alternatif çözümlere yönelmektedir. Örneğin alt ekstremitte açık yarası olan ve majör damar yaralanması eşlik eden hastalarda lokal ve serbest flep seçeneklerini azalıyor, uzak fleplere yönelmek gerekebiliyor. Bu hastalarda önceki operasyonlara bağlı insizyon skarları olabiliyor, ayrıca kemik stabilizasyonu için eksternal fiksator konulan hastalarda birçok tam kat travma odağı bulunabiliyor. Bu ve benzeri geçirilmiş travması olan dokularda gözlemlediğimiz: cerrahi sırasında skarlı dokunun sağlıklı dokuya göre daha çok kanadığıdır. Bu gözlem bize travmanın cerrahi geciktirme etkisi yapabileceğini düşündürdü ve bu konuyu araştırmak istedik.

Yara iyileşmesinin önemli bir parçası yeni damar oluşumu neoanjiogenezdır. Travma sonrası dokudaki hipoksi ve ortama salınan VEGF, FGF, PDGF gibi mediyatörlerin etkisi ile 2. gün kapiller proliferasyon başlar(86,87,88). 4. gün kapiller oluşumlar endotel ile kaplanır ve içinde eritrositler görünür(89). 7. Günden sonra kapiller skar boyunca bağlantı kurar ve kan akımı başlar.(86,90). 10. güne kadar kapiller oluşum artmaya devam eder bu günden sonra yeni kapiller oluşum azalır(90). Bu artış sürecinden sonra kapiller yapıda kan akım regülasyonu devam eder, damarsal ağın yeniden organizasyonu dokudaki remodeling ile birlikte ilerler, damarsal ağdaki bu biçimlenme yeterli kan akımının düzenli bir şekilde sağlanması için çok önemlidir(91).

Skarlı pedikül üzerinden flep kaldırılması ile ilgili ilk deneysel çalışma 1981 yılında Edstrom ve arkadaşları tarafından sıçan sırtında 3 x 10 cm random flepler kaldırarak yapmıştır(92). Sonuçlarında skarlı pedikül üzerinden kaldırılan fleplerin canlı alanları 14. gün kaldırıldığında 3 cm², 21. gün kaldırıldığında 7 cm², 28. gün kaldırıldığında 12 cm² ve 42. gün kaldırıldığında 15 cm² bulmuştur(92). Öncesinde herhangi bir işlem yapmadan fleplerin kaldırıldı kontrol grubunda flep canlı alan 18 cm² bulunmuştur. Sonuçlarında 42 gün beklediği grup hariç flep canlılıkları kontrol grubuna göre çok düşüktür(92). Yaptığımız çalışmada benzer yayınlardan yola çıkarak travmatizasyon sonrası flepleri kaldırmadan önce tüm gruplarda yeterli vasküleritenin sağlanması için 45 gün beklendi.

Theile ve arkadaşları sıçan karın bölgesinde inferior epigastrik arter aksiyel flep modelinde yaptıkları deneysel çalışmada skar dokudaki neoanjiogenezi araştırmıştır(90). Sonuçlarında damar sayısı onuncu gün en yüksek seviyede bulunmuştur, bunun yanında flep canlılık oranlarında onuncu gün skar üzerinden kaldırılan fleplerin %57'si yaşarken on dördüncü. gün %96, yirmi birinci gün %98 canlılık oranı saptanmıştır. Deneyslerinde inferior epigastrik arteri kesmiş ama veni korumuşlardır. Sonuçlarında en yüksek flep canlılık oranları damar oluşumunun en yüksek saptandığı onuncu günde olmamış zaman ilerledikçe flep sağ kalımı artmıştır. Buradan çıkan sonuçlar skar dokusunda oluşan damar sayısındaki artışın tek başına flep sağ kalımı için yeterli olmadığını, flebin yaşatılması için damarsal ağın stabilizasyonun gerektiğini göstermektedir(90,91).

Skarlı doku içeren karın bölgesinden kaldırılan fleplerle ilgili yapılan bazı klinik çalışmalarda skardan diğer tarafa vasküler beslenme sağlayabileceği gösterilmiştir(93-96). Yapılan bazı deneysel çalışmalardaki mikroanjiografi görüntüleri de skarın yeni damarların oluşup karşılıklı kan akımının sağlanması için bir bariyer olmadığını, neovaskülerizasyonun skarın içine girebildiğini iki taraf arasında vasküler ağın oluşabildiğini göstermektedir(85,97). Bizim çalışmamızda pedikülü kesilen skar ile iyileşen 2. grubun mikroanjiografilerinde de skardan çıkan damarsal ağın tüm skar boyunca kontrastlandığı görüldü. Histopatolojik incelemede de kapiller formasyon ve geniş damarlar skar içerisinde görüldü fakat normal dokuya göre azaldığı tespit edildi.

Çalışmamızda flep canlılık oranları kontrol grubunda %66.78 saptandı. 2. grup (P)'de ise daha yüksek %68.05 bulundu. Edstrom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pedikülde skar sonrası 7. 14. 21. 28. günlerde kaldırılan fleplerde canlı alan sonuçları kontrol grubundan çok düşük çıkmıştır(92). Bizim çalışmamızda 2. Grup (P)'de canlılık oranının bu derece yüksek çıkması 45 gün bekleme süresi ile vasküler yapının stabil hale gelmesiyle açıklanabilir. Bu sonuç pedikül bölgesinde geçirilmiş skarı olan bir flebin yeterince beklenilirse gelişen neoanjiogenez ile olgun skar dokusu üzerinden kaldırılabilceğini göstermektedir. Canlılık oranının bu derece yüksek olması 45 gün beklenilmesi ile yakından ilişkilidir. Bizim düşüncemiz daha uzun süre beklenilirse skar bölgesinde yeni oluşan damarların kan akımı daha stabil hale gelecektir. Sonuçta skar üzerinden kaldırılan flep daha yüksek oranda yaşayabilir.

Travmanın dokuda meydana getirdiği hipoksi ve başlattığı inflamatuvar yanıt sonucu damar sayısı artar, normalde kapalı olan 'choke anastomozlar' açılır(42,63,98). Bu süreç flep sağ kalımını artırmadaki bilinen en güvenilir yöntem olan geciktirme fenomeninin de temelini oluşturur(16,22). Çalışmamızda 3. grupta flep gövdesinde tam kat tüm alanda 18G enjektör

iğnesi ile travma meydana getirdik, sonrasında iyileşmesi için 45 gün bekledik. Bu sürecin flebin planlandığı bölgenin kanlanması artıracak travmanın geciktirme fenomeni gibi bir etki yapacağı düşündük. Deney sonucunda 3. Grup (T)'de flep canlılık oranı %68,5 saptandı, bu oran kontrol grubu dahil en yüksek canlılık oranıydı(p:0,011). Yapılan mikroanjiyografiler de flep gövdesinde en yoğun vasküler ağın 3. grupta olduğu, flep distalinde kontrast madde tutulumunun en fazla bu grupta olduğu görüldü. Histopatolojik incelemelerde de istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte inflamasyon ve neovaskülerizasyon 3. grupta yüksek çıktı. Sonuçlarımız flep gövdesine uyguladığımız birçok alanda noktasal delici travmanın flepte neoanjiogenezi uyardığı ve flep canlılığını artırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Sıçan sırtında yapılan benzer bir deneysel çalışmada flep gövdesinde 0,5 mm ve 1 mm uzunluğunda mikro iğneler içeren dermaroller ile mikro iğneleme uygulaması sonucu ön koşullandırma yapılmış, yapılan mikro travmanın flep kaldırılınca yaşayabilirliğine etkisi araştırılmıştır(99). Çalışmanın sonucunda flep viabilite oranları sadece fleplerin kaldırılıp suture edildiği kontrol grubunda %29,75; mikro iğne ile travmatize edilen farklı çalışma gruplarında %48,18 ile %69,57 arasında bulunmuş, kontrol grubundan daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bu çalışmada bipediküllü cerrahi geciktirme grubunda ise flep canlılık oranı %73,26 bulunmuştur(99). Bu bulgular travmaya uğrayan dokuların belli bir süre geçtikten sonra flep olarak planlanıp kaldırılmasını destekler niteliktedir. Bunun yanında cerrahi geciktirme ile kıyaslandığında canlılık oranları daha düşüktür. Bizim çalışmamızda ise flep gövdesine uygulanan travma 18G pembe enjektör iğnesi ile yapıldı ve flep dokusunda tüm gövdede tam kat delikler açıldı. Uyguladığımız travmanın daha büyük bir stres oluşturduğu ve daha yoğun bir inflamasyon geliştiğini düşünüyoruz. Travma ve gelişen inflamasyon sonucu dokuda hipoksi meydana geldiğini, anjiogenezi uyaran mediyatörlerin salındığını, artan neoanjiogenez sonucu da dokuda tam kat vasküler ağın daha yoğun hale geldiğini düşünüyoruz.

Fleplerde canlılık oranı hesaplanırken göz önünde bulundurulması gereken bir durum da nekroze dokunun yaşayan dokudan daha fazla kontrakte olduğudur(100). Çalışmamızda fleplerin kontraksiyonundan sonuçların en az etkilenmesi için canlılık yüzdeleri hesaplanırken flep kaldırıldıktan sonra 7. gün toplam alan canlı alan ile birlikte yeniden ölçülerek hesaplamalar yapıldı. Dördüncü grup canlılık oranı %60,01 ile en düşük bulundu. Fleplerin önemli bir kısmında orta hattaki skar hattının distalinde yaşayan alan neredeyse hiç olmadı. Histolojik kesitlerin bazılarında skar hattının distalinde nekroz hattının başladığı görüldü. Deneysel çalışmalarda kaldırılan fleplerde, flep distaline meydana gelen nekrozun sağlıklı dokuya göre daha çok kontrakte olduğunu hesaba katarsak ortalama yaşayan flep oranı

%60,01'den %50'ye gerçekte daha yakındır ve orta hattaki skarın distalinde minimaldir. Bu grupta flep canlılık oranları da istatistiksel olarak anlamlı olarak diğer gruplardan daha düşüktür($p < 0.05$).

Deney grubu olarak 4. grubu planlarken amacımız flep gövdesinde orta hatta yakın bölgede skarlı olan bir flebin kaldırılmasının mümkün olup olmadığını araştırılmasıdır. Klinik karşılık olarak karın bölgesinde geçirilmiş vertikal operasyon skarlı olan hastalarda, bu bölgeden kaldırılan fleplerin meme rekonstrüksiyonunda kullanımı ile ilgili yayınlar mevcuttur(94,95,101). Bu yayınlarda komplikasyon oranları sağlıklı dokudan kaldırılan fleplerle kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur, fleplerde parsiyel nekroz oranı orta hattında skarlı olan karın bölgesinden planlanan fleplerde daha yüksek bulunmuştur(94,95,101). Skar dokudan damarların geçişi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda arterler ve venlerin skar dokudaki rejenerasyonları araştırılmış, ikisinin arasında farklar olduğu belirtilmiştir(102,103). Arterlerin köprüleşme yoluyla karşılıklı bağlantı oluştururken, venlerin bağlantısının kemotaksis ile gerçekleştiği gösterilmiştir(90,104). Arterlerin skara girişinin venlerden daha çok olduğunu ve arteriyel kan akımının skardan geçişinin venlerden daha iyi olduğunu savunan yayınlar mevcuttur(102,103), arterlerin skar dokusunda aksiyel paternde tekrar geliştiği ama venlerin buna eşlik etmediği belirtilmektedir. Sonuç olarak skarlı pedikül üzerinden kaldırılan fleplerde venöz dönüş probleminin arteriyel yetmezlikten daha önemli olduğu savunulmaktadır(102). Bu görüşten farklı olarak sıçan karın bölgesinde yapılan deneysel bir çalışmada, skarlı pedikülden beslenen bir flebin skarlı olmadığı karşı taraftan sağlanan arteriyel ya da venöz bir destek ile flep canlılık oranı artmaktadır ama karşı taraftan destek sağlayan damarın arter ya da ven olması sonucu etkilememektedir(97). Bizim çalışmamızda 4. grupta flebin orta hattındaki skarın distalinde yaşayan dokunun minimal olmasının sebebi arteriyel, venöz ya da her ikisindeki yetmezlik sebebi ile olabilir. Yaptığımız arteriyel mikroanjiyografide skarlı geçen bir damar oluşumu görülmedi. Bu durum arteriyel bir problemin ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

İkinci grupta flep tabanında skar oluşturulduğunda canlılık oranı %68,05 iken dördüncü grupta skar flebin ortasında iken canlılık oranı %60,01 bulundu, aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p:0,028$). Dördüncü grupta canlılık oranındaki bu düşüklük flebin kaldırıldığı bölgenin vasküler anatomisi ile ilgili de olabilir. Sıçan sırtı yarımada flebi kaudal tabanlı kaldırılınca iliyolomber arterin iliyak dalından çıkan perforatörlerden beslenmektedir, kranial tabanlı kaldırılınca lateral torasik arterden çıkan perforatörlerden beslenmektedir(79). Dördüncü grupta flep ortasında yaptığımız skarlı besleyen bu iki anjiyozomun birleşmesini engellemiştir. Skarın olduğu yer itibarıyla kaudal ve kranialden gelen karşılıklı kan akımının

olduğu bu bölgede yeterli hipoksi oluşmadığı için neoanjiogenez yeterli miktarda gelişmemiş olabilir. Bunun sonucunda flep kaldırılınca skar alanına sadece kaudalden gelen azalmış kan akımı skarın distaline yeterince geçemeyip dokuyu besleyecek yeterli kan akımı oluşturamamış olabilir.

Flep ortasındaki skarın distalinde yaşayan dokunun minimal olmasının başlıca sebebi, anjiyozomların birleşmemesi görüşünden farklı olarak, skar dokusunun iki tarafını da flebe dahil etmemiz olabilir. Çünkü skar pedikül bölgesinde olduğunda distalinde flep yaşarken, skar flebin ortasında olunca distalinde canlılık minimaldi. Bunun sebebi sağlıklı dokuda skarlı pedikül üzerinden flep kaldırılınca, skarın proksimalinde etraftan yeterince kan akımı geliyor ve skarın distaline yeterli kan akımı geçiyor. Fakat skar flebin ortasında olunca, flep kaldırıldığında skar bölgesine aynı yeterlikte kan akımı gelmiyor, Skar bölgesine gelen kan akımı sadece flep proksimal kısmından gelen azalmış kan akımı oluyor. Flep kaldırılınca proksimal kısmındaki kan akımı normal vasküler ağdan daha azdır ve flep distaline doğru basıncı azalır. Bu azalmış kan akımı, skar distaline yeterince geçemeyerek skar distalinde yeterli dolaşım sağlayamayabilir. Bu görüş ortasında skar olan fleplerde skar distalindeki dolaşım problemini daha iyi açıklayabilir. Sonuç olarak orta hattında skar olan bir flep kaldırıldığında, skar distalinde nekroz gelişme ihtimali artmaktadır.

Histopatolojik değerlendirmede PMNL infiltrasyonu, ödem, inflamasyon, artmış fibroblast aktivitesi, fibrozis ve neovaskülerizasyon 0-4 arası puanlandı ve sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Neovaskülerizasyon, artmış fibroblast aktivitesi ve fibrozis için flep kaldırıldıktan sonra 7. gün yapılan değerlendirme, bu değişkenlerin sonuçlarını görmek için süre olarak erken olabilir. Çünkü neovaskülerizasyon ve fibroblast aktivitesi yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında değil, proliferatif fazında yüksek oranda görünmektedir(51). Bu yüzden anlamlı fark ortaya çıkmamış olabilir. PMNL infiltrasyonu ve ödem inflamasyonun erken dönem bulguları arasındadır ve flep canlılığı üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiş(51). Flep viabilitesini artırmak için, inflamasyonu baskılayıp nötrofil yoğunluğunu ve ödemi azaltmaya yönelik, medikal ajanlarla çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır(51,76,78). Biz de çalışmamızda inflamasyonun gruplar arasındaki farkını ve flep canlılık oranlarına etkisini görmek istedik. Grupların canlılık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece 4. grup ile diğer gruplar arasında vardı($p<0,05$), bu durum PMNL infiltrasyonu, ödem ve inflamasyon sonuçların benzer bulunmasına ve istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemesine neden olmuş olabilir.

Yaptığımız çalışma skarlı doku üzerinden flepler planlanabileceğini sıçan sırtında deneysel olarak göstermiştir. İnsan cilt anatomisi ile sıçan sırt anatomisi arasında belirgin farklar mevcuttur(79,105,106). Sıçan metabolizması, yara iyileşmesi insana göre çok daha hızlıdır. Bunlar çalışmanın klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. Domuz gibi cilt damarsal anatomisi insana daha çok benzeyen filogenetik olarak daha gelişmiş bir canlıda gelecekte yapılabilecek çalışmalar skarlı doku üzerinden fleplerin kaldırılabilmesi ile ilgili daha fazla bilgi verebilir. Çalışmamızda travma işlemi bekleme süresi sabit 45 gün olarak belirlendi. Bu süre uzatılarak farklı sonuçlar elde edilebilir. Çalışmadaki bütün cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından yapıldı. İşlemler standardize edilmesine rağmen 1. grupta bir anjiyoda görüntü elde edilemedi. 2. grupta bir flepte total nekroze gelişti ve çalışma dışı bırakıldı. 4. grupta bir sıçan hastalık sebebi ile çalışmadan çıkarıldı.



6. SONUÇ

Yaptığımız çalışma pedikülü kesilen random paternli cilt fleplerinin 45 gün beklenerek kaldırıldığında, sağlıklı dokudan kaldırılan flepler kadar yaşayabildiğini göstermektedir. Pedikülü kesilen grup flep canlılık oranı, sağlıklı dokudan fleplerin kaldırıldığı kontrol grubundan daha yüksekti ama istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gövdesi tam kat travmaya uğrayan bir cilt flebinin belli bir süre geçtikten sonra, nekroz riski artmadan kaldırılabilceğini; cerrahi geciktirmeye benzer şekilde canlılık oranında artış sağlanabileceğini göstermiş bulunuyoruz.

Orta kısmında bulunan eski bir skar ile planlanan bir flep kaldırılınca, skar distalinde nekroz riski artmaktadır. Bu duruma sebep olan patofizyoloji ileride başka çalışmaların konusu olabilir.

Sonuçlarımız pedikülü hasarlanmış, gövdesi travmaya uğramış fleplerin klinik kullanımını desteklemektedir. Sıçan anatomisinin ve yara iyileşme hızının insandan farklı olmasından dolayı yapılacak yeni çalışmalar ile desteklenmesini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Mathes SJ, Nahai F. Clinical applications for Muscle and Musculocutaneous Flaps. St. Louis, Toronto London, CV Mosby, 1982
2. Janis JE. (Ed) Essentials of Plastic Surgery. 2nd Ed, St Louis, Quality Medical Publishing,2016.
3. Opsomer D¹, D'Arpa S, Benmeridja L ve diğ. Bilateral DIEP Flap Breast Reconstruction to a Single Set of Internal Mammary Vessels: Technique, Safety, and Outcomes after 250 Flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Oct;144(4):554e-564e.
4. Beugels J¹, Cornelissen AJM, van Kuijk SMJ ve diğ. Sensory Recovery of the Breast Following Innervated and Noninnervated DIEP Flap Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Aug;144(2):178e-188e.
5. Lineaweaver W, Akdemir O, Schleich A. Management strategies following microsurgical flap failure. *Microsurgery*2010;30:61–63.
6. Roehl KR, Mahabir RC. A practical guide to free tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:147e-158e .
7. Işık D., Kiroğlu F., Işık Y.ve diğ Clinical Outcomes of Suture Delay in Forehead Flap. *J Craniofac.Surg* 2012;23: 75-77.
8. Abbaszadeh-Kasbi A, Haddadi NS, Dehdashtian A ve diğ. Acute Activation of $\alpha 7$ Nicotinic Receptors by Nicotine Improves Rodent Skin Flap Survival Through Nitrergic System. *Ann Plast Surg Aug 2019; 83(2):211-216.*
- 9.Livaoğlu M, Kerimoğlu S, Sonmez B. ve diğ. The effect of Hirudoid on random skin-flap survival in rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1047–51.
10. Esser JFS. Schwerer Verschluss einer Brustwand perforation. *Berl Klin Wochenschr* 1955;1197- 1918.
11. Cai LY¹, Wang T, Lin DS, Lu D. Effects and related mechanism of bivalirudin on the survival of random skin flap on the back of rat. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2017 Apr 20;33(4):228-232.
12. Chen M¹, Li X, Jiang Z, Gong X. Visualizing the Pharmacologic Preconditioning Effect of Botulinum Toxin Type A by Infrared Thermography in a Rat Pedicled Perforator Island Flap Model. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Dec;144(6):1016e-1024e.
13. M Hasdemir, H Agir, GG Eren, MG Aksu, MS Alagoz ve diğ. Adipose-derived stem cells improved survival of random pattern cutaneous flaps in radiation damaged skin. *J Craniofac Surg* 2015;26: 11450-1455.
14. Myers MB, Cherry G. Causes of necrosis in pedicle flaps. *Plast Rekonstr Surg* 1968;42(1):p 43-50.
- 15.Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg*,1983;1. 72(6):p. 766-77.
16. Holzbach T, Neshkova İ, Vlaskou D ve diğ. Searching for the right timing of surgical delay: angiogenesis, vascular endothelial growth factor and perfusion changes in skin-flap model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* Nov2009; 62(11):1534-42.
17. GGE Ozcan, H Agir, MS Alagoz ve diğ. Effect of fondaparinux on viability and ischemia reperfusion injury in the abdominal perforator flap. *Turk J of Plast Surg* 2020; 28:1-8.
18. HH Izmirli, MS Alagoz, H Gerçek ve diğ. Use of adipose-derived mesenchymal stem cells to accelerate neovascularization in interpolationflaps. *J Craniofac Surg* 2016;27: 264-271.
19. Yan Y1, Pan X2, Lin B1 ve diğ. Effect of natural hirudin on revascularization of ischemic skin flaps in rats by Micro-CT. *Zhongguo Xio Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2020 Mar 15;34(3):382-286.

20. Gurtner GC, Neligan PC. Plastic Surgery E-Book: Volume 1 Principles. Oxford, Elsevier Health Sciences, 2017.
21. Gürsoy K¹, Teymur H¹, Koca G² ve diğ. The Effect of Astaxanthin on Random Pattern Skin Flaps. *Ann Plast Surg*. 2020 Feb;84(2):208-215.
22. Pang CY, Forrest CR, Morris SF. Pharmacological augmentation of skin flap viability: a hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought. *Ann Plast Surg* 1989; 22:293Y306.
23. Karacaoğlan N, Akbaş H. Effect of parenteral pentoxifylline and topical nitroglycerin on skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(2):272-4.
24. Dehdashtian A, Afshari K, Zarifeh Jazaeri S ve diğ. Sumatriptan Increases Skin Flap Survival through Activation of 5- Hydroxytryptamine 1b/1d Receptors in Rats: The Mediating Role of the Nitric Oxide Pathway. *Plast Reconstr Surg* Jul2019;144(1):70e-77e.
25. Karaçal N, Ambarcıoğlu O, Topal U ve diğ. Enhancement of dorsal random-pattern skin flap survival in rats with topical lidocaine and prilocaine (EMLA): enhancement of flap survival by EMLA. *J Surg Res*. Mar 2005; 124(1):134-8.
26. Cho EH, Shammas RL, Carney MJ ve diğ. Muscle versus fasciocuaneus free flaps in lower extremity traumatic reconstruction: a multicenter outcomes analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan;141(1):191-199.
27. Tsai TY, Fries CA, Hsiao JC ve diğ. Patient-reported outcome measures for toe-to-hand transfer: a prospective longitudinal study. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Apr;143(4): 1122-1132.
28. Sue GR, Kao HK, Borrelli MR ve diğ. The versatile free medial sural artery perforator flap: an institutional experience for reconstruction of the head and neck, upper and lower extremities. *Microsurgery*. 2019 Dec 10.
29. Abdelfattah U, Power HA, Song S ve diğ. Algorithm for free perforator flap selection in lower extremity reconstruction based on 563 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Nov;144(5):1202-1213.
30. Pu LL. A comprehensive approach to lower extremity free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017 Feb 9;5(2):1228.
31. Sushruta S. *Sushruta samhita*. Calcutta: Bose,1916.
32. Tagliacozzi G. *De curtorum chirurgia per institione*. Venice, Gaspare Bindoni, 1597.
33. Tansini I, Nuovo processo per l'amputazione della mammella per cancre. *Riforma Med* 1896;12:3
34. Mathes SJ, Hentz VR. (Ed) *Mathes Plastic Surgery*. 2nd Ed, Philadelphia, Elsevier, 2006.
35. Gillies H. The tubed pedicle in plastic surgery. *New York Med*:1. J. 1920;111
36. McGregor IA, The temporal flap in intra-oral cancer: its use in repairing the post-excisional defect. *Br J Plast Surg* 1963;16:318.
37. Bakamjian VY, A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1965;36:173.
38. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. *Br J Plast Surg*. Jan 1972; 25(1):3-16.
39. Mathes SJ, Nahai F. Clasification of the vascular anatomy of muscles; experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981;67:177.
40. Taylor, GI, Corlett RJ, Dhar SC. ve diğ. The anatomical (angiosome) and clinical territories of cutaneous perforating arteries: development of the concept and designing safe 73 flaps. *Plast Reconstr Surg*, 2011;127(4): p. 1447-59.
41. Taylor, GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987: 40(2): p. 113-41.

42. Taylor GI, Corlett RJ, Caddy CM. ve diğ. An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89(3): p. 408-16; discussion 417-8.
43. Antia NH, Buch VI. Transfer of an abdominal dermo-fat graft by direct anastomosis of blood vessels. *Br J Plast Surg.* 1971; 24:15-9.
44. di Summa PG, Sapino G, Higgins GC ve diğ. Freestyle superficial femoral artery perforator (SFAP) free flap combined with a free periosteal medial condyle flap in Gustillo IIB fraktur: Overkill or ideal treatment? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020 Mar 17. Pii: S1748-6815(20)30128-5.
45. Teven CM, Yu JM, Zhao LC ve diğ. Extended medial sural artery perforator free flap for groin and scrotal reconstruction. *Arch Plast Surg.* 2020 Apr 8.
46. Ferrari M, Sahovaler A, Chan HHL ve diğ. Scapular tip-thoracodorsal artery perforator free flap for total/subtotal glossectomy defects: Case series and conformance study. *Oral Oncol.* 2020 Mar 30;105:104660.
47. Acartürk TO, Dinçyürek HD, Korkmaz Solmaz G ve diğ. Kademeli olarak flebi kaldırarak geciktirme ve bölgesel arterin flebe dahil edilmesinin önemi. 31. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ulusal Kongresi, Adana,2009:259.
48. Converse JM (Ed) *Reconstructive Plastic Surgery.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders,1977;193.
49. Daniel RK, Kerrigan CL. *Principles and Physiology of Skin Flap Surgery.* McCarthy J(Ed) *Plastic Surgery.* Philadelphia, WB Saunders, 1990;275-32.
50. Taylor, G I, Thorne CH, Beasley RW. *The blood supply of the skin.* . Thorne CH(Ed) *Grabb and Smith's Plastic Surgery,* 7th Ed, Philadelphia, Lippincott, 20014; 29-42
51. Nicholas BV. *Flap Physiology.* Hentz VR (Ed), *Mathes Plastic Surgery,* Philadelphia 2006; 483-506.
52. Thorne CH, *Techniques and principles in plastic surgery.* Thorne CH(Ed) *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2014;1-13
53. Tyner TR, Shahbazian R, Nakashima J. ve diğ. Propofol improves skin flap survival in a rat model: correlating reduction in flap-induced neutrophil activity. *Ann Plast Surg* 2004; 53:273-7.
54. Yang D, Morris SF. Comparison of two different delay procedures in a rat skin flap model. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102:1591-7.
55. Stephen JM. *Principles and Techniques of Microvascular Surgery.* In: Wei FC, Suominen S (Ed) *Plastic Surgery* 2th ed, Saunders Co, 2006: p.507-32 .
56. Kaneko S, Okumura K, Numaguchi Y. ve diğ. Melatonin scavenges hydroxyl radical and protects isolated rat hearts from ischemic reperfusion injury. *Life Sci* 2000; 67(2):101-112.
57. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL ve diğ. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* 1983; 67(5):1016-1023.
58. O'Shaughnessy KD, Mustoe TA. The surgical TRAM flap delay: reliability of zone III using a simplified technique under local anesthesia. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:1627–1630.
59. Çağdaş A, Akın Y, Gürler T. *Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi,* İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 2003.
60. Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, et al. Vascular endothelium growth factor, surgical delay, and skin flap survival. *Ann Surg.* 2004;239:866–873; discussion 873–5.
61. Pang Cy, Neligan PC, *Flap pathophysiology and pharmacology.* Nelligan, Gurtner (Ed)*Plastic Surgery* Third Ed. Vol. One:Principles , Vol.1 Third Edition , Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013: 573-586.
62. Barker JH, van Aalst VC, Keelen PC, et al. Vascular delay in skeletal muscle: a model for microcirculatory studies. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:665–669 .

63. Morris SF, Yang D. Effect of vascular delay on viability, vasculature, and perfusion of muscle flaps in the rabbit. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104:1041–1047.
64. Levine JP, Muscle flaps and their blood supply. Thorne CH(Ed) Grabb and Smith's Plastic Surgery. 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2014; 43-55.
65. Nakano A, Cohen MV, Downey JM. Ischemic preconditioning: from basic mechanisms to clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2000; 86: 263.
66. Matsumura H, Yoshizawa N, Vedder NB ve diğ. Preconditioning of the distal portion of a rat random-pattern skin flap. *Br J Plast Surg.*2001; 54: 58.
67. Stewart RJ, Moore T, Bennett B ve diğ. Effect of free radical scavengers and hyperbaric oxygen on random pattern skin flaps. *Arch.Surg.* 1994; 129:982-988.
68. Agir H, Mersa B, Aktas S ve diğ. Histologic effects of hyperbaric oxygen therapy administered immediately after or two hours after ischemia-reperfusion injury: a rat abdominal skin flap model. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2003; 10: 18.
69. Ramon Y, Abramovich A, Shupak A ve diğ. Effect of hyperbaric oxygen on a rat transverse rectus abdominis myocutaneous flap model. *Plast Reconstr Surg* 1998;102: 416.
70. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg.* 1984; 73:943.
71. Askari M, Fisher C, Weniger FG ve diğ. Anticoagulation therapy in microsurgery: a review. *J Hand Surg Am.* 2006; 31: 836.
72. Toomey JM, Conoyer JM, Ogura JH. Vasodilating agents in augmentation of skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1979;87(6):757-62.
73. Stein HJ, Fayman MS, Oosthuizen MM. ve diğ Verapamil improves survival of rat hyperemic island skin flaps. *Surgery* 1989; 106(4):617-622.
74. Knox LK, Stewart AG, Hayward PG. ve diğ Nitric oxide synthase inhibitors improve skin flap survival in the rat. *Microsurgery* 1994; 15(10):708-711.
75. Finseth F, Adelberg MG. Experimental work with isoxuprine for prevention of skin flap necrosis and for treatment of the failing flap. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63(1):94-100.
76. Kayser MRMD. Surgical flaps. *Selected Readings in Plastic Surgery, Texas* 1999; 9(2).
77. Khiabani KT, Kerrigan CL. Presence and activity of nitric oxide synthase isoforms in ischemia-reperfusion-injured flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 109: 1638.
78. Hosnuter M, Babuccu O, Kargi E. ve diğ. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg.* Apr 2003;50(4):398-402.
79. Bayramiçli M. Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri. 1. Baskı, İstanbul, A4 Ofset Matbaacılık, 2005; 445-464.
80. McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The Design of a Pedicle Flap in the Rat to Study Necrosis and Its Prevention. *Plast Reconstr Surg.* Feb 1965; 35:177-82.
81. Khouri RK, Angel MF, L.E. E. Standardizing the dorsal rat flap. *Plast Surg.*1986;37:590-1
82. De Vries RBM, Hooijmans CR, Langendam MW ve diğ. A protocol format for the preparation, registration and publication of systematic reviews of animal intervention studies. *Evid Based Preclin Med* 2015; 2(1): 1–9.
83. Kelly CP, Gupta A, Keskin M, Jackson IT. A new design of a dorsal flap in the rat to study skin necrosis and its prevention. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010 Sep;63(9):1533-6.

84. Altinel D, Serin M, Erdem H ve diğ. Comparison of incisional delay patterns on a rat random flap model. *J. Plast Surg Hand Surg.* 2019 Aug;53(4):247-253.
85. Yılmaz KB, Gürünlüoğlu R, Bayramiçli M. Flap survival after previous vaskular pedicle division and preexisting scar formation at the pedicle site: an experimental study. *Ann Plast Surg.* 2014 Oct;73(4):434-40.
86. Sumi Y, Ueda M, Kaneda T ve diğ. Marginal vaskular change in pedicle skin flaps. *Ann Plast Surg* 1986;16:68-74.
87. Giordano FJ, Johnson RS. Angiogenesis: the role of the microenvironment in flipping the switch. *Curr Opin Genet Dev* 2011;11:35-40.
88. Marti HH. Angiogenesis--a self-adapting principle in hypoxia. *EXS* 2005;94:163-80.
89. Oldman LJ, Gillman T. Studies in healing of cutaneous wounds. 3. A Critical comparison in the pig of the healing of surgical incisions closed with sutures or adhesive tape based on tensile strength and clinical and histological criteria. *Arch Surg* 1966;93:911-28.
90. Theile Dr, Kane AJ, Romeo R ve diğ. A model of bridging angiogenesis in the rat. *Br J Plast Surg* 1998;51:243-9.
91. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P ve diğ. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997;277:242-5.
92. Edstrom LE, Robson MC, Hopp D. Survival of skin flap based on skar. *Ann Plast Surg.* 1981;7:44-47.
93. Das-Gupta R, Basic V, Begic A. Deep İnferior epigastric perforatör flap(DIEP) breast reconstruction in the presence of midline vertical skar. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:675-6.
94. Henry SL, Chang CC, Misra A ve diğ. Inclusion of tissue beyond a midline scar in the deep inferior epigastric perforator flap. *Ann Plast Surg* 2011;67:251-4.
95. Takeishi M, Shaw WW, Ahn CY ve diğ. TRAM flap in patients with abdominal scars. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:713-22.
96. Dragu A, Unglaub F, Wolf MB ve diğ. Scars and perforator-based flaps in the abdominal region: a contraindication? *Can J Surg* 2010;53.137-42.
97. Serin M, Bayramiçli M. Evaluation of scar penetrating neovascularisation in a rat epigastric flap model. *J Plast Surg Hand Surg.* 2015 Oct;49(5):295-299.
98. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM ve diğ. An anatomic review of the delay phenomenon: I. Experimental studies. *Plast Reconstr Surg.* 1992 Mar;89(3):397-407; discussion 417-8.
99. Ünverdi ÖF. Ratlarda Mc. Farlane flep modelinde mikroiğneleme ile yapılan ön koşullamanın flep yaşamı üzerine etkileri. *Türkiye Cumhuriyeti Yükseköğretim Kurumu Başkanlığı Tez Merkezi. Tez no:443749;2016.*
100. Bayramiçli M, Yılmaz B, Numanoğlu A. Contraction of experimental skin flaps. *Ann Plast Surg.* 1998 Aug;41(2):185-90.
101. Matthew Nykiel¹, Cedric Hunter, Gordon K Lee. Algorithmic Approach to the Design and Harvest of Abdominal Flaps for Microvascular Breast Reconstruction in Patients With Abdominal Scars. *Ann Plast Surg.* 2015 May;74 Suppl 1:S33-40.
102. Tuncel A, Serin M, Bayramiçli M. Venous component in skar penetrating neovascularisation. *J Plast Surg Hand Surg.* 2018 Feb;52(1):47-52.
103. Yılmaz B. Pedikülünden skar dokusu geçen aksiyel paternli cilt fleplerinin beslenmesi: deneysel çalışma. *Türkiye Cumhuriyeti Yükseköğretim Kurumu Başkanlığı Tez Merkezi. Tez no:86952;1999.*
104. Smahel J, Jentsch B. Spontaneous anastomosis of vessels approximately 100mu in diameter: an experimental study. *Br J Plast Surg* 1984;37:236-40.

105. Morris SF, Taylor I. Vascular Territories. Nelligan, Gurtner (Ed)Plastic Surgery Third Ed. Vol. One:Principles , Vol.1 Third Edition , Philadelphia, Elsevier Saunders.

106. Daniel RK, Williams HB. The free transfer of skin flaps by microvascular anastomoses. An experimental study and a reappraisal. Plast Reconstr Surg 1973;52(1):p 16-31.



EKLER

Ek 1. Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KOÜ HADYЕК) onayı



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



PROJE NO: 2019/27	ARAŞTIRMANIN ADI	Siçan Sırt Flebi Modelinde Skarlı Dokunun Flep Dolaşımına Katkısının Araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI KURUMU	Dr.Öğr.Üyesi Can İlker DEMİR / KOÜ Tıp Fak.Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Arş.Gör.Dr.Ceyhun UZUN, Doç.Dr.Çiğdem VURAL, Prof.Dr.Gür AKANSEL

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	X
------------------------------	--------------------------------------	---

KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda başvuru bilgileri bulunan araştırma projesi Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine dayanarak gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler açısından incelenmiş olup, araştırmanın yürütülmesinin etik açıdan uygun olduğu kararına varılmıştır. KARAR NO: KOÜ HADYЕК 11/4-2019 KARAR TARİHİ: 26.12.2019
------------------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ			
UNVANI/ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ Başkan	Kocaeli Üniversitesi (KOÜ) Tıp Fakültesi Nöroloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. Mine ŞEHİRALTI Başkan Vekili	KOU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Deontoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Uzm. Vet. Hekim Cüneyt ÖZER Raportör	KOU Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Tijen UTKAN Üye	KOU Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Dr.Öğr. Üyesi Sabri CORA Üye	KOU Dış Hekimliği Fakültesi Endodonti AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Dr.Öğr. Üyesi Fevzi UÇKAN Üye	KOU Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Zafer CANTÜRK Üye	KOU Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ Üye	KOU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	KOU Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç Dr. Gürler AKPINAR Üye	KOU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Av. Hakkı Çağdaş ERTURAN Üye	Kocaeli Barosu (STK) Üyesi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Asiye ASLAN Üye	Emekli Öğretmen	<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	