



**BEZMİÂLEM**  
VAKIF ÜNİVERSİTESİ

T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

**POSTTRAVMATİK STRES BOZUKLUĞUNUN FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA ÜNAL

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. OSMAN KELAHEMETOĞLU

İSTANBUL, 2019



**BEZMİÂLEM**  
VAKIF ÜNİVERSİTESİ

T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

**POSTTRAVMATİK STRES BOZUKLUĞUNUN FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA ÜNAL

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. OSMAN KELAHEMETOĞLU

İSTANBUL, 2019

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince aldığım eğitimime büyük katkıları bulunan, güncel bilgilere ulaşmamıza her daim öncülük eden, tecrübesi ve eğitici kimliğiyle hayatta bize yol gösterici olan değerli hocam Prof. Dr. Ethem GÜNEREN'e,

İnsana ve insan hayatına verdiği değerle bizlere örnek olan, eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Selma SÖNMEZ ERGÜN'e,

Klinik ve pratik tüm bilgilerini bizlere aktaran, iyi günde ve kötü günde yanımızda olan değerli ağabeyim Doç. Dr. Kemalettin YILDIZ'a,

Klinikteki ilk günlerimden itibaren bizlere hem hocalık hem ağabeylik yapan değerli ağabeyim Doç. Dr. Osman KELAHMETOĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan ve zaman geçirmekten büyük mutluluk duyduğum asistanlık sürecim boyunca bana çok büyük katkıları bulunan değerli asistan arkadaşlarıma,

Maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme,

Varlığıyla bana destek olan eşim Shafiga Mursalova'ya,

Tüm Bezmialem Vakıf Üniversitesi çalışanlarına

Sonsuz Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa ÜNAL

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	IX
SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET).....	XII
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. POSTTRAVMATİK STRES BOZUKLUĞU.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2. POST TRAVMATİK STRES BOZUKLUĞU MODELİ.....</b>	<b>6</b>
<b>2.3. KULLANILAN ANTİDEPRESAN İLAÇLAR.....</b>	<b>8</b>
2.3.1. Paroksetin.....	8
2.3.2. Duloksetin.....	9
2.3.3. Amitriptilin.....	11
2.3.4. Rasajilin.....	11
<b>2.4. FLEPLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>12</b>
2.4.1. Flep Sınıflaması.....	13
2.4.2. Derinin Kanlanması.....	15
2.4.3. Flepde Doku Kayıplarının Nedenleri ve Kayıpları Önlemeye Yönelik Çalışmalar.....	16
<b>2.5. SIÇAN SIRT DERİSİNİN KANLANMASI VE DERİ FLEPLERİ.....</b>	<b>17</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 ÇALIŞMA GRUPLARI VE DENEY.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 FOTOĞRAFİK ANALİZ.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3 HİSTOLOJİK ANALİZ.....</b>	<b>28</b>
<b>3.4 BİYOKİMYASAL ANALİZ.....</b>	<b>31</b>
<b>3.5 İSTATİKSEL ANALİZ.....</b>	<b>32</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1 FOTOĞRAFİK ANALİZ BULGULARI.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2 HİSTOLOJİK ANALİZ BULGULARI.....</b>	<b>38</b>
<b>4.3 BİYOKİMYASAL ANALİZ BULGULARI.....</b>	<b>40</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>58</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>63</b>
<b>7. KAYNAKÇA.....</b>	<b>64</b>

## KISALTMALAR LİSTESİ

PTSB: Posttravmatik Stres Bozukluğu

GABA: Gama Aminobütirik Asit

HPA: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal

SSRI: Serotonin Seri Alınımını Engelleyen İlaç

CRH: Kortikotropin Salıcı Hormon

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

5-HT: Serotonin, 5-Hidroksitriptamin

CYP2D6: Sitokrom p450IID6

NE: Norepinefrin

MAO: Monoamin Oksidaz

BDNF: Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör

mRNA: Mesajcı Ribo Nükleik Asit

REM: Rapid Eye Movement, Hızlı Göz Hareketi

TSA: Trisiklik antidepresan

$\beta$ - FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü-Beta

SPS: Single Prolonged Stress

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

HIF1 $\alpha$ .: Hypoxia inducing factor bir alfa

CycA: Siklofilin A

MMP2: Matriks Metalloproteinaz 2

MMP9: Matriks Metalloproteinaz 9

EGF: Endotelyal Büyüme Faktörü

IL1 $\beta$ : İnterlökin Bir Beta

IL6: İnterlökin Altı

TNF $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktör Alfa



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. SPS'nin Davranışlara Etkisi

Şekil 2. Paroksetinin Kimyasal Yapısı

Şekil 3. Duloksetinin Kimyasal Yapısı

Şekil 4. Sıçan Dorsal Cildinin Kanlanması

Şekil 5. Mc Farlane Random Sıçan Deri Flebi

Şekil 6: SPS Uygulaması

Şekil 7: Rat Sırtından Kaldırılıp Sütüre Edilen Flep

Şekil 8: Biyokimyasal ve Histolojik Analiz İçin Flepden Doku Örneği Alınan Alanlar

Şekil 9: "Sketchandcalc Area Calculator" Programı ile Flepdeki Nekrotik Alanın Hesaplanması

Şekil 10: Grupların Nekroz Alanı Karşılaştırılması

Şekil 12: 28. Günde 1. Gruptan Örnek Bir Rat.

Şekil 12: 28. Günde 2. Gruptan Örnek Bir Rat.

Şekil 13: 28. Günde 3. Gruptan Örnek Bir Rat.

Şekil 14: 28. Günde 4. Gruptan Örnek Bir Rat.

Şekil 15: 28. Günde 5. Gruptan Örnek Bir Rat.

Şekil 16: 28. Günde 6. Gruptan Örnek Bir Rat.

Şekil 17: Grupların Ortalama Epidermis Kalınlıkları

Şekil 18: Grupların HIF1 $\alpha$  Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 19: Grupların Siklofilin A Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 20: Grupların MMP2 Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 21: Grupların MMP9 Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 22: Grupların VEGF Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 23: Grupların EGF Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 24: Grupların IL1 $\beta$  Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 25: Grupların IL6 Ortalamalarının Karşılaştırılması

Şekil 26: Grupların TNF $\alpha$  Ortalamalarının Karşılaştırılması





## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma Grupları

Tablo 2: Grupların Fotoğrafik Analiz Bulguları Ortalamaları

Tablo 3: Grupların Nekroz Alanının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 4: Grupların Ortalama Epidermis Kalınlıkları

Tablo 5: Grupların Ortalama Epidermis Kalınlıklarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 6: Grupların HIF1 $\alpha$  Ortalamaları

Tablo 7: HIF1 $\alpha$  Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 8: Grupların Siklofilin A Ortalamaları

Tablo 9: Siklofilin A Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 10: Grupların MMP2 Ortalamaları

Tablo 11: MMP2 Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 12: Grupların MMP9 Ortalamaları

Tablo 13: MMP9 Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 14: Grupların VEGF Ortalamaları

Tablo 15: VEGF Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 16: Grupların EGF Ortalamaları

Tablo 17: EGF Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 18: Grupların IL1 $\beta$  Ortalamaları

Tablo 19: IL1 $\beta$  Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 20: Grupların IL6 Ortalamaları

Tablo 21: IL6 Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 22: Grupların TNF $\alpha$  Ortalamaları

Tablo 23: TNF $\alpha$  Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması



## ÖZET

Rekonstrüktif cerrahide fleplerle onardığımız doku defekti olan hastaların önemli miktarını travma hastaları oluşturmaktadır. Bu hastalardan psikiyatrik semptomları olanlarına psikiyatri konsültasyonu istenip antidepresan tedavi başlanırken, semptom göstermeyen hastalara psikiyatrik tedavi verilmemektedir. Literatürde Posttravmatik Stres Bozukluğunun (PTSB) ve kullanılan antidepresan ilaçların flep sağ kalımı üzerine etkilerine dair bir araştırma bulunamadı. Bu çalışmada travma hastalarında gelişen PTSB ve kullanılan farklı türdeki antidepresan ilaçların flep sağ kalımına etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr arasındaki 42 adet erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanlar 7'şer adetlik 6 gruba ayrıldı. Ratlarda PTSB oluşturulacak gruplarda Single Prolonged Stres (SPS) modeli uygulandı. 1 hafta sonra antidepresan alacak gruplara ilaçları başlandı.

1. Grup (sham) da SPS uygulanmadı ve antidepresan verilmedi. 2. Grup(kontrol) da SPS uygulandı ama antidepresan verilmedi. 3. Grup da SPS uygulandı ve Paroksetin verildi. 4. Grup da SPS uygulandı ve Duloksetin verildi. 5. Grup da SPS uygulandı ve Amitriptilin verildi. 6. Grup da SPS uygulandı ve Rasajilin verildi.

İlaçlar başladıktan 2 hafta sonra ratların sırtından kranial bazlı 3x9 cm çaplı random paternli deri flebi derin fasyanın üzerinden kaldırılarak sütüre edildi. Ardından 1 hafta daha antidepresan tedaviler devam etti. 28 günün sonunda fotoğrafik, biyokimyasal ve histolojik analizler yapıldı.

Fotoğrafik analiz için “SketchAndCalc Area Calculator” (iCalc inc. U.S.A.) programı kullanıldı. Histolojik analiz için yine tüm sıçanlardan belirlenen flep bölgelerinden doku örnekleri alınarak uygun işlemler ve boyama yapıldıktan sonra örnekler Nikon (Eclipse 920248, U.S.A.) ışık mikroskopunda değerlendirildi ve görüntüler Nikon (MDS-Fi2-U3 (U.S.A.)) kamera ile tam uyumlu görüntüleme yazılımı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Tüm grupların; 200’ lük büyütmede (X20) 5 farklı alandan olacak şekilde epitel kalınlığı ölçüldü.

Biyokimyasal analiz için histolojik örnek alınmasından sonra kalan flebin en distal bölgeden doku örneği alınarak, HIF1a, Siklofilin A, MMP2, MMP9, VEGF, EGF, IL1b, IL6 ve TNF $\alpha$  miktarı ELISA kitleri ile spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Çalışmamızın fotoğrafik analizinde kontrol grubu ile sham ve deney grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Sham grubu ile antidepresan alan gruplar arasında anlamlı fark ( $p>0,05$ ) bulunmamıştır. Ayrıca deney grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda epidermis kalınlığı en yüksek olan grup, Grup 3 olarak saptanmıştır. Grup 3 ün epidermis kalınlığı sham grubunun da üzerinde bulunmuştur. Sham grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmasına ( $p<0,05$ ) rağmen, kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Sham grubu ile Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasında anlamlı olmamasına rağmen, Grup 6 ile anlamlı fark bulunmuştur.

Doku HIF1 $\alpha$ , CycA, MMP2, MMP9, VEGF, EGF, IL1 $\beta$ , IL6 ve TNF $\alpha$  analizlerinde tüm grupların sham grubuna göre anlamlı derecede ( $p<0,05$ ) yüksek olduğu saptandı. 3.Grup ile kontrol grubu arasında MMP2, VEGF, EGF, IL1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  düzeylerinde anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak tedavi almamış PTSB’nin flep yaşayabilirliği azalttığı görülmüştür. Kullanılan ilaçların ise istatistiksel olarak birbirine üstünlüğü olmadığı saptanmıştır.

## SUMMARY

In reconstructive surgery, trauma patients constitute a significant amount of patients with tissue defects that we repair with flaps. While psychiatric consultation was requested for those with psychiatric symptoms and antidepressant treatment was initiated, and psychiatric treatment was not given to patients without symptoms. There is no research in the literature investigating the effects of posttraumatic stress disorder (PTSD) and antidepressant drug use on flap survival. The aim of this study was to investigate the effect of PTSD and antidepressant drug use on flap survival in trauma patients.

42 male Sprague Dawley rats weighing 300-350 g were used in the study. Rats were divided into 6 groups of 7 rats each. Single Prolonged Stress (SPS) model was applied to the groups to be formed PTSD in rats. After 1 week, antidepressant medications were administered to the groups. Group 1 (sham) did not receive SPS and did not receive antidepressants. SPS was applied in Group 2 (control) but no antidepressant was given. In Group 3, SPS and paroxetine was administered. In Group 4, SPS was administered and Duloxetine was given. In Group 5, SPS was administered and Amitriptyline was given. In Group 6, SPS was administered and Rasagiline was given.

Two weeks after the initiation of the drugs, the cranial-based 3x9 cm random patterned skin flaps were lifted over the deep fascia from the back of the rats and were sutured. Then antidepressant treatment continued for a week further. Photographic, biochemical and histological analyses were performed after 28 days.

“SketchAndCalc Area Calculator” (iCalc inc. U.S.A.) was used for photographic analysis. For histological analysis, tissue samples were taken from flaps predetermined areas from all rats and after appropriate procedures and staining, samples were examined under Nikon (Eclipse 920248, USA) light microscope and the images were transferred to computer via a software fully compatible with Nikon (MDS-Fi2-U3 (USA)) camera. Epithelial thickness of all groups was measured from 5 different areas at 200 magnification (X20).

After taking histological samples for biochemical analysis, tissue samples were taken from the most distal region of the flap and the amount of HIF1 $\alpha$ , Cyclophyllyne A, MMP2, MMP9, VEGF, EGF, IL1 $\beta$ , IL6 and TNF $\alpha$  were measured spectrophotometrically by ELISA kits.

In the photographic analysis of our study, a significant difference was found between the control group compared to sham and experimental groups ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference between sham group and antidepressant groups ( $p > 0.05$ ). In addition, there was no significant difference between the experimental groups ( $p > 0.05$ ).

In our study, the group with the highest epidermis thickness was determined as Group 3. Epidermis thickness of Group 3 was higher than sham group. Although there was a significant difference between the sham group and the control group ( $p < 0.05$ ), no significant difference was found between the control group and the experimental groups ( $p > 0.05$ ). Although there was no significant difference between Sham group compared to Group 3, Group 4 and Group 5, there was a significant difference between Sham group and Group 6.

Tissue HIF1 $\alpha$ , CycA, MMP2, MMP9, VEGF, EGF, IL1 $\beta$ , IL6 and TNF $\alpha$  were found to be significantly higher than the sham group ( $p < 0.05$ ). There was a significant difference between Group 3 and control group in MMP2, VEGF, EGF, IL1 $\beta$  and TNF $\alpha$  levels.

As a result, untreated PTSD reduces flap viability. The drugs used were not statistically superior to each other.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Flepler, rekonstrüktif cerrahinin temelini oluşturan işlemlerdendir. Flep dolaşımında oluşabilecek iskemi, tam ya da kısmi doku kayıplarına sebep olabilir. Hem rekonstrüksiyonda başarısızlık hem de verici alan morbiditesi nedeniyle en istenmeyen durumların başında gelir. Flep yaşayabilirliğinin arttırılmasına yönelik çalışmalar ise plastik cerrahinin ana konularından biridir. Literatürdeki çalışmalarda, farklı iskemi oluşturma modelleri, büyüme faktörleri ve çeşitli farmakolojik ajanların etkinliği gibi farklı uygulamalar denenmiştir. Cerrahi ve teknik ilerlemelere rağmen flep nekrozu ve yara iyileşme problemleri halen devam eden bir klinik sorundur. Bunun için plastik cerrahide flep sağ kalımını arttırmak ve daha iyi yara iyileşmesi sağlamak için çeşitli deneysel çalışmalar halen devam etmektedir (1-2).

“Stres” zorlanma, gerilme ve baskı anlamına gelir. 17. yüzyılda bela, musibet, dert, sıkıntı, üzüntü anlamlarında da kullanılmıştır. 18. ve 19. yüzyıllarda maddelere, bireylere, fizyolojiye ya da ruhsal yapıya uygulanan güç, baskı, zor manalarında kullanılmıştır. Bugün “bütünlüğünü koruma” ve “esas durumuna dönmek için çaba harcama” anlamında da kullanılmaktadır (3,4).

Stresin günlük hayatımızda pek çok fiziksel ve psikiyatrik hastalığa yol açtığını ya da var olan hastalıkların iyileşmesini engellediğini biliyoruz (5). Fakat literatür taramamızda travma sonrası gelişen psikiyatrik bozuklukların flep dolaşımı ve yara iyileşmesi üzerine etkilerine ait bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda; daha önce literatürde tanımlanmamış **Posttravmatik Stres Bozukluğu** ’nun ve kullanılan ilaçların flep yaşayabilirliği üzerine etkileri araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. POSTRAVMATİK STRES BOZUKLUĞU

#### Tanım

Posttravmatik Stres Bozukluğu (PTSB), travmadan sonra meydana gelen ve bireyde aşırı uyarılma hali, travmayı hatırlatan veya çağrıştıran uyaranlardan kaçınma, kişinin travma yaratan olayı rüyalar ve yeniden yaşantılarla tekrar deneyimleme bulguları ile seyreden ve en az bir ay boyunca süren bir mental bozukluktur (6).

#### Epidemiyoloji

Bir stres kaynağının PTSD gelişmesi için gerekli olduğu fakat yeterli olmadığı, bu nedenle aynı travmatik olayı yaşayan farklı bireylerde PTSD görülmediği belirtilmektedir. PTSD gelişiminde çeşitli etnik, kültürel, psikolojik, fiziksel, ailesel, sosyal etkenler ve kişisel özelliklerin de önemli olduğu bilinmektedir. Her yaşta görülse de genç erişkinlerde daha çok izlenir. (7).

Araştırmalarda PTSD' nin hayat boyu prevalansının %1-14 arasında olduğu belirtilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda kadınların benzer travmalar sonucunda erkeklere oranla 2.38-2.49 kat fazla PTSD yaşadığı belirtilmektedir (8).



## Risk Faktörleri

Çalışmalarda stres faktörünün hastaya özel bir anlamının olması, stres faktörü ile karşı karşıya kalma süresinin uzaması, stresin ani olması (hazırlıksız yakalanma), yüksek derecede yıkıma neden olması, insanlar tarafından uygulanması, ciddi ölüm tehdidi olması, fiziksel hasar ile birlikte olması, insanlık dışı bir olayı içermesi, kişinin suçluluk duyması ve çok sayıda insanın zarar görmesi, travmanın şiddetini arttıran etkenler olarak belirtilmektedir (9).

PTSB'ye yatkınlık oluşturan faktörler (10,11); Çocukluk yaşlarında travma yaşama, borderline, paranoid, bağımlı ya da antisosyal kişilik özellikleri, yetersiz aile ve arkadaş desteği, kadın cinsiyet, psikiyatrik hastalığa genetik yatkınlık, son zamanlarında stresli olaylar yaşama, son zamanlarında aşırı alkol kullanımı olmasıdır.

## PTSB Gelişimi (10)

Travmadan sonra PTSD oluşmasında bireysel ve çevresel pek çok faktörün rol oynadığı kabul edilmektedir. Travmadan önce ve sonra yaşanan sürecin de PTSD bulgularını şekillendirdiği belirtilmektedir. PTSD gelişiminin bir süreç olduğu, bu sürecin genel olarak beş aşamada gerçekleştiği kabul edilmektedir.

1. Karmaşa aşaması: Bu dönem “şok” aşaması olarak da isimlendirilmektedir. Kişinin kontrolünü kaybettiği, travmatik olay üzerinde kontrol sağlamak için bilinçli bir efor gösteremediği, travma yaşayan kişinin olayla ilgili öznel algısına bağlı olarak güvende olduğu hissi oluşuncaya dek veya travmatik olayın ilk “vuruş etkisi” ortadan kalkıncaya kadar sürmekte olduğu belirtilmektedir.

2. Rahatlama ve şaşkınlık aşaması: Travmanın “vuruş etkisi” geçtikten sonra geçici bir rahatlama olduğu, sonrasında şaşkınlık döneminde mağdurda ne olduğu, neden olduğu ve sonuçları hakkında yargılama süreci başladığı belirtilmektedir.
3. Kaçınma aşaması: Kişinin travmayı çağrıştıran her tür uyarandan kendini uzak tutmaya çalıştığı, bu nedenle sosyal ortamlardan izole olduğu ve içine kapandığı, bu şekilde kişinin olası korku, gerginlik, huzursuzluk ve kaygısını azaltmaya çalıştığı belirtilmektedir.
4. Yeniden değerlendirme aşaması: Travma ile yüzleşme aşaması olarak kabul edilmektedir. Kişinin travmatik süreci zihninde tekrar gözden geçirdiği belirtilmektedir. Bunu zihinsel değerlendirmeden geçirip yorumlayarak yapar ve önceden beri süregelen dünya ve kendiyile ilgili yerleşik inançlarına uydurmaya çalıştığı kabul edilmektedir.
5. Uyum aşaması: Travmaya maruz kalan bireyin bu son döneme gelebilmesi için travmayı, olay sırasındaki davranışlarını ve devamında yaşadıklarını içselleştirmesi gerektiği belirtilmektedir. Her travma yaşayan kişinin bu sürecin sonundaki uyum dönemine ulaşamadığı vurgulanmaktadır. Uyum dönemine ulaşmada kişinin travma öncesi özellikleriyle beraber, stresle başa çıkma gücü, travmatik olayın şiddeti, görülen zararın düzeyi, olay sonrası yeterli toplumsal, ruhsal, tıbbi destek görüp görmeme gibi faktörlerin belirleyici olduğu bilinmektedir.

## PTSB'nin Klinik Bulguları (12):

PTSB gelişen kişilerdeki semptomlar üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar; yeniden yaşantılama, kaçınma ve artmış uyarılmışlık belirtileridir.

Yeniden yaşantılama belirtileri: İstem dışı tekrarlanan düşünceler, duygular ya da fiziksel belirtiler şeklinde travmanın yeniden anımsanması olarak tanımlanmaktadır.

Kaçınma belirtileri: Kişi travmatik olayı anımsatan her etkinlikten kaçınmaktadır. Travmayı hatırlatan duygular, düşünceler ve ortamlardan kaçınmakta ve bundan yakınmamaktadır.

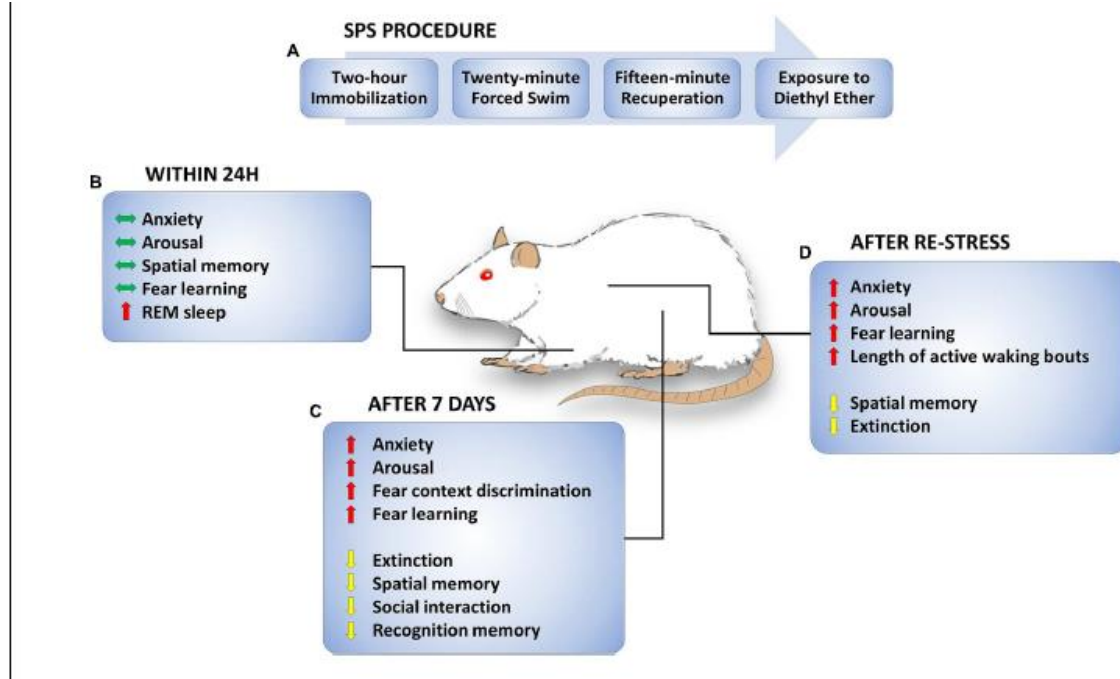
Artmış uyarılmışlık belirtileri: Bu belirti grubunda uyku bozukluklarının ön planda olduğu belirtilmektedir. Uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlük biçiminde görülmekte, kişilerin uykunun kabuslar ile bölündüğünden şikayetçi olduğu görülmektedir. PTSD tanılı bireylerde uyku sırasında şiddetli kol, bacak ve vücut hareketleri olabilmektedir. Bunun yanında uyarana tepki verme eşiğinin düşmesi, öfke patlamaları, odaklanma güçlüğü ve irkilme tepkileri ortaya çıkmaktadır.

“Travmatik olay her an tekrar yaşanacak” düşüncesi, aşırı endişeli ve tetikte olma hissi ve kendini diken üstünde hissetme PTSD tanılı bireylerde en sık görülen aşırı uyarılma bulguları olarak kabul edilmektedir. Ses, ışık, dokunma gibi uyaranlara aşırı irkilme tepkisi verme, çarpıntı, solunum sıkıntısı, yerinde duramama gibi sempatik hiperaktivasyona bağlı belirtiler de bu belirti grubundadır.

## 2.2. POST TRAVMATİK STRES BOZUKLUĞU MODELİ

Single Prolonged Stress (SPS), sıkça kullanılan bir PTSD sıçan modelidir. 1997 yılında Liberzon ve ark. tarafından tanımlanmıştır (13). 20 yıl önceki ilk tanımından bu yana, SPS prosedürüne 200'den fazla yayın ile atıfta bulunulmuştur. "Tek" uzun süreli stres olarak adlandırılrsa da prosedür ardışık, multimodal streslerden oluşur (Şekil 1). Uzun süreli stres, 2 saatlik immobilizasyonla başlar, hemen ardından 20 dakika süren zorla yüzme deneyimi yaşatılır ve 15 dakika dinlendirilip ardından etere maruz kalmanın neden olduğu kısa bir bilinç kaybı sonrası içerir. İyileşme sonrası sıçanlar 7 gün boyunca rahatsız edilmeden kalmaktadır (13).

Bu yaklaşım, PTSD benzeri semptomları modellemek için faydalı olabilir, çünkü çoklu travmalar veya yaşamın başlarında travmalar yaşayanlar, daha sonraki travmatik bir olayın ardından PTSD geliştirmeye daha yatkındır. Önceden yaşanmış bir travmanın, bireyleri PTSD gelişimine nasıl önceden verdiğini kesin olarak bilmiyoruz. Bazı araştırmacılar, korku ve tükenme öğrenmesinin hatırlanmasındaki bir bozulmanın, PTSD semptomlarının altında yatan bir sebep olabileceğini varsayımlardır. SPS sıçan modeli bu hipotezleri test etmek için bir fırsat sağlar (14).



**Şekil 1.** SPS'nin Davranışlara Etkisi (14)

Birçok bulgu, SPS'nin PTSSB' de gözlenenlere benzer davranışsal ve fizyolojik semptomlar ürettiğini göstermektedir. SPS'nin davranışsal etkilerinin örnekleri, Şekil 3'de gösterilmektedir. SPS uygulanan sıçanlar, uyku anormallikleri artırılmış anksiyete, göstermektedir. Ayrıca bozulmuş uzaysal ve tanımsal hafıza, sosyal etkileşim, yok olma korkusu görülmüştür.

Değişikliklerin çoğu, SPS prosedürüne maruz kaldıktan sonra 1 gün değil, 7 günde gözlenir. Bu SPS tarafından teşvik edilen davranışsal ve hücrel değişikliklerin zamana bağlı olduğunu gösterir.

SPS modeli sosyal geri çekilme, artan endişe, artmış ürkütücü yanıt, hipervijilans ve uyku bozuklukları gibi diğer zayıflatıcı semptomların biyolojik nedenleri hakkındaki hipotezleri araştırmak için kullanılabilir. SPS modeli PTSSB semptomatolojisini araştırmak için yararlı bir araçtır.

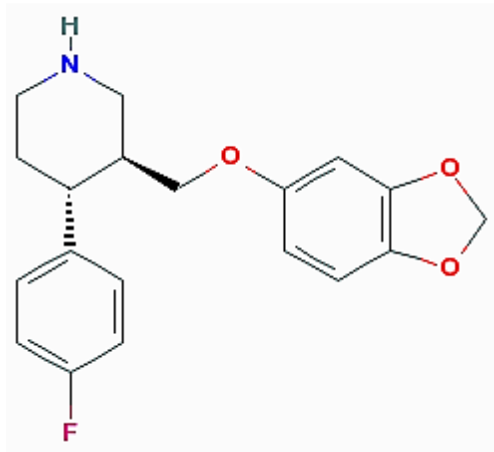
## 2.3.KULLANILAN ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Farklı nörotransmitterler üzerinden etkili ilaçların flep üzerine etkilerinin de farklı olabileceği düşünöldü. Bu nedenle çalışmamıza 4 farklı antidepresan ilaç grubundan birer adet ilaç seçildi.

Sadece Serotonin üzerinden etkili olan SSRI grubundan Paroksetin, Serotonin ve Norepinefrin üzerinden etkili olan SNRI grubundan Duloksetin, pek çok farklı nörotransmitter üzerinden (Serotonin, Norepinefrin, Dopamin.) etkili olan TSA grubundan Amitriptilin ve Dopamin üzerinden etkili olan MAO-B inhibitörü grubundan Rasajilin seçildi.

### 2.3.1. Paroksetin (15,16)

Kimyasal ismi: (3S-trans)-(-)-4-(fluorofenil)-3-[[3,4-(metilendioksi)fenoksi]metil] piperidin



Şekil 2. Paroksetinin Kimyasal Yapısı (15).

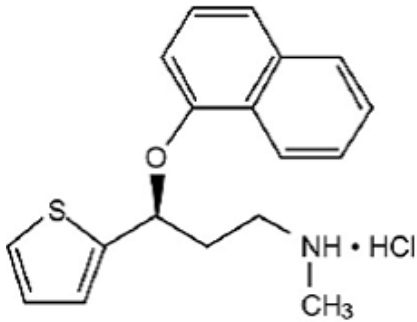
Paroksetin, SSRI grubunda yer alan antidepresan ve anksiyolitik özellik gösteren bir ilaçtır. Sinaptik aralıktan 5-HT (serotonin, 5-hidroksitriptamin) geri alımını güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Majör depresyon, post-travmatik stres bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk gibi

birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca uzun süreli kullanımda rekürrent depresyonda etkili olduğu bilinmektedir.

Serotonin güçlü bir vazokonstriktör etkiye sahiptir. Platelet agregasyonu ve damar yaralanması sonrası oluşan platelet aktivasyonu üzerine daha az etkiye sahip olsa da adenosin difosfat, kollagen, tromboksan A2 gibi aynı doğrultuda etki eden maddelerin güçlerini artırır. Paroksetin santral sinir sisteminde serotonin miktarını artırırken, trombositlerdeki serotonin miktarında azalmaya yol açmaktadır. Trombositlerdeki serotonin azalması ile hemostaz bozukluklarına yol açmaktadır. Trombosit agregasyon inhibisyonu etkisi ile kanama ve ekimoza yatkınlık, hiponatremi, cinsel disfonksiyon, osteopeni, bradikardi yapabilir. Aritmojenik etkisi yoktur.

### 2.3.2. Duloksetin (17,18)

Duloksetin, (+) -N-metil-3-(1-naftaleniloksi)-3-(2-tiofen)) propanamin yapısındadır.



Şekil 3. Duloksetinin Kimyasal Yapısı (17)

Duloksetinin depresyon tedavisinde etkinliğinin 5-HT ve NE(Norepinefrin)' nin nöronal geri alımını inhibe etmesiyle olduğu düşünölmektedir. Hayvan modelleriyle yapılan prelinik çalışmalar duloksetinin etkinliğinin monoamin konsantrasyonları üzerine olduğunu göstermiştir. İnsan ve hayvan monoamin taşıyıcı preparatlarının kullanıldığı in vitro çalışmalar duloksetinin 5-HT ve NE geri alım taşıyıcılarına yüksek afinitesinin olduğunu göstermiştir.

İnsan denekler üzerindeki in vivo veriler duloksetinin dual monoamin mekanizmasını desteklemektedir. Muskarinik, histamin H1, alfa1 adrenerjik, dopamin D2, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2C ve opioid reseptörlerine belirgin bir afinitesi yoktur. Bu reseptörlere bağlı yan etkilere neden olmaz ve MAO (Monoamin oksidaz)'yu etkilemez. Duloksetinin norepinefrin ve serotonin geri emilimi üzerindeki Ki değerleri sırasıyla 7,5 ve 0,8 nM'dir. Birbirine oranı ise 9'dur.

Duloksetinin hayvanlarda persistan ağrı modellerinde nöropatik ağrıda dahil olmak üzere etkili olduğu gösterilmiştir.

Uyku üzerindeki etkisine bakıldığı için depresif hastalarda yapılan bir çalışmada duloksetin tedavisi sonrasında REM (rapid eye movement, hızlı göz hareketi) uykusunda belirgin azalma, REM latansında belirgin artma ve evre 3 uykusunda yine belirgin bir artma saptanmıştır.

Sakral spinal kord onuf çekirdeğinde presinaptik nöron yerleşimli "serotonin ve norepinefrin selektif geri alım inhibitörü olarak etki eden duloksetin, üretral sfinktere artmış nöronal output sağlar ve bu yolla sfinkter düz kas tonusunda artış ve inkontinanstaki düzelmeye yol açar.



### 2.3.3. Amitriptilin (19):

Amitriptilin, bir dibenzocycloheptadine türevi ve bir üçüncül amin TSA dır. Klinik antidepresif mekanizması belirsizdir fakat çeşitli nörotransmitterlerin (serotonin, norepinefrin, dopamin dahil olmak üzere) nöral membrandan geri emilimini blokladığı görülmüştür.

Muskarinik asetilkolin, histamin 1 ve alfa 1 adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Bu nedenle yan etkilere neden olurlar.

Sedasyon, hipotansiyon, ağız kuruluğu, taşikardi, terleme, ishal ve bulantı yapabilir.

Çeşitli ruhsal koşulların tedavisinde kullanılmakla birlikte (büyük ölçüde depresyon tedavisinde) kronik ağrı sendromu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, migren, nöropatik ağrı ve uyku düzensizliklerinde kullanılıp kardiyovasküler sistemde ve çevresel ve sinir sistemindeki yüksek doz zehirlenmelerinde adı sıkça geçen bir TSA' dır.

### 2.3.4. Rasajilin (20):

Rasajilin beyinde monoaminoksidaz (MAO) enziminin dopamin yıkımından sorumlu izoformu olan MAO tip B (MAO-B)'yi geri dönüşümsüz olarak bloke ederler. MAO-B inhibisyonu beyinde dopamin yıkımını azaltarak endojen dopaminin etkisini arttırmaktadır. Bu nedenle MAO-B inhibitörleri monoterapide kullanılabilirler, ancak semptomatik etkileri göreceli olarak zayıftır. MAO-B inhibitörlerinin semptomatik etkisi levodopa ve dopamin agonistlerine görece daha zayıftır. Bu nedenle monoterapi olarak parkinsonizm bulguları hafif olan hastalarda tercih edilebilirler. Günde tek doz uygulanmaları ve titrasyona gerek olmaması kullanım kolaylığı yaratır. Erken evre PH'de MAO-B inhibitörü kullanılması dopaminerjik tedavi ihtiyacını 6 ay ile 1 yıl kadar ertelemektedir.

## 2.4. FLEPLERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Flep, kan dolaşımını sağlayan bir pedikül ile vücuda bağlı, mobil deri ve/veya derialtı doku parçasıdır. Rekonstrüktif Cerrahide fleplerin kullanımı ile ilgili ilk bilgiler M.Ö 600 yılında Sushruta Samhita tarafından burun rekonstrüksiyonunda pediküllü flep kullanımına dairdir. Deri flepleri ilk dönemlerde kan akımının hangi damardan sağlandığı bilinmeyen random flepler olarak kaldırılmaktaydı. Mc Gregor ve Morgan'ın vücudun bazı bölgelerinde belli bir aksa sahip damarların olduğunu keşfetmeleri, flep cerrahisinde büyük bir çığır açtı. Bu sayede daha büyük boyutlarda fleplerin kaldırılması mümkün olmuştur (22).

Geciktirme fenomenine ihtiyaç olmadan daha büyük boyutlarda fleplerin kaldırılabilmesine dair ilk bilgiler Orticochea tarafından ortaya konmuştur. Orticochea deri fleplerinin kas ile birlikte kaldırılmalarını önermiştir. Mc Craw ve arkadaşları bu durumu kastan deriye giden muskükokutan arterleri göstererek açıklamışlardır. Gelişen yeni tekniklerle 1970'li yıllarda mikroskop onarım cerrahisine girmiştir. Septokutanöz damarlar 1981 yılında keşfedildikten sonra bu damarların derinin dolaşımına katılması fikrinden yola çıkılarak fasyokutanöz flepler uygulanmaya başlamıştır. Koshima ve Soeda yaptıkları çalışmayla perforatör flep uygulamasını başlatmışlardır (22).

#### 2.4.1 Fleplerin Sınıflandırılması (23):

Flepler çeşitli sınıflandırmalara sahiptir. Deri flepleri sahip oldukları kan akımına göre random ve aksiyel patern flepler olmak üzere temel iki gruba ayrılırlar. Bunun dışında defekte olan uzaklığına, flebin hareketine, flebin içerdiği dokulara, özelliklerine, kanlanmasına, transfer öncesi müdahalelere göre çeşitli sınıflara ayrılmışlardır.

#### A- DEFEKTE YAKINLIK

- a- Lokal Flepler: Defekte yakın bölgedeki dokulardan oluşurlar.
- b- Uzak Flepler: Vücudun uzak bir bölgesinden çerlirler.

#### B- HAREKET YÖNÜ

- a- İlerletme: Deri elastisitesine bağlıdır.
- b- Rotasyon Flepleri: Flep defekt alanına çevrilir.
- c- Transpozisyon Flepleri: Flep defekt alanına donör alanında başka bir yöntemle kapatılması gereken defekt bırakarak çevrilir.
- d- İnterpolasyon Flepleri: Defekt alanına dokunun altından veya üzerinden ulaşan bir doku köprüsü ile taşınır.
- e- Serbest Flepler: Flep pedikülü ile beraber donör alanından ayrılıp defekt alanında alınma taşındıktan sonra pedikülü alıcı damarlarına anatoz yapılır.

## C-İÇERİK

- a- Kutanöz Flepler: Sadece Deri ve derialtı dokudan oluşur.
- b- Fasyokutanöz Flepler. Deri, derialtı ve Fasyadan oluşur.
- c- Muskülokutanöz Flepler: Deri, derialtı ve Kasdan Oluşut.
- d- Osteokutanöz Flepler: Deri, Derialtı ve Kemikden oluşur.
- e- Omental Flepler: Omentumdan oluşur.
- f- Kas Flepleri: Sadece Kas İçerir.
- g- Kemik Flepleri: Sadece Kemik İçerir.
- h- Sinir Flepleri: Sadece Sinir İçerir.

## D- KAN AKIMI

- a- Random Patern: Adı bilinen bir arterle beslenmezler.
- b- Aksiyel patern: Flep aksı boyunca subkutan dokuda adı bilinen bir arterin geçtiği fleplerdir.
- c- Septokutanöz: Perforatör damarlar septumdan geçerek subkutan dokuya ulaşır.
- d- Muskulokutanöz: Perforatör damarlar kas içinden geçerek subkutan dokuya ulaşır.

## E- TRANSFERDEN ÖNCEKİ MANÜPLASYON

- a- Geciktirilen: Flep yaşayabilirliğini arttırmak için yapılan her türlü manevradır.
- b- Ekspansiyon: Flep boyutunu arttırmak için doku genişletici kullanılır.
- c- Prefabrikasyon: Komposit bir flep elde etmek için flebe donör bölgesinde iken başka bölgeden doku katmanları eklenmesidir.
- d- Prelaminasyon: Dokuya yeni bir pedikülün eklenmesidir.

#### 2.4.2 Derinin Kanlanması (24):

İnsanda derinin kanlanması septokutan damarlar, musk lokutan damarlar ve direkt kutanöz damarlar aracılığıyla sağlanır. Bu damar yapıları derin dermis ve derialtı dokular arasında derin pleksusu, papiller ve retiküler dermis arasında ise yüzeyel pleksusu oluştururlar. Deriye kan akımını sağlayan en önemli kaynak subdermal pleksustur. Subdermal pleksus subepidermal pleksusa kan akımı sağlayan dallara sahiptir. Dermal papilla seviyesindeki kapillerler aracılığıyla da epidermisin beslenmesi sağlanır. Venöz dönüş de arteriyel akıma benzer şekilde papiller dermis seviyesinde venüller aracılığıyla başlar. Bu venüller subdermal pleksusa drene olurlar ve bu pleksus da segmental venlere drene olur.

Deri flepleri aksiyel patern ve random patern olarak kullanılabilir. Pedikül flebi besleyen damarları içeren bölgedir. Random patern fleplerin beslenmesini sağlayan pedikül genişliği ile flebin boyu arasında kaldırılacakları bölgeye göre değişen bir oran söz konusudur. En /boy oranında farklılıklar gösterirler. Bu oran baş boyun bölgesinde 1:4 veya 1:5 olabilmekteyken; alt ekstremiteden kaldırılacak random patern deri flebinin oranı 1:1 olarak planlanmalıdır. Boy oranı bu değerlerin üzerinde yapılan fleplerde, flep distalinde nekroz gelişme ihtimali artmaktadır.

### 2.4.3 Flepde Doku Kayıplarının Nedenleri ve Kayıpları Önlemeye Yönelik Çalışmalar

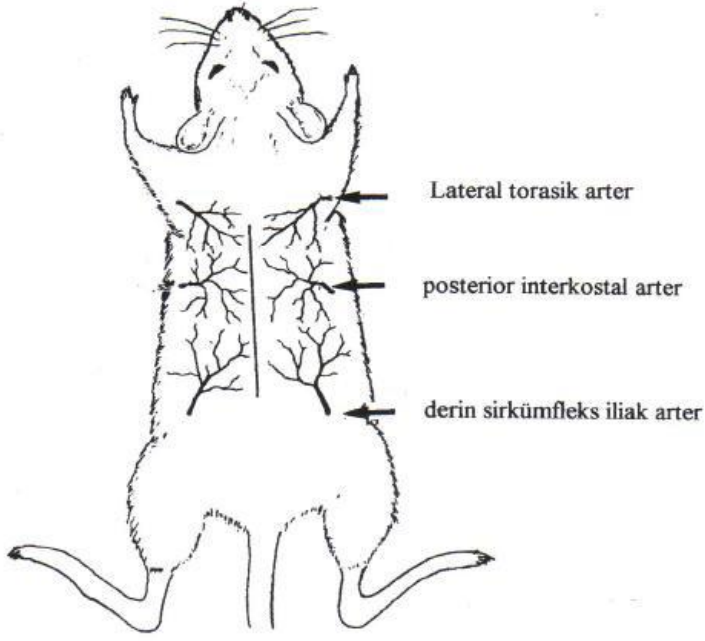
Fleplerde doku kayıpları ameliyat sonrasında en istenmeyen durumlardan biridir. Planı düzgün yapılan fleplerde kayıpların en önemli nedenleri vasküler yetmezlik ve iskemi reperfüzyon hasarıdır. Vasküler yetmezlik tablosu hipotansiyon, vazokonstriktör ajan kullanımı, sigara kullanımı, trombüs oluşumu gibi nedenlerle karşımıza çıkabileceği gibi; ameliyat planının yanlış yapılması, cerrahi teknikte hatalar, pedikülün katlanması veya pediküle dışarıdan baskı uygulanması nedeniyle de oluşabilmektedir (25).

Yapılan çalışmalarda flebin beslenmesinde en önemli dönemin ameliyat sonrasındaki ilk 48 saat olduğu saptanmıştır. Bu nedenle özellikle bu süre zarfı içerisinde flep altında hematoma olmamasına, pedikülün katlanmamasına, pediküle veya flebe baskı uygulanmamasına dikkat edilmelidir. Bunun dışında hastanın arter kan basıncının düşmemesine özen gösterilmelidir (25).

Günümüzde flep sağ kalımını arttırmak için en sık “flep geciktirilmesi” ve “ön koşullama” teknikleri kullanılmaktadır. Ön koşullama “iskemik”, “hipotermik”, “hipertermik” ve “farmakolojik” olarak 4 farklı metot içerir. Farmakolojik önkoşullamada en sık Dextran, Heparin, NO, Verapamil, Prostaglandin analogları ve Dexametazon gibi ilaçlar kullanılır (21,25).

## 2.5. SIÇAN SIRT DERİSİNİN KANLANMASI VE DERİ FLEPLERİ

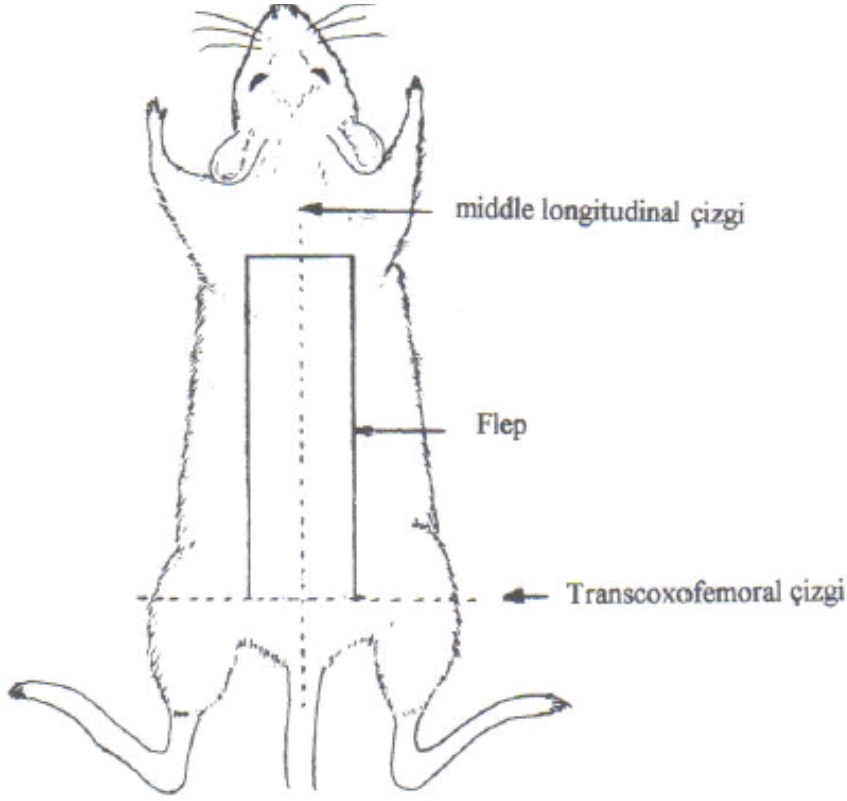
Sırt derisi, muskulokutan perforatör arterler ve aksiyel arterler ile kanlanır. Muskulokutan perforatör arterlerin bilinen belirli anatomik yerleri yoktur. Sıçan sırt derisini kanlandıran aksiyel arterler, kraniyalde sağ ve sol torakodorsal arterler (a.thoracodorsalis), kaudalde orta sakral arter (a.sacralis mediana) ve dallarıdır (rr.sacrales). Torakodorsal arter, subskapular (a.subscapularis) arterin dalıdır. Subskapular arter, aksiller (a.axillaris) arterin dalı olan trunkus sirkumfleks subskapularis'den (tr.circumflexo-subscapular) dallanır. Subskapular arter hemen sonra skapulanın lateral kenarına doğru yönelerek, omuz bölgesi kaslarına dallar verir. Torakodorsal arter, teres majör kasını geçerek sırtta doğru uzanır. Sırt derisini, deri alt dokularını ve en son latissimus dorsi kasını besler. Orta sakral arter, abdominal aortun (aorta abdominalis) sağ ve sol iliyak arterlere ayrıldığı seviyede, abdominal aortdan çıkar. Yanlara, yukarıya ve aşağıya doğru, dorsal (r.dorsalis), spinal (r.spinalis) ve lateral (a.sacralis lateralis-a.caudalis lateralis) dallar verir. Sıçan sırt derisinin kaudal kısmının kanlanmasını sağlar (26).



**Şekil 4.** Sıçan Dorsal Cildinin Kanlanması (27)

Sıçan sırtından hazırlanan flep modeli ilk olarak 1965’de Robert McFarlane ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve rastlantısal dolaşım paternine sahip olarak kabul edilmiştir (28). McFarlane ve arkadaşlarının orijinal tanımında flep planlaması sabit anatomik noktalara dayanmaktaydı. Her iki skapula ve posterior iliak çıkıntılar işaretlenip flep bu noktalar arasında planlanmıştı. Bu nedenle santimetrelerle ifade edilen en-boy ölçümleri yerine sabit anatomik noktalara dayanarak çizilen flebin boyutları hayvanın büyüklüğüne göre de farklı olabilmekteydi. Bu durum beraberinde aynı flebin nekroz oranları arasında değişkenlikleri de getirmekteydi. (27)





**Şekil 5.** Mc Farlane Random Sıçan Deri Flebi. (27)

Adamson 1967 yılında McFarlane flebini ilk değiştiren, tabanı kranialdan kaudala değiştirip kullanandır. Flep boyutlarının  $2 \times 7$  cm ile  $5 \times 10$  cm arasında değiştiği, flebin hem kaudal hem de kraniyal bazlı olarak belirlendiği pek çok çalışma yapıldı ve bu da çalışmaların karşılaştırılmasını engelleyen faktörlerden biri oldu. Khouri ve arkadaşları kaudal ve kraniyal tabanlı flepler üzerinde yaptıkları çalışmada 3 cm'lik bir tabanı ve 9 cm boyu olan fleplerin, nekroz derecesinin istatistiksel anlamlılığın değerlendirilmesinde ve daha az hayvan kullanılmasında avantaj sağladığını belirtmişlerdir (29).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya T.C Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından 2019 tarihli, 7 sayılı izin ile onay verilmiştir.

Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (Proje no: 4.2019/8) desteği alınarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Araştırma Merkezi Deneysel Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr arasındaki 42 adet erkek Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve karanlık periyotları olan, hava akımı açısından uygun koşullarda ve uygun kafeslerde standart sıçan yemi ve su ile barındırılmıştır. Yedili gruplar halinde veteriner kontrolünde izlenmiştir.

Anestezi için Ketamin hidroklorür (50mg/kg intraperitoneal (ip)) ve xylaxinehidroklorür (5mg/kg ip) kullanılmıştır.

### 3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI VE DENEY

Grup	İşlem
<b>1</b> <b>n:7</b>	SPS uygulanmadı, Antidepresan uygulanmadı, Flep kaldırıldı. (SHAM Grubu)
<b>2</b> <b>n:7</b>	SPS uygulandı, Antidepresan uygulanmadı, Flep kaldırıldı. (KONTROL Grubu)
<b>3</b> <b>n:7</b>	SPS uygulandı, Paroksetin (10mg/kg/gün oral) uygulandı, Flep kaldırıldı.
<b>4</b> <b>n:7</b>	SPS uygulandı, Duloksetin (10mg/kg/gün oral) uygulandı, Flep kaldırıldı.
<b>5</b> <b>n:7</b>	SPS uygulandı, Amitriptilin (10mg/kg/gün oral) uygulandı, Flep kaldırıldı.
<b>6</b> <b>n:7</b>	SPS uygulandı, Rasajilin (2mg/kg/gün oral) uygulandı, Flep kaldırıldı.

**Tablo 1:** Çalışma Grupları (SPS: Single Prolonged Stres)

PTSB modeli (SPS Uygulaması):



**Şekil 6:** SPS Uygulaması (2 saatlik immobilizasyon, 20 dakika zorlu yüzme, 15 dakikalık dinlenme sonrası hafif bilinç kaybı oluşana kadar eter koklatılması)

Ratlarda PTSD oluşturmak için kullanılan bir modeldir. Sırasıyla 2 saatlik immobilizasyon, 20 dakika zorlu yüzme, 15 dakikalık dinlenme sonrası hafif bilinç kaybı oluşana kadar eter koklatıldı.

Antidepresan İlaç Uygulaması:

İlaçlar ezilerek toz haline getirildi. Ardından belirlenen dozlarda 1 ml izotonik içinde gavaj yöntemiyle uygulandı.

Paroksetin: 10mg/kg (30), Duloksetin: 10mg/kg (31), Amitriptilin: 10mg/kg (32), Rasajilin: 2mg/kg (33) günlük dozlarla SPS uygulandıktan 1 hafta sonra başlanarak 21 gün boyunca uygulandı.



**Şekil 7: Rat Sırtından Kaldırılıp Sütüre Edilen Flep**

Anestezi altında ratların sırtı traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlenmiştir. Ratların sırtından 3x9 cm boyutlu kranial bazlı random paternli deri flepleri derin fasya üzerinden kaldırıldı. Ardından yerine adapte edilerek sütüre edildi.



**Şekil 8: Biyokimyasal ve Histolojik Analiz İçin Flepden Doku Örneği Alınan Alanlar**

(Kırmızı: Histolojik örnek alanı, Siyah: Biyokimyasal örnek alanı)

### **Grup 1 (n:7)**

Bu grup sham grubu olarak kullanıldı. PTSS modeli oluşturulmadı. Herhangi bir ilaç verilmedi. 3 hafta boyunca günlük bakımı yapıldı. Ardından anestezi altında, sırt bölgesi traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Takiben kranial bazlı 3x9 cm boyutlu random paternli deri flebi derin fasya üzerinden kaldırıldı ve suture edildi. 1 daha haftalık bakımı takiben fotoğraflandı. Biyokimyasal ve histolojik örnekler alındı.

### **Grup 2 (n:7)**

Bu grup kontrol grubu olarak kullanıldı. PTSS oluşturmak için SPS uygulandı. Herhangi bir antidepresan ilaç verilmedi. Ardından anestezi altında, sırt bölgesi traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Takiben kranial bazlı 3x9 cm boyutlu random paternli deri flebi derin fasya üzerinden kaldırıldı ve suture edildi. 1 hafta daha bakımı takiben fotoğraflandı. Biyokimyasal ve histolojik inceleme için örnekler alındı.

### **Grup 3 (n:7)**

Bu grupta PTSS oluşturmak için SPS uygulandı. Takiben deney sonlanana kadar 3 hafta boyunca paroksetin (10mg/kg/gün) gavaj yöntemi ile verildi. Deneyin 22. Gününde anestezi altında, sırt bölgesi traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Takiben kranial bazlı 3x9 cm boyutlu random paternli deri flebi derin fasya üzerinden kaldırıldı ve suture edildi. 1 hafta boyunca daha paroksetin (10mg/kg/gün) tedavi altında bakımı yapıldı. 28. Günde fotoğraflandı, biyokimyasal ve histolojik inceleme için örnekler alındı.

**Grup 4 (n:7)**

Bu grupta PTSS oluşturmak için SPS uygulandı. Takiben deney sonlanana kadar 3 hafta boyunca duloksetin (10mg/kg/gün) gavaj yöntemi ile verildi. Deneyin 22. Gününde anestezi altında, sırt bölgesi traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Takiben kranial bazlı 3x9 cm boyutlu random paternli deri flebi derin fasya üzerinden kaldırıldı ve sütüre edildi. 1 hafta boyunca daha duloksetin (10mg/kg/gün) tedavi altında bakımı yapıldı. 28. Günde fotoğraflandı, biyokimyasal ve histolojik inceleme için örnekler alındı.

**Grup 5 (n:7)**

Bu grupta PTSS oluşturmak için SPS uygulandı. Takiben deney sonlanana kadar 3 hafta boyunca amitriptilin (10mg/kg/gün) gavaj yöntemi ile verildi. Deneyin 22. Gününde anestezi altında, sırt bölgesi traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Takiben kranial bazlı 3x9 cm boyutlu random paternli deri flebi derin fasya üzerinden kaldırıldı ve sütüre edildi. 1 hafta boyunca daha amitriptilin (10mg/kg/gün) tedavi altında bakımı yapıldı. 28. Günde fotoğraflandı, biyokimyasal ve histolojik inceleme için örnekler alındı.

**Grup 6 (n:7)**

Bu grupta PTSS oluşturmak için SPS uygulandı. Takiben deney sonlanana kadar 3 hafta boyunca rasajilin (2mg/kg/gün) gavaj yöntemi ile verildi. Deneyin 22. Gününde anestezi altında, sırt bölgesi traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi.

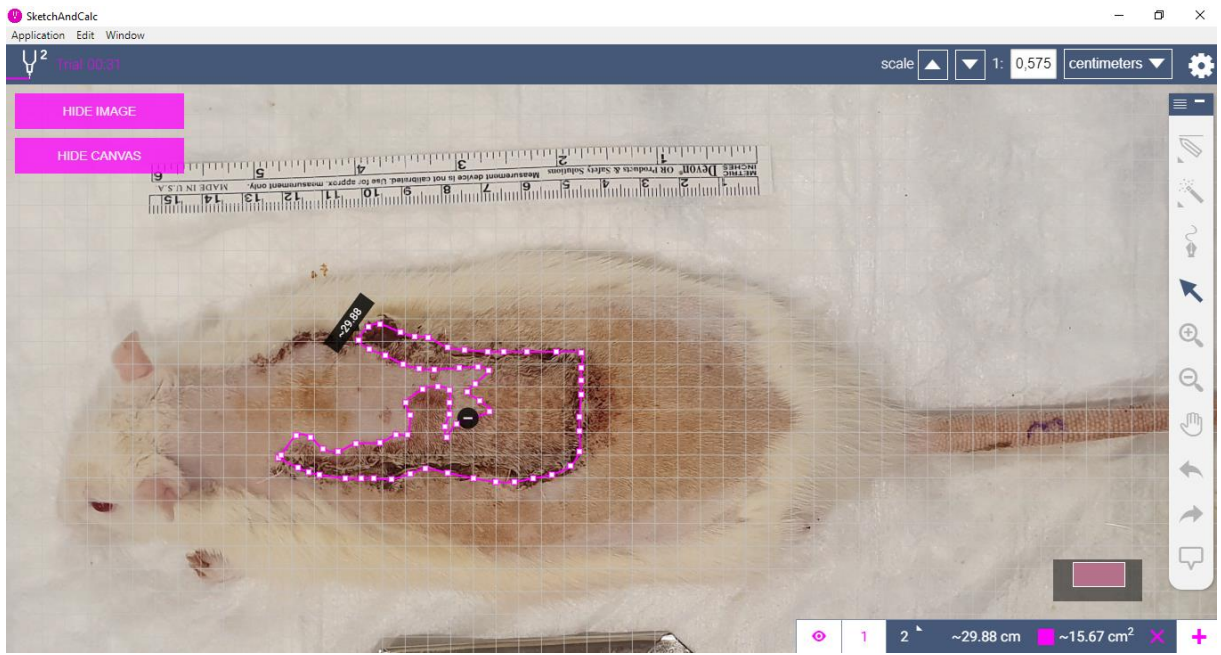
Takiben kranial bazlı 3x9 cm boyutlu random paternli deri flebi derin fasya üzerinden kaldırıldı ve suture edildi. 1 hafta boyunca daha rasajilin (10mg/kg/gün) tedavi altında bakımı yapıldı. 28. Günde fotoğraflandı, biyokimyasal ve histolojik inceleme için örnekler alındı.





### 3.2 FOTOĞRAFİK ANALİZ

Çalışmanın 28. Gününde tüm ratların sırtındaki fleplerin fotoğrafı çekildi. Ardından “SketchAndCalc Area Calculator” (iCalc inc. U.S.A.) programı ile fleplerin nekroz alanları alanı hesaplandı.



Şekil 9: “Sketchandcalc Area Calculator” Programı ile Flepdeki Nekrotik Alanın Hesaplanması

### 3.3. HİSTOLOJİK ANALİZ

#### **Örneklerin Hazırlanması:**

Rat sırtındaki 3x9 cm boyutlu flebin en distal 3x1 cm'lik kısmı histolojik değerlendirme için doku örnekleri alındı ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında ışık mikroskopik ve immunohistokimyasal değerlendirilmeleri yapıldı. Alınan doku örnekleri fosfat tamponu (PBS) içinde hazırlanmış %10 tamponlu nötral formaldehitte 1 gün tespit edildi. Tespit edilen doku örnekleri rutin ışık mikroskop doku takip yöntemine göre dereceli alkollerden geçirilerek dehidrate edildi, ksilolde şeffaflandırıldıktan sonra parafine gömüldü. Doku takibi sırasında optimizasyonun sağlanabilmesi için sabit vakumlu bir doku takip cihazı kullanıldı (Leica, model TP 1020). Parafin bloklardan rotary mikrotom ile 3- 4 µm kalınlığında kesitler krom alüm jelatin ile kaplı rodajlı lamlara alındı.

#### **Hematoksilen- Eozin boyama:**

Rodajlı lamlara alınan 3- 4 µm kalınlığındaki paraffin kesitler 1 gece etüvde deparafinize edildikten sonra aşağıdaki sırayla boyama işlemi yapıldı.

- 3 kere 15' er dakika ksilolde bekletildi.
- Sırasıyla %96, %96 ve %80' lik alkollerde 10 ar dak. bekletilerek rehidrate edildi.
- Akar suda 10 dakika yıkandı.
- Kullanılmadan önce süzülen Weigert'in Hematoksileninde 15 dakika bekletildi.
- Akar suda 10 dakika yıkandı.
- 2 kere asit alkole batırılıp çıkartıldı.
- Akar suda 10 dakika yıkandı.
- 2 kere amonyaklı suya batırılıp çıkartıldı.

- 60 sn eozinde bekletildi.
- Sırsıyla %80, %96, %96' lık alkollerden geçirildi.
- Kurutulup, 45 dakika ksilolde bekletildikten sonra Kanada balsamı ile lamlar kapatıldı.

### **Masson Trikrom Boyama:**

Rodajlı lamlara alınan 3- 4 µm kalınlığındaki paraffin kesitler 1 gece etüvde deparafinize edildikten sonra Masson-Goldner staining kit (Sigma- Aldrich, SLBH4504, U.S.A.) ile aşağıdaki sırayla boyama işlemi yapıldı.

- 3 kere 15' er dakika ksilolde bekletildi.
- Sırsıyla %96, %96 ve %80' lik alkollerde 10 ar dak. bekletilerek rehidrate edildi.
- Akar suda 10 dakika yıkandı.
- Kullanılmadan önce süzülen Weigert'in Hematoksileninde 5 dakika bekletildi.
- Akar suda 10 dakika yıkandı.
- Distile suda 10 dakika yıkandı.
- Biebrich Scarlet- asit fuksinde 5 dakika bekletildi.
- Akar suda çalkalandı.
- Working phosphotungstic/phosphomolybdic asit solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
- Anilin blue solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
- %1'lik asetik asitte 2 dakika bekletildi.
- Sırsıyla %80, %96, %96' lık alkollerden geçirildi.
- Kurutulup, 45 dakika ksilolde bekletildikten sonra Kanada balsamı ile lamlar kapatıldı.

Kapatılan örnekler hücreler Nikon (Eclipse 920248, U.S.A.) ışık mikroskopunda değerlendirildi ve görüntüler Nikon Marka DS-Fi2-U3 Model kamera ile tam uyumlu görüntüleme yazılımı ile bilgisayar ortamına aktarıldı.

Tüm grupların; 200' lük büyütmede (X20) 5 farklı alandan olacak şekilde epitel kalınlığı ölçüldü.



### 3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Histolojik değerlendirme için flebin en distal 3x1 cm boyutlu kısmı alındıktan sonra geriye kalan flebin en distal 3x1 cm boyutlu kısmı biyokimyasal doku örneği olarak alındı. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

Sıçanlardan alınan doku örnekleri tartılıp, 1/5 oranında soğuk %1,15 KCl çözeltisi ile seramik bilyeler ile homojenize edildikten sonra +4°C'de 14000 devirde 30 dakika santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı. ELISA yöntemiyle parametrelere bakılmadan önce süpernatantlardan protein tayini Bradford yöntemiyle yapıldı.

#### **Doku HIF1a, CycA, MMP2, MMP9, VEGF, EGF, IL1b, IL6 ve TNF $\alpha$ Analizleri**

Homojenize edilmiş doku örneklerinin süpernatantında Sıçan İnterlökin 1 Beta (BTLab, E0119Ra.China), Sıçan İnterlökin 6(BTLab, E0135Ra.China), Sıçan Tümör Nekrozis Faktör Alfa (BTLab, E0764Ra.China), Sıçan Epitelyal Growth Faktör (BTLab, E0152Ra.China), Sıçan Vasküler Epitelyal Growth Faktör(BTLab, E0659Ra.China), Sıçan Matriks Metalloproteinaz 2(BTLab, E0315Ra.China), Sıçan Matriks Metalloproteinaz 9 (BTLab, E0321Ra.China), Sıçan Siklofilin A (Cloud Clone, SEA979Ra.U.S.A), Sıçan Hypoxia inducing factor1 $\alpha$  (BTLab, E0210Ra.China) ticari ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanılarak Thermo marka Varioskan Multireader'da spektrofotometrik olarak ölçümleri yapıldı.

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerleri ile birlikte sunulmuştur. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar parametrik özellik göstermediğinden karşılaştırmalarda non parametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi, Spearman korelasyon analizi) kullanılmıştır. Parametrik özellik göstermeyen iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının saptanması için post-hoc analiz yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  alınmıştır. İstatistiksel analizler için IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

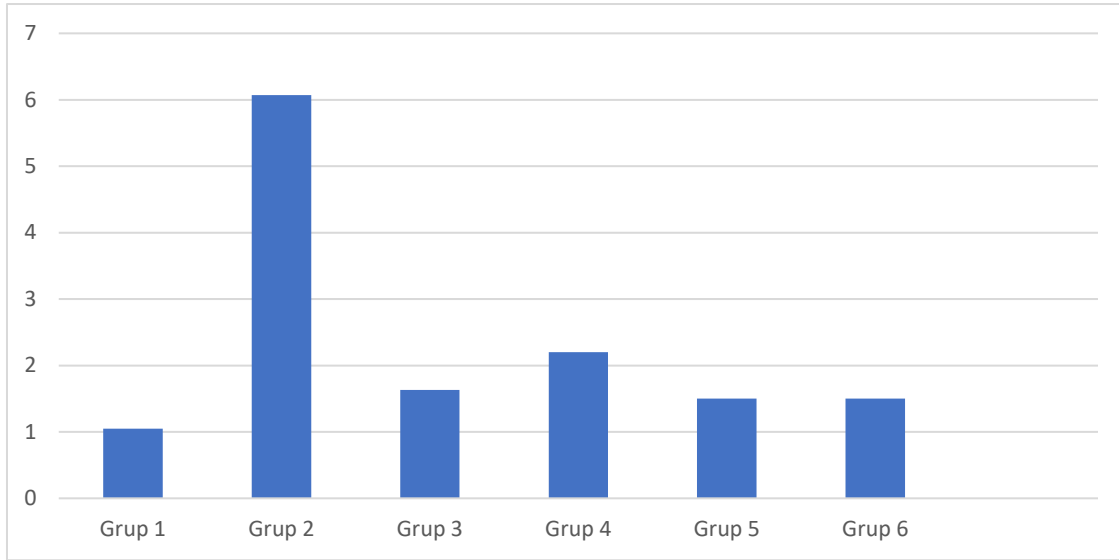
### 4.1. FOTOĞRAFİK ANALİZ BULGULARI

Çalışmamızın fotoğrafik analizinde, en düşük nekroz alanı sham grubunda saptanmıştır ( $1,05 \pm 1,37 \text{ cm}^2$ ). Kontrol grubunda ise en yüksek nekroz alanı ( $6,07 \pm 3,79 \text{ cm}^2$ ) saptandı. (Tablo 2)

Kontrol grubu ile sham ve deney grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Sham grubu ile antidepresan alan gruplar arasında anlamlı fark ( $p > 0,05$ ) bulunmamıştır. Ayrıca deney grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). (Tablo 3)

	<b>Nekroz alanı (cm<sup>2</sup>) (Ortalama) <math>\pm</math> SD</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	1,05 $\pm$ 1,37
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	6,07 $\pm$ 3,79
<b>3.Grup</b>	1,63 $\pm$ 2,03
<b>4.Grup</b>	2,20 $\pm$ 2,98
<b>5.Grup</b>	1,50 $\pm$ 1,67
<b>6.Grup</b>	1,50 $\pm$ 2,07

**Tablo 2:** Grupların Fotoğrafik Analiz Bulguları Ortalamaları



**Şekil 10:** Grupların Nekroz Alanı Karşılaştırılması

<b>P</b>	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>4.Grup</b>	<b>5.Grup</b>	<b>6.Grup</b>
<b>1.Grup</b>		<b>0,005</b>	0,642	0,524	0,539	0,832
<b>2.Grup</b>	<b>0,005</b>		<b>0,013</b>	<b>0,045</b>	<b>0,012</b>	<b>0,017</b>
<b>3.Grup</b>	0,642	<b>0,013</b>		0,842	0,948	0,642
<b>4.Grup</b>	0,524	<b>0,045</b>	0,842		0,838	0,832
<b>5.Grup</b>	0,539	<b>0,012</b>	0,948	0,838		0,838
<b>6.Grup</b>	0,832	<b>0,017</b>	0,642	0,832	0,838	

**Tablo 3:** Grupların Nekroz Alanının İstatistiksel Karşılaştırılması



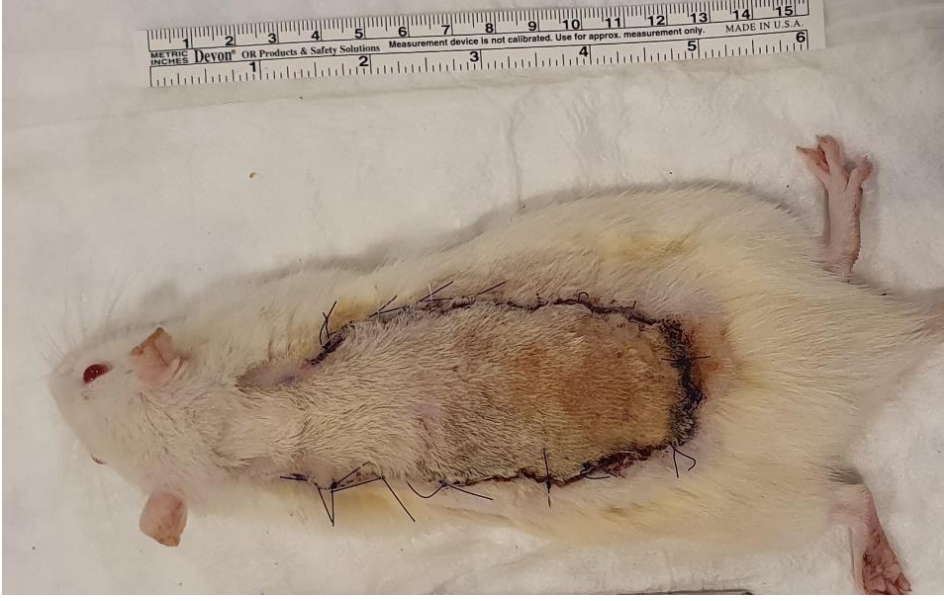
Gruplardan fotoğraf örnekleri:



Şekil 11: 28. Günde 1. Gruptan Örnek Bir Rat



Şekil 12: 28. Günde 2. Gruptan Örnek Bir Rat



Şekil 13: 28. Günde 3. Gruptan Örnek Bir Rat



Şekil 14: 28. Günde 4. Gruptan Örnek Bir Rat



**Şekil 15:** 28. Günde 5. Gruptan Örnek Bir Rat



**Şekil 16:** 28. Günde 6. Gruptan Örnek Bir Rat

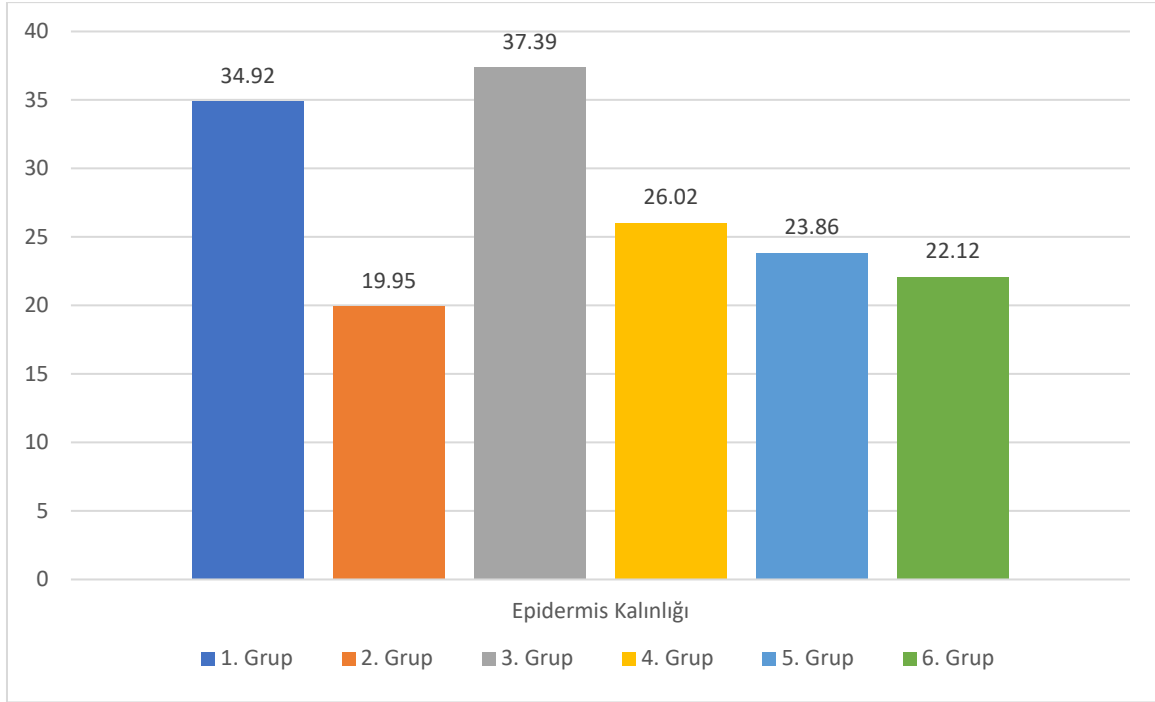
## 4.2 HİSTOLOJİK ANALİZ BULGULARI

Çalışmamızın histolojik analizinde, en düşük ortalama epidermis kalınlığı kontrol grubunda saptanmıştır ( $19,94\pm 12,92\mu\text{m}$ ). 3. Grupta ise en yüksek ortalama epidermis kalınlığı ( $37,38\pm 10,03\mu\text{m}$ ) saptandı. (Tablo 4)

Sham grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmasına ( $p<0,05$ ) rağmen, kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Sham grubu ile Grup 3, Grup 4, Grup 5 arasında anlamlı olmamasına rağmen, Grup 6 ile anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

	<b>Ortalama Epidermis Kalınlıkları (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	$34,92\pm 12,57$
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	$19,94\pm 12,92$
<b>3.Grup</b>	$37,38\pm 10,03$
<b>4.Grup</b>	$26,02\pm 8,82$
<b>5.Grup</b>	$23,86\pm 15,65$
<b>6.Grup</b>	$22,12\pm 7,81$

**Tablo 4:** Grupların Ortalama Epidermis Kalınlıkları



Şekil 17: Grupların Ortalama Epidermis Kalınlıkları Karşılaştırılması

P	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	5.Grup	6.Grup
1.Grup		<b>0,035</b>	0,949	0,064	0,180	<b>0,048</b>
2.Grup	<b>0,035</b>		0,110	0,338	0,406	0,848
3.Grup	0,949	0,110		0,064	0,180	<b>0,018</b>
4.Grup	0,064	0,338	0,064		0,848	0,338
5.Grup	0,180	0,406	0,180	0,848		0,848
6.Grup	<b>0,048</b>	0,848	<b>0,018</b>	0,338	0,848	

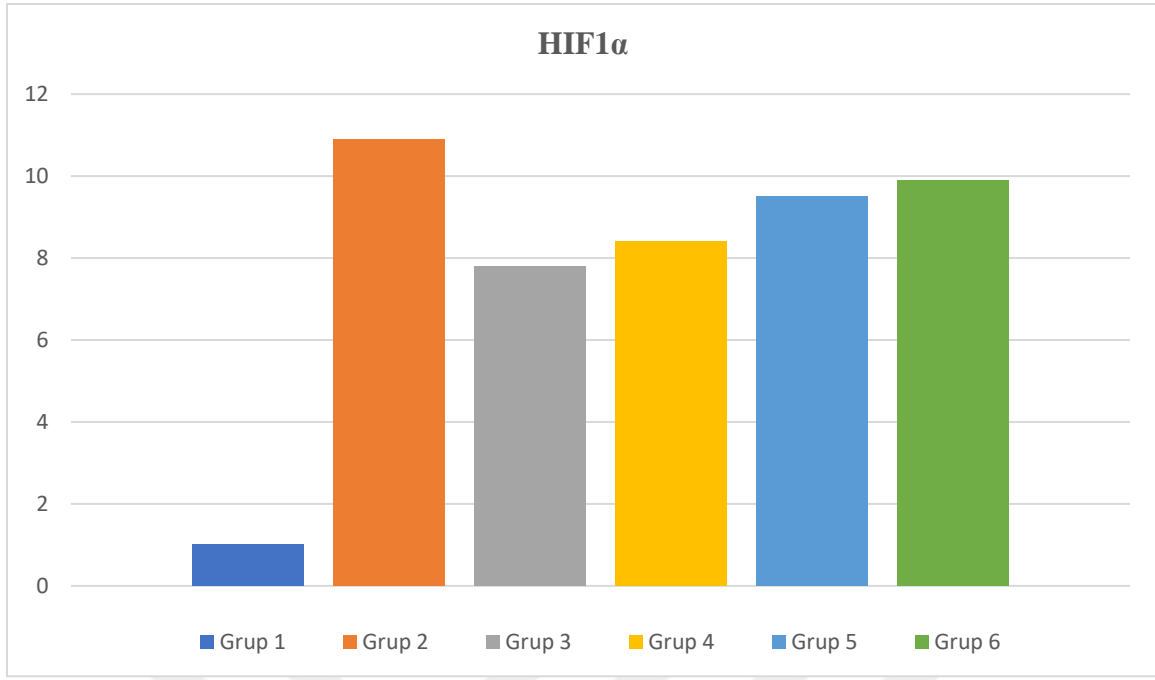
Tablo 5: Grupların Ortalama Epidermis Kalınlıklarının İstatistiksel Karşılaştırılması

### 4.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ BULGULARI

HIF1 $\alpha$  değerlerinde sham grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca deney grupları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo:7).

	HIF1 $\alpha$ $\pm$ SD (ng/mL)
<b>1.Grup (SHAM)</b>	1,74176 $\pm$ 0,59062
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	10,90600 $\pm$ 2,70420
<b>3.Grup</b>	7,80481 $\pm$ 1,62873
<b>4.Grup</b>	8,48203 $\pm$ 1,54842
<b>5.Grup</b>	9,53420 $\pm$ 3,02676
<b>6.Grup</b>	9,99924 $\pm$ 2,59437

**Tablo 6:** Grupların HIF1 $\alpha$  Ortalamaları



**Şekil 18:** Grupların HIF1 $\alpha$  Ortalamalarının Karşılaştırılması

P	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	5.Grup	6.Grup
1.Grup		0,002	0,003	0,01	0,002	0,002
2.Grup	0,002		0,063	0,165	0,277	0,482
3.Grup	0,003	0,063		0,519	0,475	0,153
4.Grup	0,001	0,165	0,519		0,563	0,247
5.Grup	0,002	0,277	0,475	0,563		0,655
6.Grup	0,002	0,482	0,153	0,247	0,655	

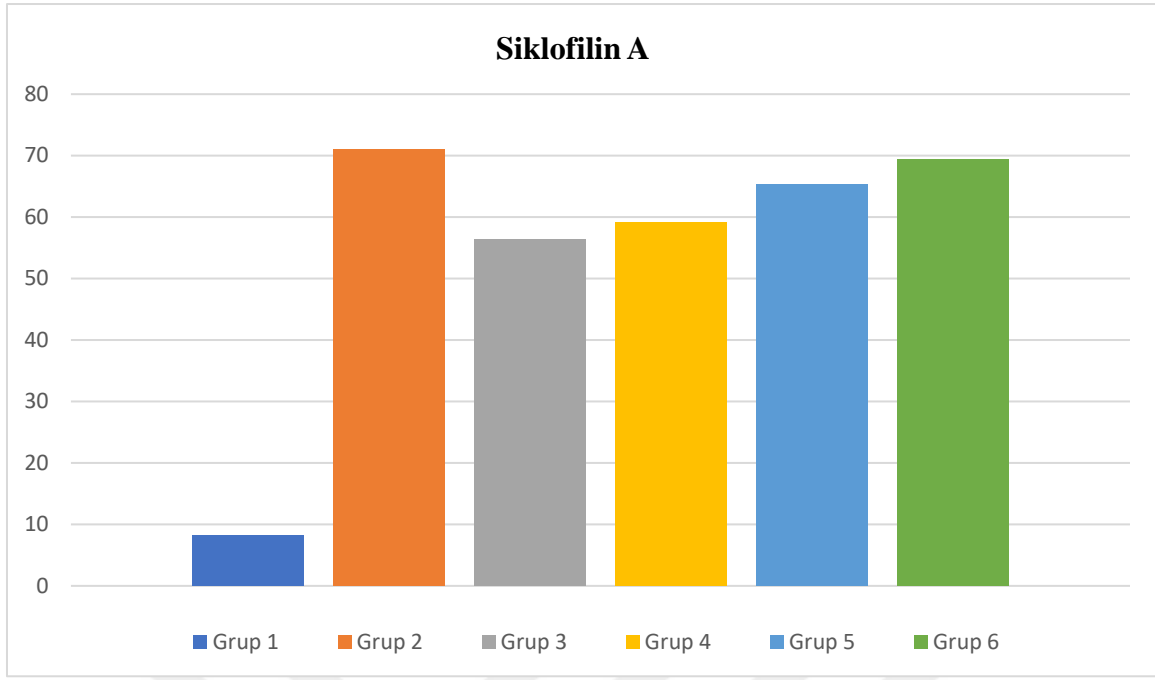
**Tablo 7:** HIF1 $\alpha$  Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

Siklofilin A değerlerinde sham grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca deney grupları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo:9).

	<b>Siklofilin A <math>\pm</math> SD (ng/mL)</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	8,16274 $\pm$ 0,93542
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	71,07814 $\pm$ 14,25481
<b>3.Grup</b>	56,38354 $\pm$ 9,85593
<b>4.Grup</b>	59,18597 $\pm$ 5,60440
<b>5.Grup</b>	65,39967 $\pm$ 9,37726
<b>6.Grup</b>	69,40288 $\pm$ 11,22971

**Tablo 8:** Grupların Siklofilin A Ortalamaları





**Şekil 19:** Grupların Siklofilin A Ortalamalarının Karşılaştırılması

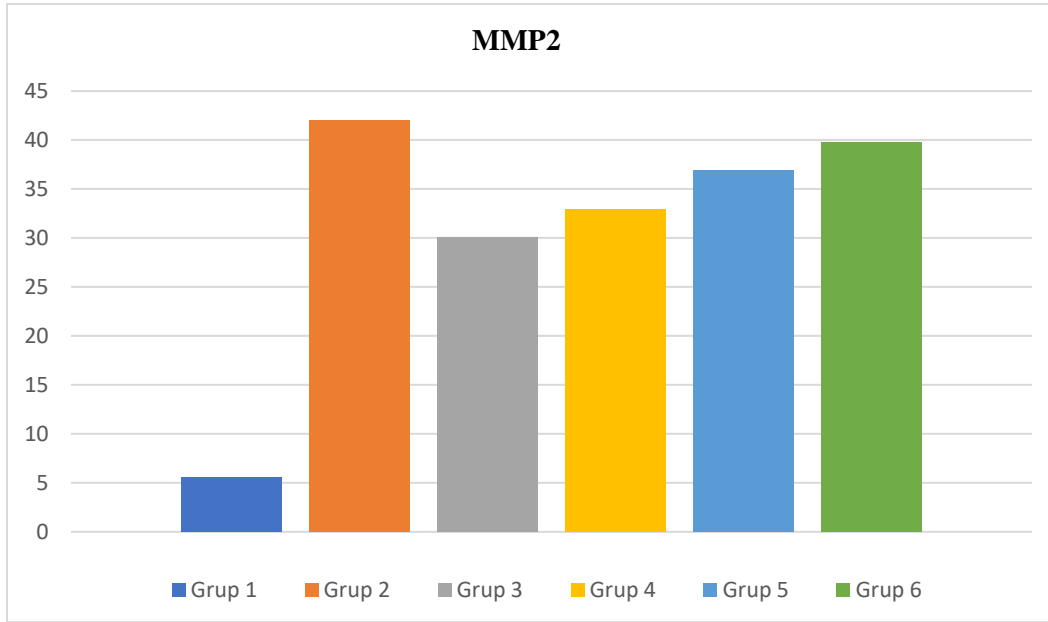
<b>P</b>	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>4.Grup</b>	<b>5.Grup</b>	<b>6.Grup</b>
<b>1.Grup</b>		,002	,003	,01	,002	,002
<b>2.Grup</b>	,002		,063	,105	,565	,655
<b>3.Grup</b>	,003	,063		,897	,063	,086
<b>4.Grup</b>	,001	,105	,897		,132	,083
<b>5.Grup</b>	,002	,565	,063	,132		,406
<b>6.Grup</b>	,002	,655	,086	,083	,406	

**Tablo 9:** Siklofilin A Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

MMP2 değerlerinde sham grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile 3. Grup ve 4. Grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. 6. Grup ile 3. Grup ve 4. Grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo:11).

	<b>MMP2 ± SD (ng/mL)</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	5,522430534±0,546730693
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	42,03728505±6,546328168
<b>3.Grup</b>	30,06187595±4,489965829
<b>4.Grup</b>	32,89350254±5,913005136
<b>5.Grup</b>	36,87422885±8,790244071
<b>6.Grup</b>	39,75964095±5,152382419

**Tablo 10:** Grupların MMP2 Ortalamaları



**Şekil 20:** Grupların MMP2 Ortalamalarının Karşılaştırılması

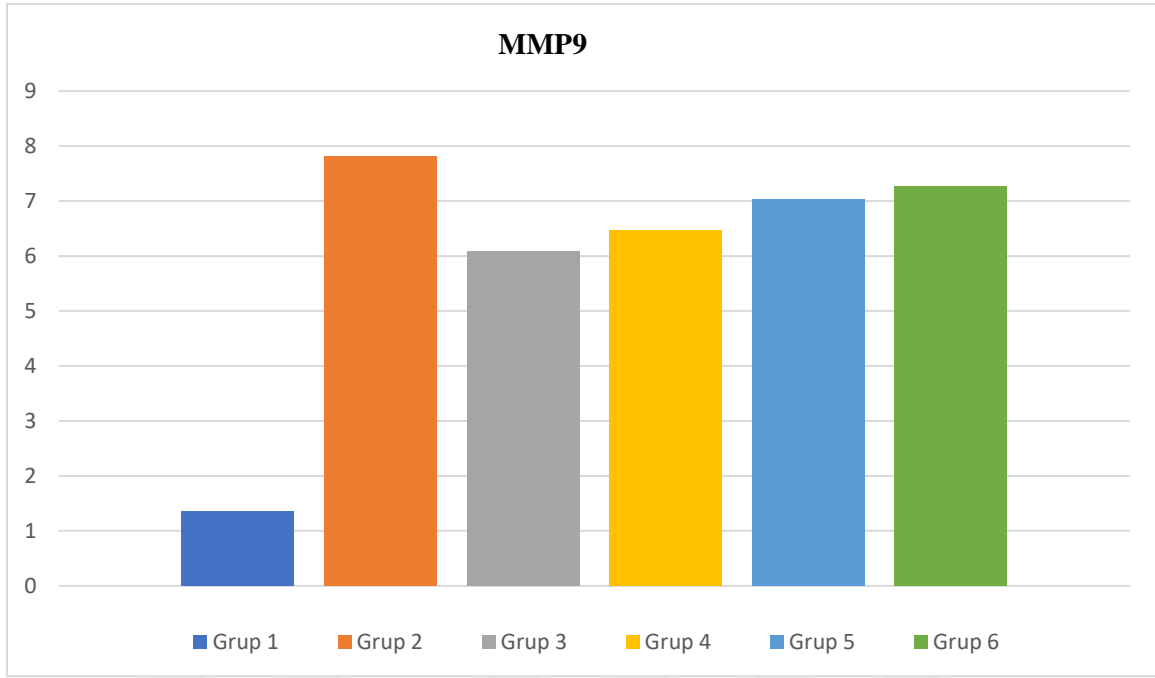
P	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	5.Grup	6.Grup
1.Grup		<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,01</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
2.Grup	<b>0,002</b>		<b>0,007</b>	<b>0,015</b>	0,142	0,655
3.Grup	<b>0,003</b>	<b>0,007</b>		0,439	0,086	<b>0,010</b>
4.Grup	<b>0,001</b>	<b>0,015</b>	0,439		0,418	<b>0,049</b>
5.Grup	<b>0,002</b>	0,142	0,086	0,418		0,180
6.Grup	<b>0,002</b>	0,655	<b>0,010</b>	<b>0,049</b>	0,180	

**Tablo 11:** MMP2 Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

MMP9 değerlerinde sham grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca deney grupları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo:13).

	<b>MMP9 ± SD (ng/mL)</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	1,356434012±0,067812926
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	7,8234377±1,829433365
<b>3.Grup</b>	6,080065092±2,015480641
<b>4.Grup</b>	6,462876424±1,378070182
<b>5.Grup</b>	7,038481506±1,53244799
<b>6.Grup</b>	7,263293498±1,384498169

**Tablo 12:** Grupların MMP9 Ortalamaları



**Şekil 21:** Grupların MMP9 Ortalamalarının Karşılaştırılması

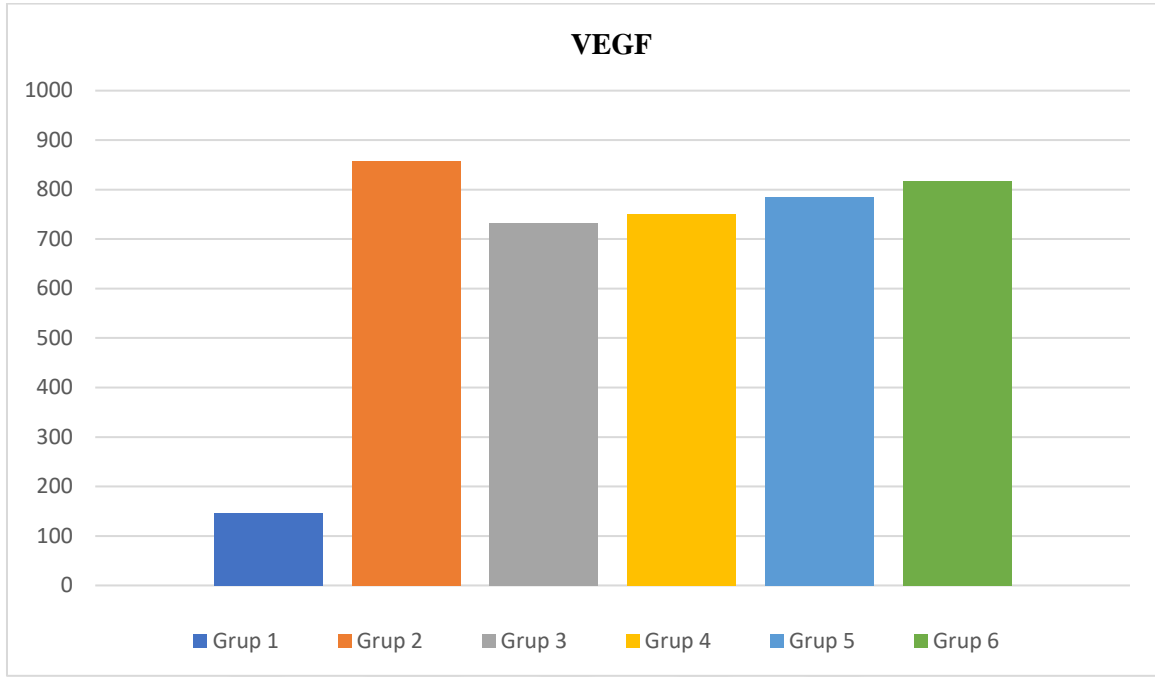
<b>P</b>	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>4.Grup</b>	<b>5.Grup</b>	<b>6.Grup</b>
<b>1.Grup</b>		<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,01</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
<b>2.Grup</b>	<b>0,002</b>		0,086	0,298	0,565	0,482
<b>3.Grup</b>	<b>0,003</b>	0,086		0,366	0,253	0,116
<b>4.Grup</b>	<b>0,001</b>	0,298	0,366		0,247	0,355
<b>5.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,565	0,253	0,247		0,949
<b>6.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,482	0,116	0,355	0,949	

**Tablo 13:** MMP9 Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

VEGF değerlerinde sham grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile 3. Grup arasında anlamlı fark bulunmuş, diğer deney grupları ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca deney grupları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo:15).

	<b>VEGF <math>\pm</math> SD (ng/L)</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	146,0253303 $\pm$ 20,0853344
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	857,6248189 $\pm$ 107,9546446
<b>3.Grup</b>	731,97207 $\pm$ 119,1932923
<b>4.Grup</b>	750,7909932 $\pm$ 96,65801223
<b>5.Grup</b>	784,8258385 $\pm$ 109,1054099
<b>6.Grup</b>	816,8697264 $\pm$ 94,32768485

**Tablo 14:** Grupların VEGF Ortalamaları



**Şekil 22:** Grupların VEGF Ortalamalarının Karşılaştırılması

<b>P</b>	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>4.Grup</b>	<b>5.Grup</b>	<b>6.Grup</b>
<b>1.Grup</b>		<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,01</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
<b>2.Grup</b>	<b>0,002</b>		<b>0,032</b>	0,083	0,225	0,655
<b>3.Grup</b>	<b>0,003</b>	<b>0,032</b>		0,699	0,391	0,116
<b>4.Grup</b>	<b>0,001</b>	0,083	0,699		0,728	0,247
<b>5.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,225	0,391	0,728		0,406
<b>6.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,655	0,116	0,247	0,406	

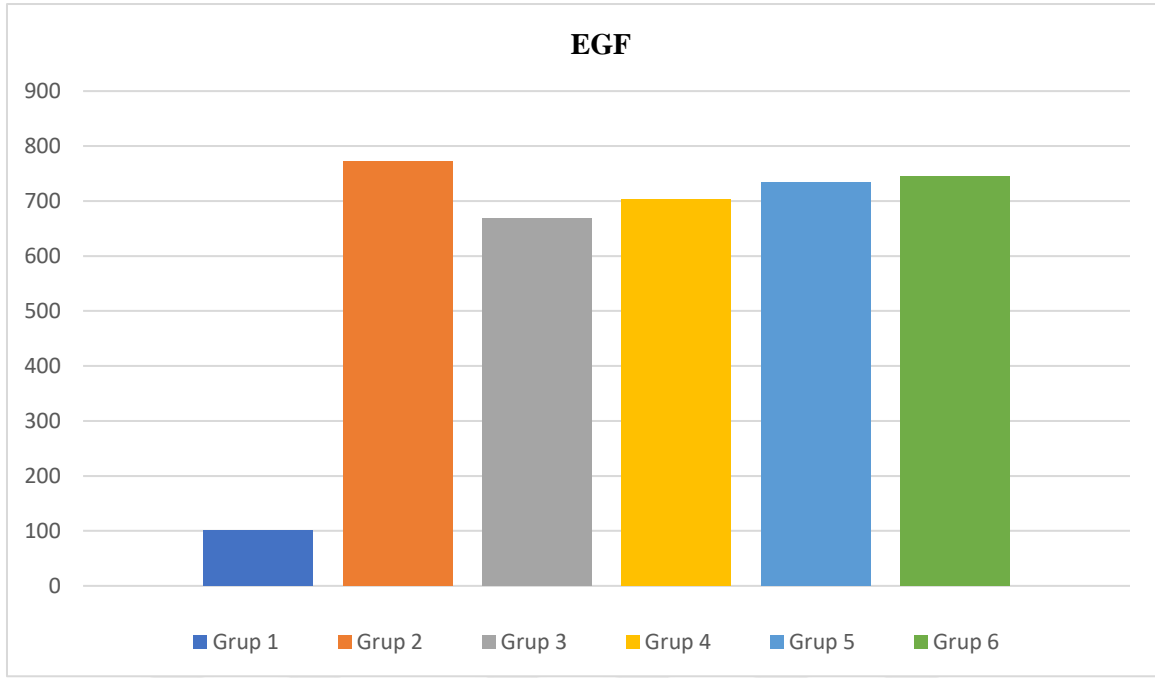
**Tablo 15:** VEGF Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

EGF değerlerinde sham grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile 3. Grup arasında anlamlı fark bulunmuş, diğer deney grupları ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca deney grupları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo:17).

	<b>EGF <math>\pm</math> SD (ng/L)</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	101,3366731 $\pm$ 21,21949962
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	772,813892 $\pm$ 52,21684378
<b>3.Grup</b>	699,1206067 $\pm$ 25,14846455
<b>4.Grup</b>	703,4726825 $\pm$ 150,8472255
<b>5.Grup</b>	733,4468633 $\pm$ 148,1893889
<b>6.Grup</b>	745,3170189 $\pm$ 93,96873438

**Tablo 16:** Grupların EGF Ortalamaları





**Şekil 23:** Grupların EGF Ortalamalarının Karşılaştırılması

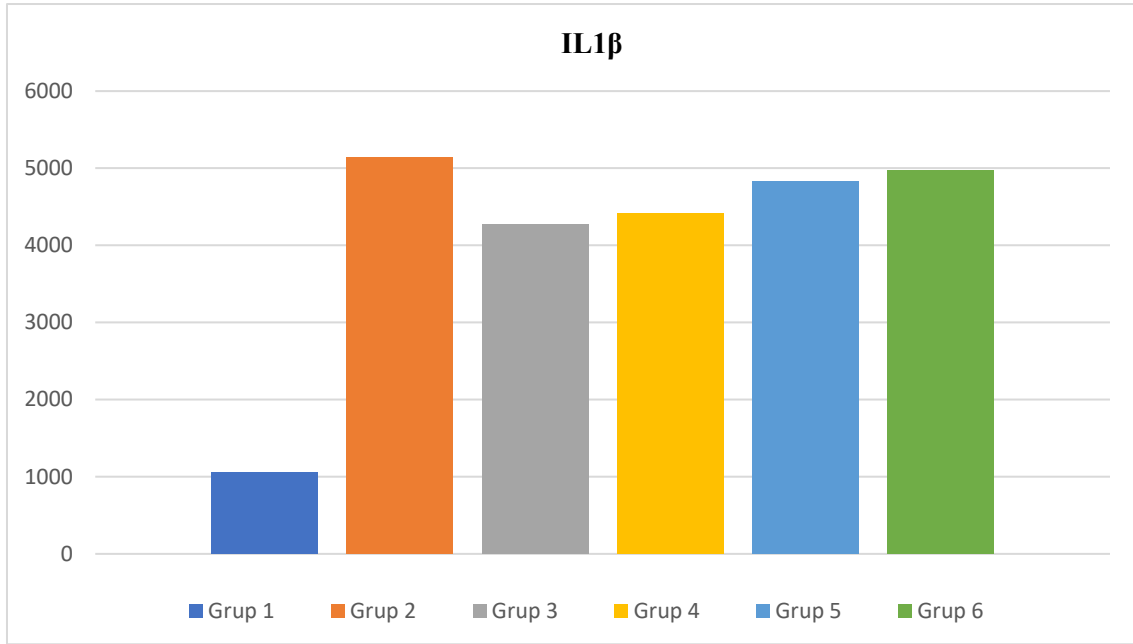
<b>P</b>	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>4.Grup</b>	<b>5.Grup</b>	<b>6.Grup</b>
<b>1.Grup</b>		<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,01</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
<b>2.Grup</b>	<b>0,002</b>		<b>0,015</b>	0,247	0,338	0,338
<b>3.Grup</b>	<b>0,003</b>	<b>0,015</b>		0,796	0,886	0,475
<b>4.Grup</b>	<b>0,001</b>	0,247	0,796		0,728	0,643
<b>5.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,338	0,886	0,728		0,655
<b>6.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,338	0,475	0,643	0,655	

**Tablo 17:** EGF ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

IL1 $\beta$  değerlerinde sham grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile 3. Grup arasında anlamlı fark bulunmuş, diğer deney grupları ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca deney grupları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo:19).

	<b>IL1<math>\beta</math> <math>\pm</math> SD (pg/mL)</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	1062,681926 $\pm$ 148,9157137
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	5146,82709 $\pm$ 695,7141702
<b>3.Grup</b>	4267,980198 $\pm$ 379,1168889
<b>4.Grup</b>	4412,739703 $\pm$ 807,1889412
<b>5.Grup</b>	4833,282312 $\pm$ 822,6011627
<b>6.Grup</b>	4978,189017 $\pm$ 730,3508331

**Tablo 18:** Grupların IL1 $\beta$  Ortalamaları



**Şekil 24:** Grupların IL1 $\beta$  Ortalamalarının Karşılaştırılması

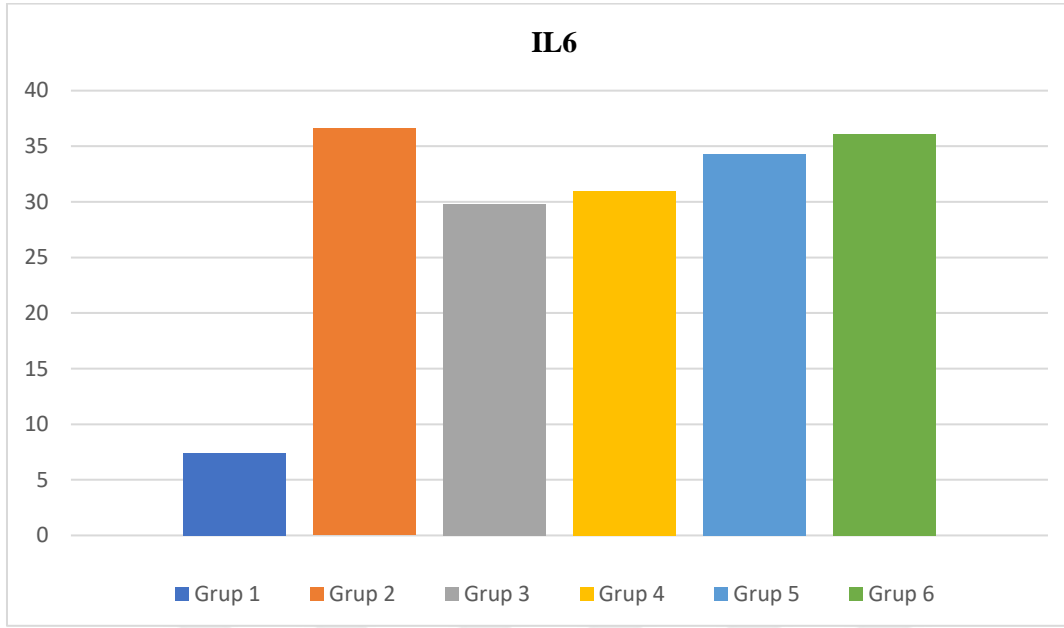
<b>P</b>	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>4.Grup</b>	<b>5.Grup</b>	<b>6.Grup</b>
<b>1.Grup</b>		<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,01</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
<b>2.Grup</b>	<b>0,002</b>		<b>0,046</b>	0,132	0,406	0,655
<b>3.Grup</b>	<b>0,003</b>	<b>0,046</b>		1,000	0,253	0,063
<b>4.Grup</b>	<b>0,001</b>	0,132	1,000		0,298	0,203
<b>5.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,406	0,253	0,298		0,749
<b>6.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,655	0,063	0,203	0,749	

**Tablo 19:** IL1 $\beta$  Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

IL6 değerlerinde sham grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile 4. Grup arasında anlamlı fark bulunmuş, diğer deney grupları ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca 4. Grup ile 6. Grup arasında anlamlı fark saptanmış olup, diğer deney grupları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo:21).

	<b>IL6 ± SD (ng/L)</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	7,426198671±2,0208553
<b>2.Grup (KONTROL)</b>	36,61460113±4,266362
<b>3.Grup</b>	29,84798353±6,430085573
<b>4.Grup</b>	31,09172496±4,008339304
<b>5.Grup</b>	34,37921204±5,49930912
<b>6.Grup</b>	36,13642274±3,764864453

**Tablo 20:** Grupların IL6 Ortalamaları



**Şekil 25:** Grupların IL6 Ortalamalarının Karşılaştırılması

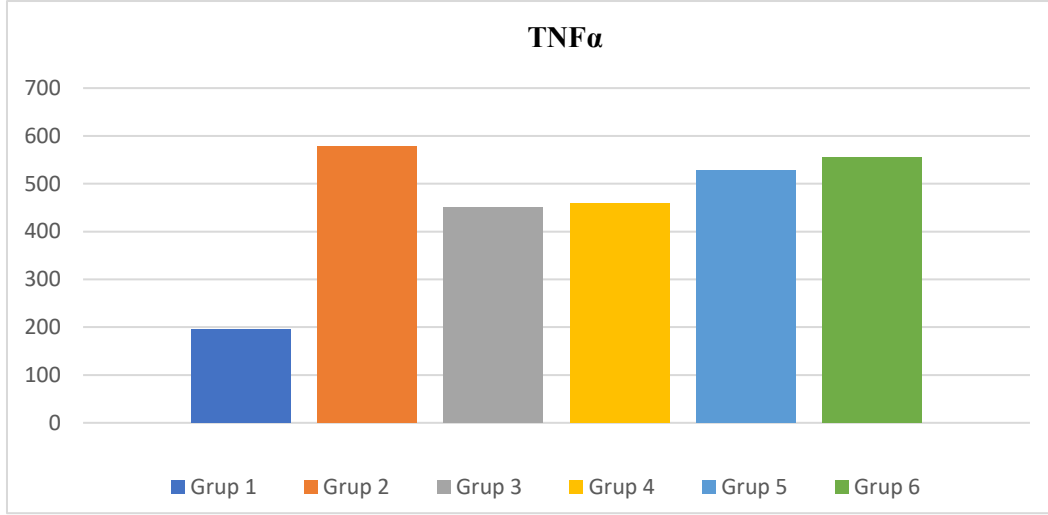
<b>P</b>	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>4.Grup</b>	<b>5.Grup</b>	<b>6.Grup</b>
<b>1.Grup</b>		<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,01</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
<b>2.Grup</b>	<b>0,002</b>		0,086	<b>0,049</b>	0,225	0,338
<b>3.Grup</b>	<b>0,003</b>	0,086		0,699	0,199	0,063
<b>4.Grup</b>	<b>0,001</b>	<b>0,049</b>	0,699		0,105	<b>0,021</b>
<b>5.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,225	0,199	0,105		0,565
<b>6.Grup</b>	<b>0,002</b>	0,338	0,063	<b>0,021</b>	0,565	

**Tablo 21:** IL6 Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

TNF $\alpha$  değerlerinde sham grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile 3. Grup ve 4. Grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca 3. ve 4. Grup ile 5. Grup ve 6. Grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo:21).

	<b>TNF<math>\alpha</math> <math>\pm</math> SD (ng/L)</b>
<b>1.Grup (SHAM)</b>	195,7555314 $\pm$ 59,78728777
<b>2.Grup(KONTROL)</b>	578,4110898 $\pm$ 56,56964976
<b>3.Grup</b>	451,4027532 $\pm$ 61,66746451
<b>4.Grup</b>	459,1548814 $\pm$ 54,29330675
<b>5.Grup</b>	528,376418 $\pm$ 33,5585567
<b>6.Grup</b>	555,2301015 $\pm$ 71,59116429

**Tablo 22:** Grupların TNF $\alpha$  Ortalamaları



**Şekil 26:** Grupların TNF $\alpha$  Ortalamalarının Karşılaştırılması

P	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	5.Grup	6.Grup
1.Grup		<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,01</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
2.Grup	<b>0,002</b>		<b>0,007</b>	<b>0,008</b>	0,110	0,565
3.Grup	<b>0,003</b>	<b>0,007</b>		0,796	<b>0,015</b>	<b>0,022</b>
4.Grup	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>	0,796		<b>0,021</b>	<b>0,028</b>
5.Grup	<b>0,002</b>	0,110	<b>0,015</b>	<b>0,021</b>		0,142
6.Grup	<b>0,002</b>	0,565	<b>0,022</b>	<b>0,028</b>	0,142	

**Tablo 23:** TNF $\alpha$  Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

Rekonstrüktif cerrahide fleplerle onardığımız doku defekti olan hastaların önemli miktarını travma hastaları oluşturmaktadır. Bu hastaların bir kısmında PTSB oluşabilmektedir. Stresin günlük hayatımızda pek çok fiziksel ve psikiyatrik hastalığa yol açtığını ya da var olan hastalıkların iyileşmesini engellediğini biliyoruz (5). Fakat travma hastalarında gelişen psikiyatrik bozuklukların flep dolaşımı ve yara iyileşmesi üzerine etkilerine ait bir çalışmaya literatür taramamızda rastlamadık.

Yapılan çalışmalarda flebin beslenmesinde en önemli dönemin ameliyat sonrasındaki ilk 48 saat olduğu saptanmıştır. Bu nedenle özellikle bu süre zarfı içerisinde flep altında hematoma olmamasına, pedikülün katlanmamasına, pediküle veya flebe baskı uygulanmamasına dikkat edilmelidir. Bunun dışında hastanın arter kan basıncının düşmemesine dikkat edilmelidir (25).

Günümüzde flep sağ kalımını arttırmak için en sık “flep geciktirilmesi” ve “ön koşullama” teknikleri kullanılmaktadır. Ön koşullama “iskemik”, “hipotermik”, “hipertermik” ve “farmakolojik” olarak 4 farklı metot içerir. Farmakolojik önkoşullamada en sık Dextran, Heparin, NO, Verapamil, Prostoglandin analogları ve Dexametazon gibi ilaçlar kullanılır. Bu ön koşullama ve flep geciktirilmesi metotlarının flep yaşayabilirliğine olumlu etkileri olduğu görülmüştür. (21,25).



Çalışmamızın fotografik analizinde fleplerdeki nekroz alanı en düşük olan grup sham grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark ( $p>0,05$ ) bulunmuştur. Bu da PTSS'nin flep yaşayabilirliğini olumsuz etkilediğini göstermektedir. Antidepresan alan gruplar ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark ( $p<0,05$ ) bulunmamıştır. Buda PTSS gelişen gruplarda flep yaşayabilirliğinde antidepresanların anlamlı etkisi ( $p<0,05$ ) olmadığını göstermektedir.

Histolojik analizde ise doku da iskemi arttıkça epidermis kalınlığının azaldığını bilmekteyiz (34). Çalışmamızda epidermis kalınlığı en yüksek olan grup, Grup 3 olarak saptanmıştır. Grup 3 ün epidermis kalınlığı sham grubunun da üzerinde bulunmuştur. Antidepresan alan diğer grupların kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermemesi ( $p>0,05$ ) bu ilaçların periferik etkilerinin flep yaşayabilirliğini etkilemediğini göstermektedir.

Stres genel olarak adrenalin ve noradrenalin deşarjına sebep olarak etki göstermektedir. Periferik dolaşıma salınan adrenalin ve noradrenalin ise güçlü vazokonstrüktör olup flep cerrahisinde olumsuz etkilere sebep olabilmektedir. PTSS oluşturulmuş ve tedavi almamış kontrol grubunda nekroz alanlarının çalışma gruplarından daha yüksek olması bu mekanizma ile ilişkili olabilir ve kullanılan ajanlar PTSS tedavisi sağlayarak sham grubuna benzer flep yaşayabilirliğine sebep olması ile bu teoriyi destekleyebilir.

Paroksetin (SSRI), trombositlerde serotonin miktarında azalmaya sebep olarak trombosit agregasyon inhibisyonu ile antikoagülan etkiye sahiptir. Flep yaşam alanı üzerine diğer deney gruplarına göre fark bulunmasa da hem biyokimyasal hem histolojik analizde en olumlu sonuçların alınması paroksetinin anti-platalet etkisinden kaynaklanmış olabilir.

Duloksetin (SNRI): Seratonerjik etkilerin yanında nöroadrenerjik etkilerde gösterir. Buna rağmen vazokontrüktör değildir. (16). Seratonerjik etkisinden kaynaklanan trombosit agregasyon inhibisyonu etkisi ile flep yaşayabilirliğine olumlu etki ettiği düşünülebilir. Flep yasam alanı üzerine fark diğer deney gruplarına göre anlamlı fark yaratmasa da biyokimyasal analizde olumlu etkileri

Amitriptilin (TSA): Periferik antikolinerjikdir. Ağız kuruluğu, kabızlık, üriner retansiyon görülebilir. H1 blokajı ile sedatif etkilidir. Adrenerjik  $\alpha$ 1 blokeridirler. Bu etki ile hipotansiyon yaparlar. Aritmojeniktirler, taşikardik etkilidir (32). Vazodilatatör etkisi ile flep yaşayabilirliğine olumlu etki ettiği düşünülebilir.

Rasajilin (MAO-B inh.): Dopamin yıkımından sorumlu olan MAO-B'yi geri dönüşümsüz olarak bloke eder. Dopamin nörotransmisyonunu artırır. Periferik vazodilatasyon ve kardiyak pozitif inotropik, etkisi ile flep yaşayabilirliğini artırdığı düşünülebilir (16).

Biyokimyasal analizde kullanılan Hypoxia inducing factor1 (HIF1 $\alpha$ ); bir heterodimerik transkripsiyon faktörüdür. Hipoksiye hücre yanıtının transkripsiyonel bir regülatörüdür. HIF1 $\alpha$ 'nın yüksekliği dokudaki hipoksi ile ilişkilidir (35,36).

Siklofilin A(CyPA), hipoksi, enfeksiyon ve oksidatif stres gibi enflamatuar uyarılara yanıt olarak hücreden salgılanan, CD147 ile etkileşime geçerek doğrudan lökosit kemotaksisini ve MMP2 ile MMP9'yi indükleyebilen ve inflamasyon aracılı hastalıkların patogenezinde katkıda bulunabilen güçlü bir kemokindir. İnflamatuar olaylarda CD147- CyPA etkileşimi hücre hasarını ve ölümünü artırır. (37,38).

Epidermal growth factor (EGF), keratinositlerin ve fibroblastların göçünü ve çoğalmasını uyararak ve granülasyon dokusu oluşumunu teşvik ederek yaraların iyileşmesinde önemli bir rol oynar, ayrıca keratinositler ve fibroblastlar için enflamatuar strese karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Yaralarda miktarı artar. (EGF)(39),

VEGF güçlü anjiyogenez destekleyici faktördür. Diyabetik retinopatide olduğu gibi hipoksik koşullarda artan HIF1 $\alpha$ , VEGF salınımını arttırarak anjiogenezi tetikler. HIF1 $\alpha$  ve VEGF yüksekliği hipoksiyi işaret eder. (40).

Matrix Metalloproteinase 2 ve 9 (MMP2 v eMMP9) patolojik süreçlerde doku yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynayan enzimlerdir. Doku hasarında miktarı artar (41,42).

IL1  $\beta$ , IL6 ve TNF $\alpha$  ise inflamasyonun temel sitokinleridir ve doku hasarında miktarları artar.

Doku HIF1 $\alpha$ , CycA, MMP2, MMP9, VEGF, EGF, IL1 $\beta$ , IL6 ve TNF $\alpha$  analizlerine baktığımızda tüm grupların sham grubuna göre anlamlı derecede ( $p < 0,05$ ) yüksek olduğunu görüyoruz. Bu da PTSB oluşmamış ratlarda yara iyileşmesi ve flep yaşayabilirliğinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Antidepresan alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmasa da, en yüksek 6.grup, en düşük 3.grup olarak saptanmış olması doku iskemisi açısından paroksetinin daha olumlu olduğunu göstermiştir. 3.grup ile kontrol grubu arasında MMP2, VEGF, EGF, IL1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  düzeylerinde anlamlı fark bulunması ise flep yaşam alanında diğer deney grupları ile fark olmasa da PTSB tedavisinde paroksetinin daha etkili olduğuna işaret edebilir.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda sham grubunun PTSD oluşturulmuş olan gruplara göre anlamlı derecede flep yaşayabilirliğinin daha iyi olduğu görülmüştür. Bu da PTSD nun flep yaşayabilirliğini anlamlı derecede ( $p<0,05$ ) azalttığını göstermektedir.

PTSD oluşmuş ratlarda tedavi edilmesi durumunda sham grubuna benzer flep yaşayan alanlarına ulaşılmıştır. İstatiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, kullanılan antidepresanlar arasında en düşük flep nekroz alanı amitriptilin ve rasajilin grubunda saptanmıştır. Bu veriler, iki ajanında ağırlıklı olarak vazodilatasyon etkisinden dolayı olduğu düşünülebilir.

Ayrıca antidepresan alan gruplar ile kontrol grubu histolojik ve biyokimyasal analizleri karşılaştırıldığında en iyi cevap paroksetin verilen grupta görülmüştür. Bunun paroksetinin SSRI ile trombosit agregasyonunu inhibe edici özelliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda antidepresan ilaçların PTSD sonrası flep yaşayabilirliği açısından üstünlükleri olmadığı saptanmasına rağmen, PTSD oluşturulmamış gruplarda da antidepresanların flep yaşayabilirliğine etkisinin de araştırıldığı daha geniş seriler ile kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## 7. KAYNAKÇA

1. Dogan F., Ozyazgan I. Flap Preconditioning by Electrical Stimulation as an Alternative to Surgical Delay: Experimental Study. *Annals of Plastic Surgery*; 2015; 75:560-4
2. Hosnuter M, Babuççu O, Kargı E. Et al. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2003; 50:398-402.
3. BaltaÇ, Z., BaltaÇ, A., Stres ve başa çıkma yolları (27.baskı). 2011. İstanbul: Remzi Kitabevi.
4. Akman, S., Stresin nedenleri ve açıklayıcı kuramlar. *Türk Psikoloji Bülteni*, 2004 Cilt 10, sayı 34-35.
5. Adamson, E., Stres yönetimi. (2005) İstanbul: Morpa Kültür Yayınları.
6. Hammond KW, Scurfield RM, Risse SC. Post-Traumatic Stress Disorder. In *Current Psychiatric Therapy*. Philadelphia, Edited by Dunner D.L, W.B. Saunders Company, 1993:288-295.
7. Helzer JE, Robins LN, McEvoy L. Post-traumatic stress disorder in the general population. Findings of the epidemiologic catchment area survey. *N Engl J Med* 1987;317(26):1630-4
8. Perkonigg A, Kessler RC, Storz S, Wittchen H-U. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(1):46-59.
9. Yılmaz UR. Travma sonrası stres bozukluğunu etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*, Ankara, 1995.
10. Baysak E. Acil ve yoğun bakım çalışanlarında travma sonrası stres bozukluğu, stresle başa çıkma tarzları, tükenmişlik ve ilişkili etmenler. *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*. Gazi Üniversitesi, Ankara, 2010
11. Dr. Değnek K. adli tıp polikliniğine başvuran şiddet dışı travma olgularında posttravmatik stres bozukluğu ile major depresyon sıklığı ve bazı belirleyicileri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi*. İzmir, 2018

12. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2013.
13. Liberzon, I., Krstov, M., and Young, E. A. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology*. 1997; 22, 443–453.
14. Rimenez R. Souza<sup>1</sup>, Lindsey J. Noble<sup>1,2</sup> And Christa K. Mcintyre, Using The Single Prolonged Stress Model To Examine The Pathophysiology Of PTSD, 2017, *Frontiers In Pharmacology*, Volume:8, Article 15
15. Yüksel N (2007). Paroksetinin nörofizyolojik etkileri ve klinik farmakolojisi. *Clin Psy* 10 (Ek 1): 9-16.
16. David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur. (2017). Psikiyatride Reçeteleme Rehberi (Alp Üçok çev.), EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık.
17. Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine Hydrochloride: A New Dual-Acting Medication for the
18. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol*. 2005
19. High Doses of Topical Amitriptyline in Neuropathic Pain, Institute for Neuropathic Pain, Soest, The Netherlands
20. Jankovic, J., Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs. *Neurological Disease and Therapy*, 2003. 59: p. 71-108.
21. Unverdi OF, Ratlarda mc. farlane flep modelinde mikroiğneleme ile yapılan ön koşullamanın flep yaşamı üzerine etkileri. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri-2016
22. Achauer B M, Eloff E. Flap physiology. *Plastic Surgery (Indication, Operation, and Outcomes)*. Volume I. A hourcout health sciences company, 2000 Mosby, Inc. S 264-272.
23. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap Surgery. In: Mc Carthy JG, May JW, Littler JW (eds), *Plastic Surgery, Volume 1*. WB Saunders Company, Philadelphia 1990; pp275
24. Myers MB, Cherry G. Augmentation of tissue survival by delay: an experimental study in rabbits. *Plast Reconstr Surg*; 1967; 39:397-401.
25. Myers, M. B., and Cherry, G. Differences in the delay phenomenon in the rabbit, rat, and pig. *Plast. Reconstr. Surg*. 1971; 47:73-8.

26. Kobak, Ö., Random Flep Modellerinde Farklı Geciktirme İşlemlerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması: Deneysel Çalışma, Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun, 2001; 49s.
27. Tunç S. Melatonin ve N-Asetilsisteinin Sıçanlardaki Mcfarlane Flep Beslenmesi Üzerine Etkileri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2012, Adana
28. McFarlane RM, DeYoung G, Henry RA: The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965;35:177–182
29. Daniel Schmauss et al, Common Rodent Flap Models in Experimental Surgery, *European Surgical Research* 2018;59:255–264
30. Mi Kyoung Seo et al., Effects of escitalopram and paroxetine on mTORC1 signaling in the rat hippocampus under chronic restraint stress, *BMC Neurosci* (2017) 18:39
31. Smriti Iyengar et al., Efficacy of Duloxetine, a Potent and Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor in Persistent Pain Models in Rats, *JPET* 311:576–584, 2004
32. Hikaru Sada et al., Repeated Administration of Amitriptyline Reduces Oxaliplatin Induced Mechanical Allodynia in Rats, *J Pharmacol Sci* 118, 547 – 551 (2012)
33. Ravindrababu Pingili et al., Pharmacokinetic interaction study between flavanones (hesperetin, naringenin) and rasagiline mesylate in wistar rats, *Drug Development And Industrial Pharmacy*, 2015
34. Gabriella de Paula Marcondes Ferreira Leite et al, Photobiomodulation laser and pulsed electrical field increase the viability of the musculocutaneous flap in diabetic rats. *Lasers Med Sci* (2017) 32:641–648
35. Zivanit Ergaz et al, High sucrose low copper diet in pregnant diabetic rats induces transient oxidative stress, hypoxia, and apoptosis in the offspring's liver, *Birth Defects Research*. 2018;110:1001–1015.
36. Sha Li, Shuren Li, Effects of transplantation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene-modified cardiac stem cells on cardiac function of heart failure rats after myocardial infarction, *Anatol J Cardiol* 2018; 20: 318-29
37. Lande Xue et al, Cyclophilin a increases CD68+ cell infiltration in rat experimental periodontitis, *Journal of Molecular Histology* (2018) 49:157–164



38. Guangdong Lu et al, Inhibition of the cyclophilin A–CD147 interaction attenuates right ventricular injury and dysfunction after acute pulmonary embolism in rats JBC Papers in Press. Published on June 18
39. Oktay Kaya at al, The Effects of Epidermal Growth Factor on Early Burn-Wound Progression in Rats. Dermatologic Theraphy, 2019
40. Yun Zhou at al, Inhibition of  $\beta$ -elemene on the expressions of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and iNOS in diabetic rats model. Int J Ophthalmol, Vol. 12, No. 11, Nov.18, 2019
41. Yuehong Zhuang et, The vascular evolution of an extended flap on the dorsum of rats and the potential involvement of MMP-2 and MMP-9, Microvascular Research 112 (2017) 20–29
42. Asimakidou M. at al, Regulation of matrix metalloproteinase-2 and -9 during healing of dermal wounds after incision using radiofrequency energy in neonatal and adult rats, HIPPOKRATIA 2017, 21, 2: 85-92