

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

**PİRASETAMIN SIÇAN KREMASTER KAS FLEBİ  
MİKRODOLAŞIMINA ETKİLERİNİN İNTRAVİTAL  
MİKROSKOPİK OLARAK GÖSTERİLMESİ**

**Dr. Esen İbrahim KARAKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2011**

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

**PİRASETAMIN SIÇAN KREMASTER KAS FLEBİ  
MİKRODOLAŞIMINA ETKİLERİNİN İNTRAVİTAL  
MİKROSKOPİK OLARAK GÖSTERİLMESİ**

**Dr. Esen İbrahim KARAKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. İlker YAZICI**

**KIRIKKALE  
2011**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan ‘Pirasetamin sıçan kramaster kas flebi mikrodolaşımına etkilerinin intravital mikroskopik olarak gösterilmesi’ adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/06/2011

İmza

Doç. Dr. İbrahim VARGEL  
Kırıkkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

İmza

Yrd. Doç. Dr. Tarık ÇAVUŞOĞLU  
Kırıkkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi  
Anabilim Dalı

İmza

Yrd. Doç. Dr. İlker YAZICI  
Kırıkkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi  
Anabilim Dalı

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden beri bilgi deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım daima yanımda olan bölüm başkanımız Doç. Dr. İbrahim VARGEL, ve bölüm hocalarımız Yrd. Doç. Dr. Tarık ÇAVUŞOĞLU, Yrd. Doç. Dr. İlker YAZICI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez hocam Yrd. Doç. Dr. İlker YAZICI'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasında yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. İbrahim TEKDEMİR hocama ve Uzm. Dr. Ayhan CÖMERT'e teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, Anabilim Dalımız araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. A. Cahit VURAL, Dr. Murat GÜREL, Dr. Sevin FARİZ ve Dr. O. Ünsal DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Evlatları olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi, eşim İdil Bavbek, kızlarım İzgi ve Beril'e sevgilerimi sunarım.

Dr. Esen İbrahim KARAKAYA

## ÖZET

**KARAKAYA E. İ., Pirasetamın sıçan kremaster kas flebi mikrodolaşımına etkilerinin intravital mikroskopik olarak gösterilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2011.**

Rekonstrüktif cerrahide, doku kayıplarının primer onarımdan sonra eski haline en yakın onarımı sağlayan en yaygın yöntem flep cerrahisidir. Flebin sağkalımı rekonstrüksiyonun başarısı ile doğrudan ilişkilidir. Nootropik bir ajan olarak kullanılan pirasetamın periferik vasküler düzeyde düzenleyici etkileri olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Mikrodolaşımın izlenmesi için günümüzde intravital mikroskopi yöntemleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda pirasetamın sıçan kremaster kas flebinde akut etkilerinin intravital mikroskopik olarak göstermeyi amaçladık. Çalışmamızda mikrodolaşımsal parametrelerden, arter ve ven çap değişimleri, fonksiyonel kapiller sayıda değişimler ve lökosit yuvarlanma, yapışma değişimlerini inceledik. Çalışmamızda 3 grupta toplam 15 Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Birinci grupta serum fizyolojik, 2. Grupta sodyum asetat ve 3. grupta pirasetam verilerek, etkenden önce ve sonrasında ise 1. ve 2. saatlerde ölçümler yapıldı. Çalışmamızda A1, A2 ve V1, V2 çap değişimleri açısından bakıldığında, pirasetam verilen grupta A1, A2, V1, V2 damar çapları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Fonksiyonel kapiller yoğunluk açısından bakıldığında alan 1’de pirasetam verilen grupta 2.saat sonunda sodyum asetat verilen gruba göre daha fazla kapiller yoğunluğa sahip olduğu, alan 3’de yine pirasetam verilen grupta 2.saat sonunda sodyum asetat verilen gruba göre kapiller yoğunluğun daha fazla olduğu görüldü. Yuvarlanan ve yapışan lökositler açısından bakıldığında, pirasetam verilen grupta 2.saat sonunda diğer gruplara göre daha az yuvarlanan ve yapışan lökositler olduğu istatistiksel olarak gösterildi. Çalışmamızda pirasetamın, kremaster kas flebi intravital mikroskopik deney modelinde arter veya ven çapı üzerine etkisi gözlenmemiştir. Kremaster kas flebinde fonksiyonel kapiller yoğunluk ve lökosit endotel etkileşiminin istenilen yönde etkilemesi nedeni ile mikrodolaşım düzeyinde etkili olduğu ve flep cerrahisinde faydalı olabileceği görülmüştür.

## ABSTRACT

**KARAKAYA E. İ., Evaluation of the effects of piracetam on the microcirculation of cremaster muscle flap by intravital microscopic procedures, Kırıkkale University Faculty of Medicine Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Medical Specialization Thesis, Kırıkkale, 2011.**

In reconstructive surgery, flap operations are the most frequently used techniques after primary reparation which can provide a better recovery. The success of the reconstruction is directly related with the survival and the vitality of the flap. Piracetam, a nootropic agent, is proved to be efficient in periferic vascular regulation. Intravital microscopy is one of the procedures for the evaluation of microcirculation. The aim of this study was to examine the acute effects of piracetam on rat cremaster muscle flep. For this purpose, the changes in artery and vein diameters, the number of functional capillaries and rolling and adhesion of leukocytes were analyzed. 15 albino Wistar rats were divided into 3 groups randomly. In the first group saline the second group sodium acetate and in the thirsd group piracetam were injected to the rats and evaluation of the defined parameters were made before, after 1 hour and after 2 hours of injection. According to the results, the diameters of A1, A2, V1 and V2 were not statistically effected from piracetam in the third group. When the number of functional capillaries were evaluated, in piracetam injected group the density of functional capillaries after 2 hours were higher when compared to sodium acetate injected group in Area-1 and Area-3. The number of rolling and adhered leukocytes were lower at piracetam injected group after two hours when compared to the other groups and the results were statistically significant. To sum up, we didn't examine any effect of piracetam on artery and vein diameter on kremaster muscle flep vein our intravital microscopic experimental model. However, as it promoted positive changes in the number of functional capillaries and the adherence of leukocytes, it would be effective and useful in further flep surgeries.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. FLEP TANIMI VE TARİHÇESİ .....	3
2.2. FLEPLERİN SINIFLANDIRMASI .....	5
2.3. FLEP DOLAŞIMI VE FİZYOLOJİSİ .....	7
2.4. FLEP SAĞKALIMINI ARTTIRMADA KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR VE YÖNTEMLER .....	8
2.5. KAS FLEPLERİ .....	10
2.6. SIÇAN KREMASTER KASI FLEP MODELİ.....	11
2.7. MİKRODOLAŞIMDA LÖKOSİT ENDOTEL ETKİLEŞİMİ.....	13
2.8. KREMASTER KASINDA İNTRAVİTAL GÖZLEM DENEY MODELİ .....	14
2.9. PİRASETAM.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI .....	17
3.2. CERRAHİ TEKNİK.....	19
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI .....	26
3.4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. ARTER VE VEN ÇAPLARI.....	30
4.2. FONKSİYONEL KAPİLLER SAYISI .....	35
4.3. YUVARLANAN VE YAPIŞAN LÖKOSİTLER .....	39
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇ .....	45
7. KAYNAKLAR.....	46

**SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**

$\mu\text{m}$	: mikrometre
cAMP	: siklik adenzin monofosfat
cGMP	: siklik guanin monofosfat
CGRP	: kalsitonin genrelated peptid
GABA	: gama amino butirik asit
HCl	: hidroklorür
mm	: milimetre
mM	: milimol
pH	: hidrojenin gücü
PEA	: pudik epigastrik arter
PGF $2\alpha$	: prostaglandin F2 alfa
SPECT	: single pozitron emisyon computer tomografi
TXA $2$	: tromboksan A $2$



## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Rekonstrüktif merdiven defektin kapatılması için basitten komplekse ilerleyen temel prensibi.....	3
2.2. Mathes ve Nahai'nin dolaşıma göre kas fleplerinin sınıflandırması. ....	11
4.1. Üç grubun arter-1 çaplarının zamana göre değişimi.....	31
4.2. Üç grubun ven-1 çaplarının zamana göre değişimi. ....	32
4.3. Üç grubun arter-2 çaplarının zamana göre değişimi.....	33
4.4. Üç grubun ven-2 çaplarının zamana göre değişimi. ....	34
4.5. Üç grubun kremaster kası flebi A1 bölgesinde saptanan fonksiyonel kapiller sayılarının zamana göre değişimi. ....	36
4.6. Üç grubun kremaster kası flebi A2 bölgesinde saptanan fonksiyonel kapiller sayılarının zamana göre değişimi. ....	37
4.7. Üç grubun kremaster kası flebi A3 bölgesinde saptanan fonksiyonel kapiller sayılarının zamana göre değişimi. ....	39
4.8. Üç grubun yuvarlanan lökosit sayılarının zamana göre değişimi.....	40
4.9. Üç grubun yapışan lökosit sayılarının zamana göre değişimi. ....	42
<b>Resimler</b>	
2.1. Sıçan kremaster kası arteriyel dolaşımı. a) Pudik epigastrik arter, b) Penil arter, c) Perineuma giden dal, d) Eksternal spermatik arter. ....	12
2.2. Kremaster ana arter, (A1) ve veni (V1) ve dallandıktan sonraki arteri (A2) ve veni (V2).....	13
3.1. A) Skrotumda ventral insizyon, B) Skrotumdan ayrılmış testisin görünümü .....	20
3.2. a) İnguinal ligament, b) Derin inferior epigastrik arter, c) Eksternak iliak arter ve devamında femoral arter, d) Pudik epigastrik arter. ....	21
3.3. 1) Pudik epigastrik arter. 2) Eksternal spermatik arter. 3)Pubik dal 4) Kremaster kası .....	21
3.4. Testis anteriorunda damarsız alandan kremasterin açılması.....	22

- 3.5.** T, Testis. E, Epididimis. K, Kremaster. SK, Spermatik kord.+, Kremaster kası ile spermatik kordun arasındaki konnektif doku. ....23
- 3.6.** A) Pleksiglas platformda hazırlanmış model. B) Aksiyel dolaşımli kremaster kas flebi .....24
- 3.7.** Yatay ve Dikey haritalama için mikroskop tablasına vida ile sabitlenmiş pleksiglas platform .....25
- 3.8.** İnvital mikroskopi için hazırlanmış ünite, sağ okülere monte edilmiş dijital kamera ile görüntü ve videolar diz üstü bilgisayara aktarılmaktadır. ....25
- 3.9.** Toma lamı x4 büyütme mikroskop objektifi altında, 1280x1024 çözünürlükte, A-B arası uzunluk 1mm=400piksel=1000 $\mu$ m.....26
- 3.10.** A1-V1, A2-V2 çap ölçümleri .....27
- 3.11.** x10 büyütme mikroskop objektifinde görünen hareketli alan, burada kapillerler izlenmiştir ve fonksiyonel kapiller yoğunluk sayılmıştır. Tek yönlü ok, açık olan, içinden hareketli eritrosit saptanan kapillerler. ....28
- 3.12.** A; B; C; D; E, resimlerinde x40 büyütme mikroskop objektifinde 20 milisaniye aralıklarla yakalanmış resimler görülmektedir. Aşağı ok işareti yuvarlanan lökositleri, yukarı yönlü ok yapışan lökositleri post kapiller venül içerisinde göstermektedir. ....29

## TABLOLAR DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Fleplerin geliştirilmesinde bazı önemli dönüm noktaları.....	4
2.2. Fleplerin sınıflandırılması .....	5
4.1. Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan arter-1 çapları.....	30
4.2. Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan ven-1 çapları.....	32
4.3. Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan arter-2 çapları.....	33
4.4. Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan ven-2 çapları.....	34
4.5. Üç grubun kremaster kası flebi A1 bölgesinde belli zaman noktalarında saptanan fonksiyonel kapiller sayıları. ....	35
4.6. Üç grubun kremaster kası flebi A2 bölgesinde belli zaman noktalarında saptanan fonksiyonel kapiller sayıları. ....	37
4.7. Üç grubun kremaster kası flebi A3 bölgesinde belli zaman noktalarında saptanan fonksiyonel kapiller sayıları. ....	38
4.8. Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan yuvarlanan lökosit sayısı.....	40
4.9. Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan yapışan lökosit sayısı. ....	41

## 1. GİRİŞ

Travmalar, tümöre bağlı doku rezeksiyonları, yanıklar, basıya bağlı yaralar v.b. gibi durumlar sonucu oluşmuş geniş doku defektleri, primer onarımdan flep uygulanmasına kadar çeşitli cerrahi yöntemlerle onarılmaktadır. Rekonstrüktif cerrahide, doku kayıplarının primer onarımdan sonra eski haline en yakın onarımı sağlayan en yaygın yöntem flep cerrahisi ve rekonstrüktif cerrahi teknikleri arasında en çok tercih edilen yöntemdir. Flebin sağkalımı rekonstrüksiyonun başarısı ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle fleplerin istenmeyen şekilde kısmi veya tam olarak kaybı halen rekonstrüktif cerrahinin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir [1]. Flep nekrozunu azaltmaya yönelik cerrahi ve medikal bir çok yöntem denenmektedir.

Pirasetam, inhibitör bir nörotransmitter olan *gama amino butirik asit* (GABA) derivativesi, hafıza ve zekaya etki eden ‘nootropik’ ajanların prototipidir [2]. Güncel pratikte nootropik bir ajan olarak kullanılan pirasetamın periferik vasküler düzeyde düzenleyici etkileri olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [3]. Pirasetam mikrosirkülasyonu düzenleyici etkilerini, kan hücrelerinin membranları düzeyinde etki ederek göstermekte ve tüm vücutta organ bağımsız olarak çalışmaktadır [4]. Yapılan çalışmalarda, pirasetamın trombosit agregasyonunu azaltarak trombüs oluşumunu inhibe ettiği; eritrositlerin deformeabilitesini arttırarak damar endoteline yapışmasını engellediği gösterilmiştir. Pirasetamın plazma ve tam kan viskozitesini azaltıcı etkisini mikrodolaşım düzeyinde en önemli avantajı, vazospazmı inhibe etmesidir [5]. Flep kan akımını ve dolayısıyla sağkalımını fizyolojik olarak mikrodolaşım seviyesinde düzenlenmektedir. Mikrodolaşımın izlenmesi için günümüzde intravital mikroskopi yöntemleri kullanılmaktadır [6].

Bu tekniklerden biri olan sıçan kremaster kası intravital mikroskopi yöntemi ile fonksiyonel kapiller yoğunluk, arteriyel çap ölçümleri, lökosit-endotel etkileşimleri ve akım hızı gibi mikrodolaşımsal parametreler

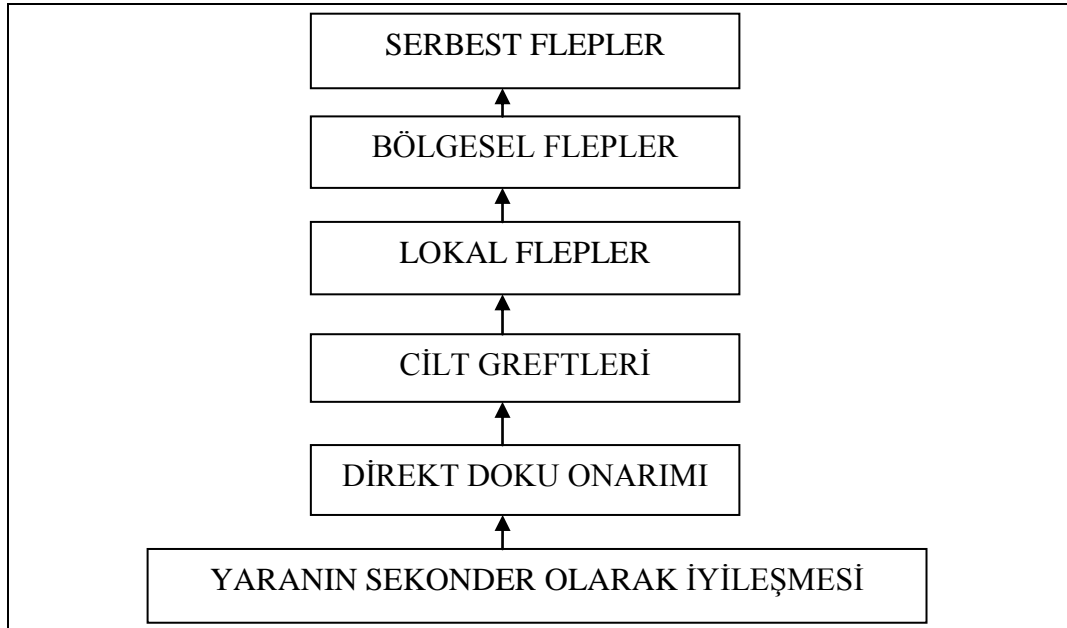
değerlendirilebilmektedir. Dolayısıyla kremaster kas flebi modeli, mikrodolaşım ile ilgili çalışmalarda oldukça başarılı bir deney modelidir ve flep mikrodolaşımı ile ilgili çalışmalarda tercih edilmektedir [7].

Yapılan bu çalışmada pırasetamin sıçan kremaster kas flebinde mikrodolaşıma olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma ile flep sağkalımı üzerine pırasetamin etkilerinin ve hangi mikrodolaşımsal süreçlere etki ettiğini daha ayrıntılı olarak açıklanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. FLEP TANIMI VE TARİHÇESİ

Cerrahi prosedürler gelişmeye başladıkça doku kayıplarını gidermek için tarih boyunca pek çok metod denenmiştir. Doku kayıplarının onarılması rekonstrüktif cerrahinin esas görevidir. Rekonstrüksiyon yöntemleri basitten komplikeye doğru sınıflandırılmıştır (Şekil 1). Defektin ve hastanın klinik durumuna göre bu yöntemler arasında en baştan başlamak şartı ile seçim yapılmaktadır. Burada amaç hastaya en az zarar vererek işlevsel ve morfolojik açıdan eskiye en yakın yapılandırmayı sağlamaktır. Bu yöntemlerden biri olan flepler (Şekil 2.1) vasküler beslenmesi korunarak, bir bölgeden başka bir bölgeye taşınabilen doku parçalarıdır ve genel olarak her tür defektte kullanılabildikleri için rekonstrüktif cerrahide oldukça geniş bir bölümü oluşturmaktadırlar. Flep teknikleri ise içerdikleri anatomik ayrıntılar ve diseksiyon yöntemleri olarak rekonstrüktif basamaklarda üst seviyede yer almaktadır.



**Şekil 2.1.** Rekonstrüktif merdiven defektin kapatılması için basitten komplekse ilerleyen temel prensibi göstermektedir.(Grabb and Smith Plastic Surgery, Altıncı baskı, Bölüm 1. Sayfa 14, Güneş Tıp Kitabevleri, 2010'dan alınmıştır) [8].

Flep, kelime anlamı olarak kanat demektir. Onaltıncı yüzyıl Hollanda'sında ''flappe'' geniş ve gevşek bir şeyin sadece tek taraftan tutturulması, anlamına gelir [9]. Plastik cerrahide flep ile onarım tarihsel olarak M.Ö. 600'lü yıllarda, Sushruta Samita'nın yanak flebi ile burun rekonstrüksiyonu belgelerinde yazılıdır. Rönesans döneminde Tagliacozzi ilk uzak flep modeli olan önkoldan burun rekonstrüksiyonunu uygulamıştır [9, 10]. Birinci ve II. Dünya savaşlarında pediküllü cilt flepleri yaygın olarak kullanılmıştır. 1950 ve 1960'lı yıllarda bölgesel ve aksiyel flepler tanımlanmıştır. 1970'li yıllarda aksiyel ve random flepler, kas ve muskulokutanöz fleplerin hazırlanması, serbest doku transferleri tanımlanmıştır. 1980'lerden sonra fasyokutan flep, kemik ve osseokutanöz flepler gelişim göstermiştir. Aşağıdaki tabloda (tablo 2.1) fleplerin tarihsel gelişiminde bazı dönüm noktaları belirtilmiştir [9].

**Tablo 2.1.** Fleplerin geliştirilmesinde bazı önemli dönüm noktaları (Selected Reading in Plastic Surgery, 1999, Surgical Flaps Vol.9 Num. 2'den alınmıştır.) [9].

Yıl	Tanımlayan	Flep
1837	Horner	Z-plasti prensipleri
1889	Manchot	Derinin vasküler dolaşımının tanımı
1898	Abbe	Bilateral dudak yarığında çapraz dudak flebi
1917	Gilles	Tüp pediküllü boyun flepleri
1960	Littler	Nörovasküler flepler
1972	Mc Gregor ve Jackson	Kasık flebi
1973	Daniel, Taylor, O'Brein, Harii	Serbest doku transferi ve ilk kas flep transferi
1977	Mathes	Rektus abdominis flebi
1981	Ponten	Fasyokutanöz flep
1987	Taylor ve Palmer	Anjiozom konsepti

## 2.2. FLEPLERİN SINIFLANDIRMASI

Flepler, kanlanma şekilleri, aktarıma şekilleri, içerdikleri dokulara (Tablo2.2) göre sınıflandırılmaktadır [9, 11].

**Tablo 2.2.** Fleplerin sınıflandırılması (Selected Reading in Plastic Surgery, 1999, Surgical Flaps Vol.9 Num. 2'den alınmıştır.) [9].

Tip, Kanlanma şekline göre	Random (Gelişigüzel) Aksiyel pedikül	
Teknik, Hareket şekline göre	Lokal Flepler	İlerletme V-Y, Y-V Tek pedikül Bipedikül
		Pivot Rotasyon Transpozisyon İnterpolasyon
	Uzak Flepler	Uzaklık Direkt Tüp
		Serbest
İçerdiği dokulara göre	Kutanöz Fasyokutanöz Muskulokutanöz Kas Osseokutanöz Sensöriyal	

### 2.2.1. Kanlanma şekline göre

Flepler, gelen kan akımına göre random (gelişigüzel, rastgele) paternli veya aksiyel paternli olarak sınıflandırılmaktadır.

#### A) Random (gelişigüzel) paternli flepler

Bu tür fleplerin belli bir kanlanma sistemi yoktur. Flep dermal veya subdermal pleksustan random olarak beslenirler, boy ve en oranları kısıtlıdır.



## **B) Aksiyel flep**

Flep aksı boyunca uzunlmasına seyreden tanımlanmış bir arterden beslenir. Bu damar derin veya yüzeysel yerleşimli olabilir. Bu fleplerin boyları random paternli fleplerden daha uzun olarak tasarlanabilir.

### **2.2.2. Flep hareket şekline ve yerine göre**

#### **A) Lokal flepler**

**a) İlerletme flepleri:** Rotasyon veya lateral hareket olmadan, derinin esnetilerek ya da deri adasının defekte doğru ilerletilmesi ile taşınan fleplerdir.

**b) Sabit bir nokta (pivot nokta) etrafında döndürme:** Sabit bir nokta etrafında belirli açıda dönme hareketi ile defekt alanına taşınan fleplerdir.

#### **B) Uzak flepler**

**a) Direkt flepler:** Vasitasız flepler olarak da bilinirler. Genel olarak üç hafta kadar flebin alıcı yataktan yeterli şekilde beslenmesi sağlanana kadar beklenip pedikülden ayrılır. Serbest fleplerin kullanımıyla önemi azalmıştır. Örnek olarak çapraz parmak ve çapraz bacak flepleri verilebilir.

**b)Tüp flepler:** Vasıtalı flepler olarak da bilinirler. Flep tabanından ayrılıp kısmi tüp haline getirilir ve alıcı sahaya nakledilir. Üç hafta beklendikten sonra pedikül ayrılır. Daha sonra flep kesilen uçdan defekt alana aktarılır. İndirekt fleplerin de günümüzde önemi serbest fleplerle azalmıştır.

**c) Serbest flepler:** Flep besleyici arter ve veni ile beraber ayrılarak verici alandan, uzaktaki defekt alanına mikrovasküler cerrahi teknik kullanılarak taşınır.

### 2.2.3. Flebin doku içeriğine göre

Flepler ayrıca içerdikleri doku tipine göre kutanöz, fasyokutanöz, kas, muskulokutanöz, osseokutanöz, sensöriyal (duyusal) flepler olarak sınıflandırılabilirler [9, 11].

## 2.3. FLEP DOLAŞIMI VE FİZYOLOJİSİ

Flep sağkalımı bir çok faktörden etkilenmektedir. Flep cerrahisi uygulanan organizmanın mevcut metabolik durumu, dokunun kanlanma durumu, ve cerrahin deneyimi flep sağkalımına etki eden ana faktörlerdir. Flep perfüzyonunda azalma veya hücre metabolizmasındaki değişiklikler, kısmi veya total nekroza neden olabilir [12, 13]. Plastik cerrahi uygulamalarında flep nekrozu sıklıkla karşılaşılan ve çözüm yolları aranan bir komplikasyondur. Flep nekrozu bazı sekonder uygulamaları beraberinde getirir. Bunlar hastanede kalma süresini artırmakta ve maddi açıdan ek yük getirmektedir. Bu tür komplikasyonların azaltılabilmesi ve önlenbilmesi için flep patofizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir. Flepler yüzyıllardır rekonstrüktif cerrahide kullanılmasına rağmen fizyolojilerinde çözüme ulaşmamış konular mevcuttur [14].

Flep fizyolojisinin düzenlenmesi mikrodolaşım düzeyinde başlar. Mikrodolaşımında kan akımının birinci işlevi termoregülasyonu sağlamaktır. Bir dizi faktör de kan akımının düzenlenmesini sağlar. Bunlar endotel aracılı vazokonstrüktörler, nöral kontrol, lokal hasar, sıcaklık değişimi ve kan viskozitesidir. Kan akımını düzenleyen faktörleri Daniel ve Kerrigan sistemik ve lokal olarak ikiye ayırmıştır[15]. Sistemik kontrol iki yol ile olur

1 )Nöral düzenleme: Alfa adrenerjik reseptörler vazokonstrüksiyon, beta adrenerjik sistem vazodilatasyona yol açar. Bu yoldan nöral düzenleme olmaktadır.

2 )Hümorale düzenleme: Epinefrin ve norepinefrin kutanöz damarlardaki alfa adrenerjik reseptörler aracılığı ile vazokonstrüksiyona neden olmaktadır. Serotonin

tromboksan ve prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), vazokonstrüksiyona neden olmaktadır. Bradikinin histamin, prostaglandin E1 direkt vazodilatasyona neden olmaktadır.

Bir diğerk önemli etken olan metabolik faktörler de doku perfüzyonunu etkiler. Bunlar direkt olarak vazodilatasyona neden olan hipoksi, asidoz, hiperkalemidir. Lokal faktörlerden hipotermi ve artan kan viskozitesi, akımı azaltabilir.

Kan akımını düzenleme mekanizmaları deride ve kas dokusunda farklıdır. Miyojenik kas tonusu, kas kan akımını düzenlemede önemlidir. Bu mekanizmanın deri kan akımını düzenlemede etkisi çok azdır. Deri kan akımını düzenlemede sempatik sistemin uyarılması daha da önemli bir faktördür [9].

#### **2.4. FLEP SAĞKALIMINI ARTTIRMADA KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR VE YÖNTEMLER**

Klinik ve deneysel olarak bir çok ajan flep cerrahisinin başarısını arttırmak için kullanılmaktadır.

**Antikoagülanlar:** Elektif mikrovasküler cerrahide antikoagulan kullanımının kesin endikasyonu yoktur. Yaygın endotel hasarı olan travmalarda sistemik heparin kullanımı cerrahi başarıyı artırır [16]. Antikoagulan kullanımında cerrahın tecrübesi ve deneyimi önemlidir. Bazı araştırmacılar antikoagulanların anastamoz alanında post operatif trombotik komplikasyonları önlediğine inanmaktadır. Ancak alıcı ve verici alanda hematom riskini artırır. Trombüs nedeni ile re-eksplorasyon gerekiyorsa antikoagulan kullanma endikasyonu gereklidir. [11, 17-20]. Bu amaçla sıklıkla heparin kullanılmaktadır. Sistemik ya da lokal kullanılabilir. Sistemik kullanımı ek kanama problemlerine neden olabilir. Ayrıca heparinin sulandırılarak mikroanastamozda lokal olarak kullanılması daha etkilidir [21].

**Antiagregan ajanlar:** Asetil salisilik asit (Aspirin®, Bayer) mikrovasküler trombozu engellemede kullanılır [22]. Trombositler ve damar endotel hücreleri arasındaki etkileşimin düzenlenmesinde önemli mekanizmalardan biri prostaglandinler arasındaki dengenin bozulmasıdır. Trombositlerde sentezlenen tromboksan A2 (TXA2) agregasyon ve

vazokonstrüksiyon yönünde etki ederken, vasküler endotelde üretilen prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) antiaggregan ve vazodilatör olarak görev yapar. Asetil salisilik asit siklooksijenazı inhibe ederek, trombositlerin ömürlerinin geri kalanında TXA<sub>2</sub> sentezleyemezler ve aggregasyon özelliklerini kaybederek etki gösterirler[23]. Mikrovasküler cerrahide aspirin çok yaygın olarak kullanılır, fakat çok az veri etkinliğini ispat eder [24].

Dipiridamol (Drisentin®, Sanovel), fosfodiesteraz inhibitörüdür. Trombositlerde siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve siklik guanin monofosfat (cGMP) düzeylerini arttırarak trombosit aggregasyonunu ve trombosit aracılı olayları engeller. Güçlü bir trombosit aktivatörü olan Tromboksan A<sub>2</sub> yapımını inhibe eder [25, 26].

**Antiinflamatuvarlar:** Ketoralak sıçan iskelet kasında iskemi sonrası nötrfil adezyonunu azalttığı ve arteriolde vazodilatasyon yaptığı bildirilmiştir [27].

İbuprofen nötrofillerde siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe eder. Yapılan bir çalışmada ibuprofenin sıçan mikrosirkülasyonu üzerinde inflamasyon etkileri konusunda lökosit endotelyal adezyonunu azalttığı gösterilmiştir [28].

Steroidler fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi inhibe ederek prostaglandin, tromboksan lökotrien ve trombosit aktive edici faktörlerin sentezini engelleyerek etki gösterirler [29].

**Antioksidanlar:** Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerin toksik etkilerini engellemek için kullanılır. İki grupta etki ederler. Bunlar reaktif oksijen ürünlerinin meydana gelmesini engelleyenler ve oluşmuş serbest radikalleri kaldıranlar olarak sınıflanır. Süperoksit dismutaz glutatyon, katalaz, desferoksamin, N-asetil sistein, serbest oksijen radikallerini indirgeyerek etki gösterirler [24, 30]. Bunların üzerinde deneysel olarak çalışılmaktadır.

**Vazodilatörler:** Mikrosirkülasyonda endotel hasarına bağlı endotel kaynaklı endojen vazodilatör yapımı azaldığı için, dışarıdan verilen vazodilatörler flap sağkalımına artıracacağı düşünülmüştür. Nitrik oksit veya nitrik oksit sağlayıcıları, kalsiyum kanal

blokerleri, ilioprost, kalsitonin genrelated peptid(CGRP), klorpromazinin deneysel olarak etkinliği gösterilmiştir [31-36].

**İmmün süpresörler:** İmmün sisteme etki eden steroidler ve immünsüpresan ajanlar lökosit endotel etkileşimini ve lökositlerin etkinleşmesini önleyerek etkinlik gösterirler. Böylece nötrofilik hücre hasarlanmasını engellemiş olurlar. Organ transplantasyonlarından sonra, rejeksiyonlarının engellenmesinde sıkça kullanılan immünsüpresif ajan siklosporin A iskemi reperfüzyon hasarında mitokondriyi koruyucu olarak etkisi gösterilmiştir [29, 37].

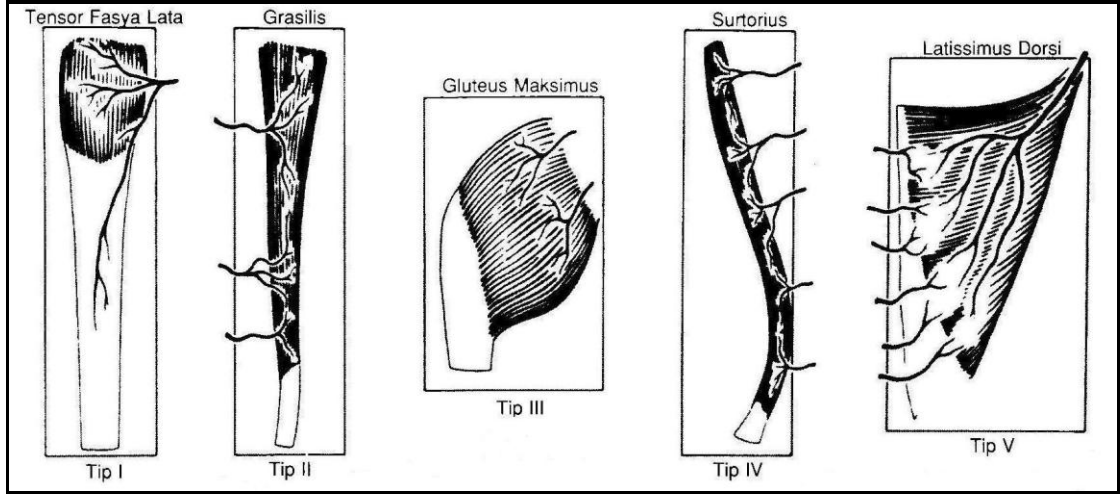
**İskemik önkoşullandırma:** İskemik önkoşullama endojen bir mekanizma olarak tanımlanabilir. Murry ve arkadaşları myokard kasında ilk defa tanımlamışlardır [38]. İskemi-reperfüzyona karşı koruyucudur. Önceden uygulanan iskemik süreçler dokuyu daha fazla iskemiye dirençli hale getirdiği çalışmalarla gösterilmiştir [39, 40]. İskemik ön koşullandırma ratlarda kullanılmış ve kas fonksiyonların iyileştiği ve geliştiği gösterilmiştir [41]. İskemik ön koşullandırmada 2-3 saatlik erken dönemde adenozin, bradikinin, nitrik oksit, katekolaminler, opioidler koruyucu etki gösterirler. 12-24 saatlerde ise yeniden düzenlenmiş gen aktivitesi sayesinde protein sentezi meydana gelir ve bunun sonucunda koruyucu etki gösterir.

## 2.5. KAS FLEPLERİ

Kas fleplerinin dolaşım Şekilleri Mathes ve Nahai tarafından sınıflandırılmıştır (Şekil 2.2). Kas dolaşımı kasın başlangıç ve bitiş noktası arasından giren, bir arter ve tek veya çift vena komitantes'den oluşan spesifik bir pedikül (sap) tarafından sağlanır [42].

Bir pedikül kasın içindeki vasküler yapısı ve hacmi ile kasın sağ kalımı üzerinde önemli bir role sahip ise bu pedikül dominant (baskın) (çok sayıda pedikül varsa) veya major (birden fazla dominant pedikül varsa) olarak isimlendirilir. Dominant olmayan pediküller minor pedikül olarak isimlendirilir. Dolaşımına göre, Mathes ve Nahai sınıflamasında temel olarak beş tip kas flebi vardır [8, 42].

- Tip 1: Tek vasküler pedikül
- Tip 2: Dominant vasküler pedikül ve minör vasküler pediküller
- Tip 3: Dominant pediküller
- Tip 4: Segmental vasküler pediküller
- Tip 5: Dominant vasküler pediküller



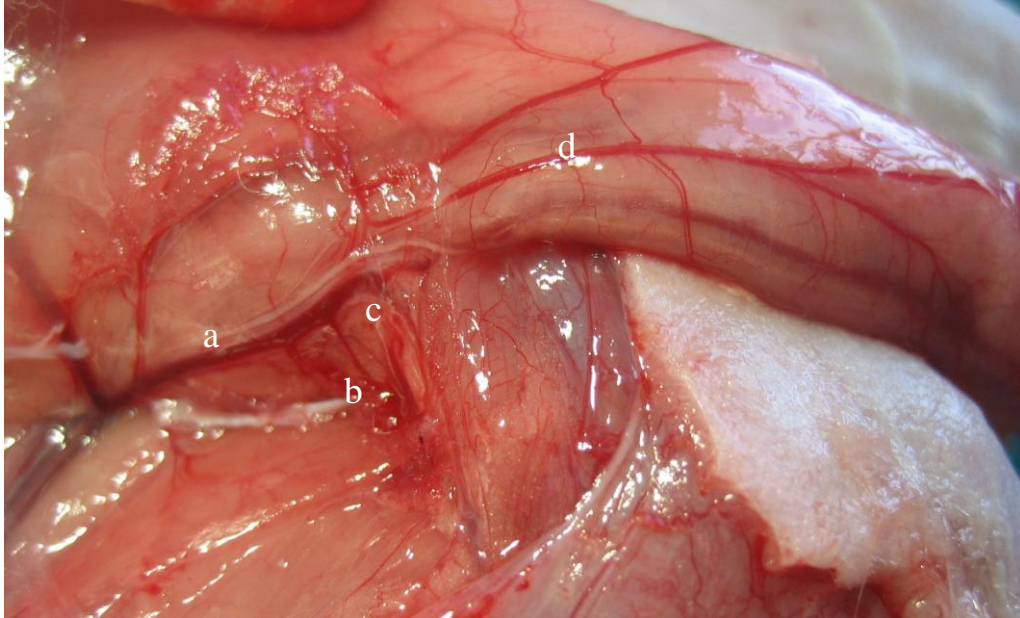
**Şekil 2.2.** Mathes ve Nahai'nin dolaşıma göre kas fleplerinin sınıflandırması. (Grabb and Smith Plastic Surgery, Altıncı baskı, Bölüm 1. Sayfa 14, Güneş Tıp Kitabevleri, 2010'dan alınmıştır.) [8].

## 2.6. SIĞAN KREMASTER KASI FLEP MODELİ

Mikrosirkülasyon çalışmaları için kremaster kasının kullanımı, nispeten yakın bir geçmişe sahiptir. Majno ve Palade 1961 yılında histamin ve serotonin etkisini görmek için kremaster kasını hazırlayarak histolojik ve elektron mikroskopik çalışmalarında ilk defa kullanmışlardır [43, 44]. Grant, mikrosirkülasyon çalışmaları için kremaster kasını modifiye etmiştir [45]. Baez, 1973 yılında kremaster kasını yayarak, ışık ile transillümine etmiştir ve mikroskop altında incelemiştir [46].

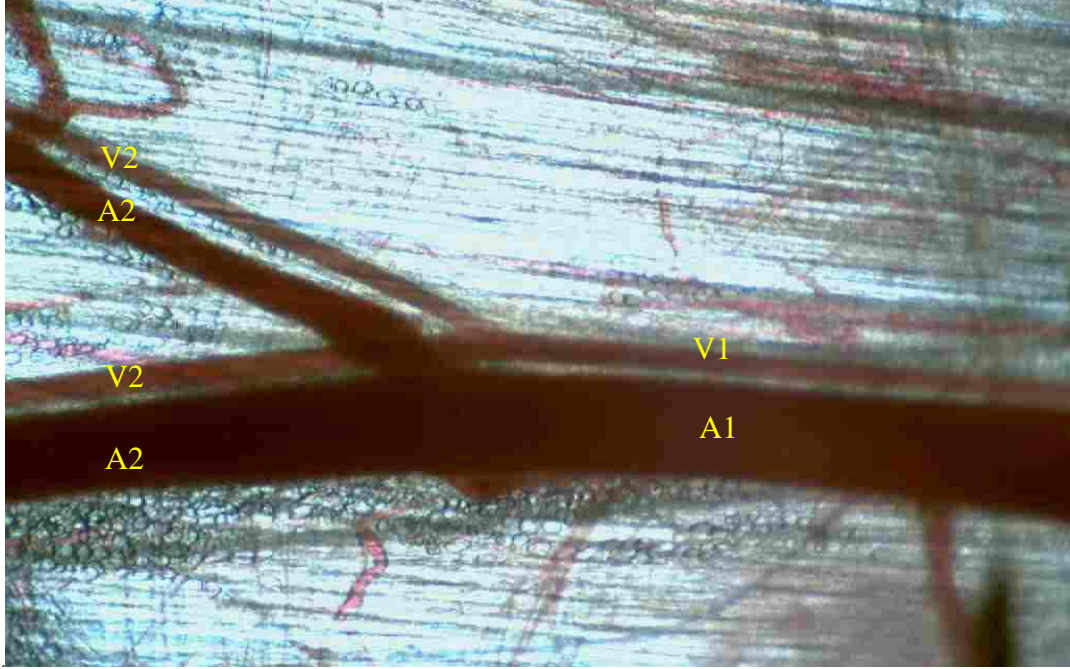
Siğan kremaster kası insandaki gibi testisi koruma amaçlı olarak yukarı çeken ve spermatik kordla birlikte testisi çepeçevre saran ince bir kas tabakasıdır. Motor innervasyonunu insana benzer biçimde L1 ve L2'den gelen genitofemoral sinirden alır [47].

Kremaster kası, vasküler desteğini pudik epigastrik arterden (PEA) alır. İnguinal ligamentin hemen proksimalinde iliak arterden ayrılan pudik epigastrik arter abdominal duvar kalınlığı boyunca ilerler, inguinal ligament boyunca yol alarak, rektus abdominis kasının medial sınırında penis kökünde sonlanır. Burada 1mm içinde kremaster kasına bir veya iki adet dal verir. Aynı zamanda penis, rektus kası ve perineuma da dallar verir (Resim 2.1). Kremaster kasına verilen dal veya dallar, kas içinde kas boyunca seyrederek. Dorsal görünüşte kremaster kası içinde görülen artere A1 arteri adı verilir. Kremaster kasında A1 dalından çıkan artere A2, bundan çıkan dallarda A3 olarak adlandırılır. Arterlere venler eşlik eder. Venlerde beraber seyrettikleri arterlere göre V1, V2, V3, olarak adlandırılır (Resim 2.2). Pudik epigastrik ven, artere eşlik eder ve iliak venede sonlanır. Kremaster kas kalınlığı 200-300µm ve minimal düzeyde konnektif doku içerir bu da mikrosirkülasyonun gözlenebilmesini sağlar[43]. Meininger ve arkadaşları Wistar ve Sprague dawley sıçanlarının kremaster kasları arasındaki anatomik farkları tanımlamışlardır[48]. Genito femoral sinir pudik epigastrik trunkus ile seyrederek ve kremaster kasın motor innervasyonunu yapar.



**Resim 2.1.** Sıçan kremaster kası arteriyel dolaşımı. **a)** Pudik epigastrik arter, **b)** Penil arter, **c)** Perineuma giden dal, **d)** Eksternal spermatic arter.

Aksiyel dolaşımli ince bir kas flebi ışık ile transillümine edildiğinde mikrosirkülasyon, mikroskop yardımı ile rahatlıkla gözlenebilmektedir [43].



**Resim 2.2.** Kremaster ana arter, (A1) ve veni (V1) ve dallandıktan sonraki arteri (A2) ve veni (V2)

## 2.7. MİKRODOLAŞIMDA LÖKOSİT ENDOTEL ETKİLEŞİMİ

İntravital mikroskopi mikrosirkülasyonda lökosit endotel etkileşimini, nitel ve nicel hesaplamak ve gözlemek için kullanılan bir tekniktir. 1824 yılında Dutrochet hastalıklarda lökositlerin küçük damarlardan göç ettiğini bildirmiştir. 1843'de Addison tarafında doku yaralanması sonucu lökosit göçünün olduğunu bildirmiştir.

Mikrosirkülasyonla ilgili intravital olarak ilk gerçek kayıtları Cohnheim, kurbağa dilini ve mezenterini, ışık mikroskobu altında yayarak, doku yaralanması olan tarafa doğru kapillerlerden lökosit yöneliminin olduğunu bildirmiştir. Yarasa kanadı, hamster yanak poşu, tavşan kulağı, rodent mezenteri gibi çok çeşitli modeller mikrodolaşımın in vivo olarak gözlenmesi için kullanılmıştır [6].



## 2.8. KREMASTER KASINDA İNTRAVİTAL GÖZLEM DENEY MODELİ

Baez 1973 yılında kremaster kasını yayarak, mikroskop altında ışık ile transillümine etmiştir [46]. Anderson ve Acland 1988 de sıçan kremaster kasında, izole mikrovasküler kan damar desteği ile nörovasküler pedikülü üzerinden kontrol edilebilir bir kan akımı ile beraber cerrahi yaklaşımı ve anatomisini açıklamıştır.

İntravital mikroskopi, nitel ve nicel olarak in vivo lökosit-endotel hücre etkileşimleri gözlemlenmede çok yararlı bir araçtır [6]. Ülkemizde de kremaster kas flebi kullanılmış ve intra vital gözlem çalışmaları yapılmıştır [29, 49-51]. Kremaster intra vital deney modelinde lökosit yuvarlanma, yapışma ve göçme durumları gözlenebilmektedir. Fonksiyonel açık kapiller yoğunluğu görülebilmektedir. Arteriol çap ölçümleri yapılabilen ve eritrosit hız ölçümleri yapılabilen [7]. Bu flep vasküler pedikülden izole edilebilir, kollateral dolaşım tamamen ortadan kaldırılıp, serbest doku modelini taklit edebilir. Işık altında transillüminasyon verdiği için mikrosirkülasyonun intravital gözlemi mümkündür [43, 51].

## 2.9. PİRASETAM

Pirasetam, inhibitör bir nörotransmitter olan *gama amino butirik asit* (GABA) derivativesi ve ‘nootropik’ ajanların prototipidir [2]. 1971’de orijinal olarak markalaştırılan ve piyasaya sunulan ilk nootropik ajandır.

Periferik vasküler etkileri nootropik özelliklerinden fazladır [3]. Sedasyon veya stimülasyon yapmadan kognitif, nöronal ve vasküler fonksiyonlar üzerine etkilidir. ‘Nootropik’, hafıza ve zeka üzerinde etki eden anlamına gelip, psikoaktif etkisi, öğrenme ve hafızayı artırıcı özelliği nedeni ile bu isimle anılır [2, 52, 53]. Beyin fonksiyonları üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hafıza kaybı, yaşlılığa bağlı hafıza değişiklikleri, kognitif bozukluklar, posttravmatik veya postoperatif değişiklikler üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Pirasetam serebral etkilerini, yüksek afiniteli kolin geri alımını, asetilkolin reseptör yoğunluğunu ve asetilkolin salınımını artırıp doğrudan yüksek telensefalik işlevleri geliştirir [52, 53].

Periferik vasküler sistemde hemoreolojik, antitrombotik, antispazmotik etkileri ve enerji metabolizmasında artıştan dolayı serebrovasküler iskemilerde koruyucu etki göstermektedir [53-55]. Vertigo, disleksi, kortikal myoklonus, yaşa bağlı kognitif bozukluk ve son yıllarda afazili hastalarda kullanım alanı bulmuştur[3, 56, 57].

Reorganize olan hücrelerde membran akışkanlığını düzenler. Bu olay organ veya hücre spesifik olmayıp pirasetam'ın farklı fizyolojik etkilerine bağlı oluşmaktadır. Pirasetam, lipid yüklü hücre membranında alkolün yol açtığı değişiklikleri engeller. SPECT ile pirasetam moleküllerinin polar fosfolipid gruplarını kuşattığı görülmüştür. Sonuçta hareketli lipid-ilaç kompleksleri lipid reorganizasyonuna sebep olurlar, membran fonksiyonlarını ve akışkanlığını değiştirirler. Pirasetam, amiloid peptidin toksik etkilerini de engeller. Amiloid peptid hücre membranında lipid desorganizasyonuna sebep olur. Pirasetam ile membran lipidleri arasındaki etkileşimde pirasetam negatif kutup, lipidler ise pozitif kutbu oluşturur ve böylece membranın erimesi azalır. Yaş ilerledikçe pirasetamın membran akışkanlığı üzerindeki etkileri daha fazla olur. Bu yüzden Alzheimer hastalığında hipokampal membran akışkanlığını düzenler [3, 56, 57].

Yapılan çalışmalar, pirasetamın değişik yollardan mikrodolaşımı arttırdığını göstermiştir. Trombosit zar aktivitesini ve temas halinde etkileşimi baskılar, trombosit faktör-4, beta tromboglobulin salınımını azaltır. Trombosit yapışma ve toplanmasını azaltarak hemoreolojik etki oluşturur. Vasküler spazmı çözdüğü gösterilmiştir [53, 58]. Pirasetamın etkileri organ spesifik değildir, kan hücrelerinin membranlarını etkileyerek, mikrosirkülasyonu düzeltici etkileri olduğu gösterilmiştir [4]. Pirasetam trombosit agregasyonunu azaltır, trombüs oluşumunu inhibe eder, eritrosit şekil bozukluğunu azaltır, eritrositlerin damar endoteline yapışmasını azaltır plazma ve tam kan vizkozitesini azaltır, vazodilatör etki göstermeden vazospazmı inhibe eder [5].

Pirasetam *2-oxo-pyrolidone acetamide* yapısında, suda eriyebilen ve dokulara kolaylıkla geçen bir ajandır. Oral alındıktan sonra hızla emilir, 30 dakikada maximum plazma seviyesine ulaşır. Oral biyoyararlanımı %100dür. Metabolize

olmadan idrar yoluyla atılır, plazma yarıömrü 4,5 saattir [53, 59]. Kan beyin ve kan plasanta bariyerlerini geçer, 10gr/kg tek doz dahi geri dönüşümsüz toksik etki, hayvan çalışmalarında tesbit edilmemiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır [60]. Vücutta taşınabilmesi için Sodyum Asetat ile beraber tamponize edilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 10/02/2010 tarihli, 2010-55 nolu toplantıda incelenmiş, 2010-230 dosya no ve 2010-55-273 karar ile Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına, katılan üyelerin oybirliği ile karar verilmiştir. Bu çalışma Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 15 adet Wistar tipi 150g-180g ağırlığında albino sıçan kullanılmıştır. Tez çalışmasında 12mM Na Asetat tamponu pH:5.8 olacak şekilde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlandı.

#### 3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

##### **Grup 1 (%0.9 NaCl çözeltisi (Baxter®, Serum Fizyolojik, Eczacıbaşı), n=5)**

Sadece fizyolojik serum verilerek oluşturulan grupta, fizyolojik serum verilmeden önce x4 büyütme mikroskop objektifi altında A1, V1 ve A2, V2 çap ölçümleri yapıldı. x10 büyütme mikroskop objektifi altında fonksiyonel açık kapillerler sayıldı. x40 büyütme mikroskop objektifi altında kapiller venüllerde 2 dakikalık görüntülerde yuvarlanan lökositler ve 20 saniye boyunca hareketsiz kalan lökositler sayıldı. 20 sn boyunca endotele yapışan ve hareketsiz kalan lökositler, yapışan lökosit olarak sayıldı. 1ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal verildi. Birinci saatte, x4 büyütme mikroskop objektifi altında A1, V1 ve A2, V2 çap ölçümleri yapıldı. x10 büyütme mikroskop objektifi altında fonksiyonel açık kapillerler sayıldı. x40 büyütme mikroskop objektifi altında, kapiller venüllerde 2 dakikalık görüntülerde yuvarlanan lökositler ve 20 saniye boyunca hareketsiz kalan lökositler sayıldı. İkinci saatte, x4 büyütme mikroskop objektifi altında A1, V1 ve A2, V2 çap ölçümleri yapıldı. x10 büyütme mikroskop objektifi altında fonksiyonel açık

kapillerler sayıldı. x4 büyütme mikroskop objektifi altında, kapiller venüllerde 2 dakikalık görüntülerde yuvarlanan lökositler ve 20 saniye boyunca hareketsiz kalan lökositler sayıldı.

### **Grup 2 (Sodyum asetat, n=5)**

Sodyum asetat verilmeden önce x4 büyütme mikroskop objektifi altında A1, V1 ve A2, V2 çap ölçümleri yapıldı. x10 büyütme mikroskop objektifi altında fonksiyonel açık kapillerler sayıldı. x40 büyütme mikroskop objektifi altında, kapiller venüllerde 2 dakikalık görüntülerde yuvarlanan lökositler ve 20 saniye boyunca hareketsiz kalan lökositler sayıldı. Hareketsiz lökositler yapışan lökosit olarak sayıldı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanan 12mM Na Asetat tamponu pH:5.8 olacak şekilde 1ml/kg dozunda intraperitoneal verildi. Na asetat verildikten sonra birinci saatte, x4 büyütme mikroskop objektifi altında A1, V1 ve A2, V2 çap ölçümleri yapıldı. x10 büyütme mikroskop objektifi altında fonksiyonel açık kapillerler sayıldı. x40 büyütme mikroskop objektifi altında, kapiller venüllerde 2 dakikalık görüntülerde yuvarlanan lökositler ve 20 saniye boyunca hareketsiz kalan lökositler sayıldı. İkinci saatte, x4 büyütme mikroskop objektifi altında A1, V1 ve A2, V2 çap ölçümleri yapıldı. x10 büyütme mikroskop objektifi altında fonksiyonel açık kapillerler sayıldı. x40 büyütme mikroskop objektifi altında, kapiller venüllerde 2 dakikalık görüntülerde yuvarlanan lökositler ve 20 saniye boyunca hareketsiz kalan lökositler sayıldı.

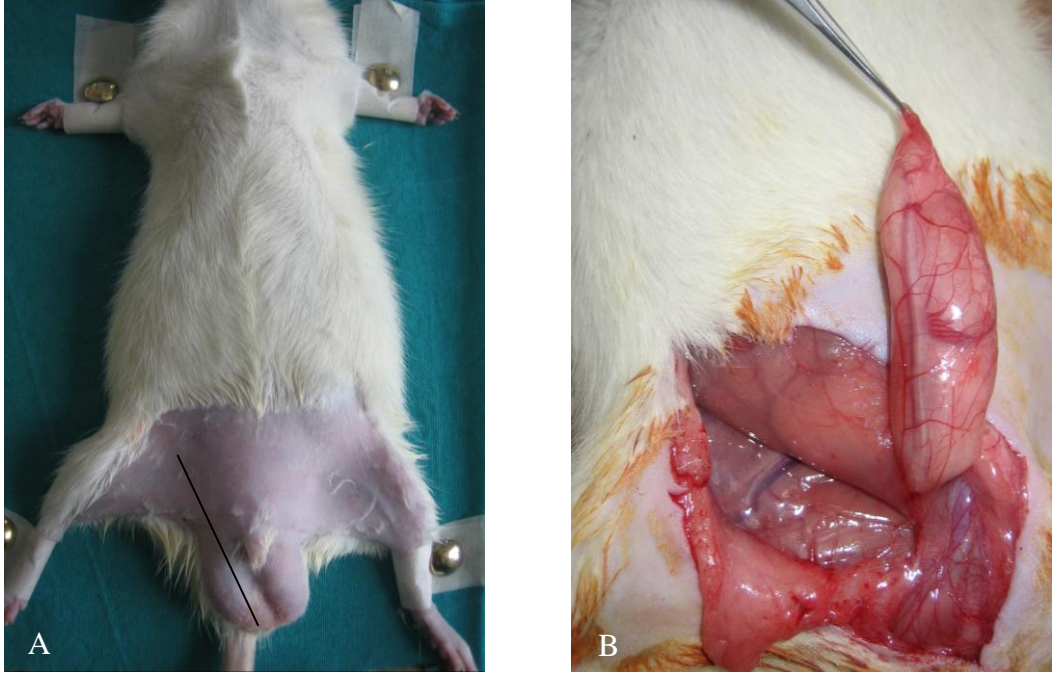
### **Grup 3 (Pirasetam (Nootropil®, UCB Pharma) n=5)**

Pirasetam verilmeden önce x4 büyütme mikroskop objektifi altında A1, V1 ve A2, V2 çap ölçümleri yapıldı. x10 büyütme mikroskop objektifi altında fonksiyonel açık kapillerler sayıldı. x40 büyütme mikroskop objektifi altında, kapiller venüllerde 2 dakikalık görüntülerde yuvarlanan lökositler ve 20 saniye

boyunca hareketsiz kalan lökositler sayıldı. Daha sonra 1gr/kg pirasetam intraperitoneal dozda verildi [61]. Pirasetam verildikten sonra birinci saatte, x4 büyütme mikroskop objektifi altında A1, V1 ve A2, V2 çap ölçümleri yapıldı. x10 büyütme mikroskop objektifi altında fonksiyonel açık kapillerler sayıldı. x40 büyütme mikroskop objektifi altında, kapiller venüllerde 2 dakikalık görüntülerde yuvarlanan lökositler ve 20 saniye boyunca hareketsiz kalan lökositler sayıldı. İkinci saatte, x4 büyütme mikroskop objektifi altında A1, V1 ve A2, V2 çap ölçümleri yapıldı. x10 büyütme mikroskop objektifi altında fonksiyonel açık kapillerler sayıldı. x40 büyütme mikroskop objektifi altında, kapiller venüllerde 2 dakikalık görüntülerde yuvarlanan lökositler ve 20 saniye boyunca hareketsiz kalan lökositler sayıldı.

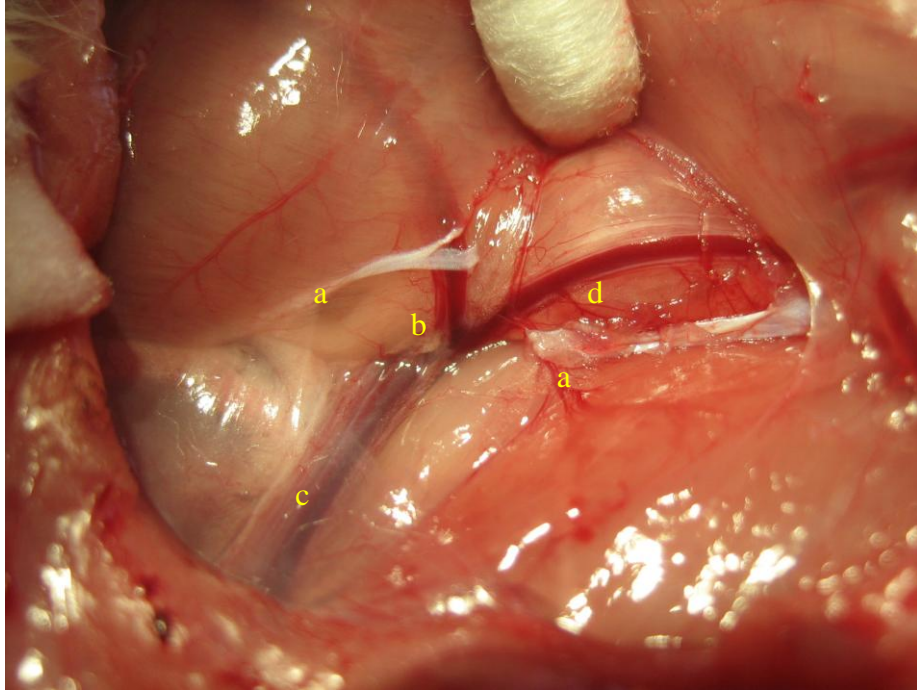
### **3.2. CERRAHİ TEKNİK**

Deney hayvanlarında, ksilazin HCl (Rompun®, Bayer) 10mg/kg ve ketamin HCl (Ketalar®, Pfizer) 60 mg/kg intramusküler enjeksiyon ile anestezi sağlandı. Gereklikçe doz tekrarı yapıldı. Skrotum inguinal ve karın alt bölgesi traş edildikten sonra sırtüstü pozisyonda dört ekstremitte tespit edildi (Resim 3. 1). Skrotumun ucuna 5/0 ipek (Doğsan®, Türkiye) ile askı sütürü konuldu. Sağ testis askı sütürü ile traksiyonda iken testis tipinden süperiora ve laterale inguinal bölgeden de geçecek şekilde ventral insizyon ile deri geçildi.

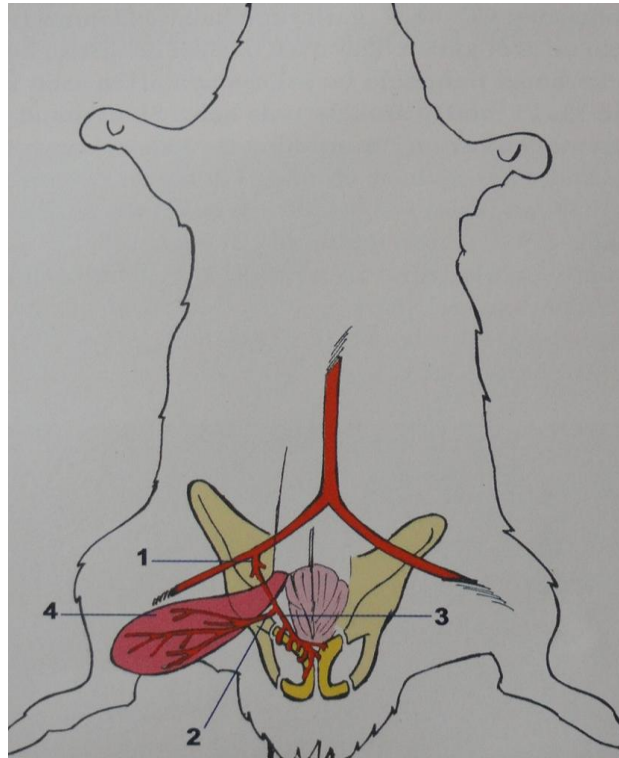


**Resim 3.1.** A) Skrotumda ventral insizyon, B) Skrotumdan ayrılmış testisin görünümü

Diseksiyon esnasında X6 büyütmeli (Heinne® HR X6, Almanya) loop kullanıldı. Daha sonra inguinal ligamente kadar küt diseksiyonla karın ön duvarı adipofasiyal dokudan ayrılarak inguinal ligament proksimalindeki eksternal iliak arter ve devamında femoral arter görüldü (Resim 3.2), (Resim 3.3).



**Resim 3.2.** a) İnguinal ligament, b) Derin inferior epigastrik arter, c) Eksternak iliak arter ve devamında femoral arter, d) Pudik epigastrik arter.



**Resim 3.3.** 1) Pudik epigastrik arter. 2) Eksternal spermatik arter. 3)Pubik dal 4) Kremaster kası (Bayramiçli, M., Deneysel Mikrocerrahi, 2005, İstanbul, Argos İlet.'den alınmıştır.) [47].

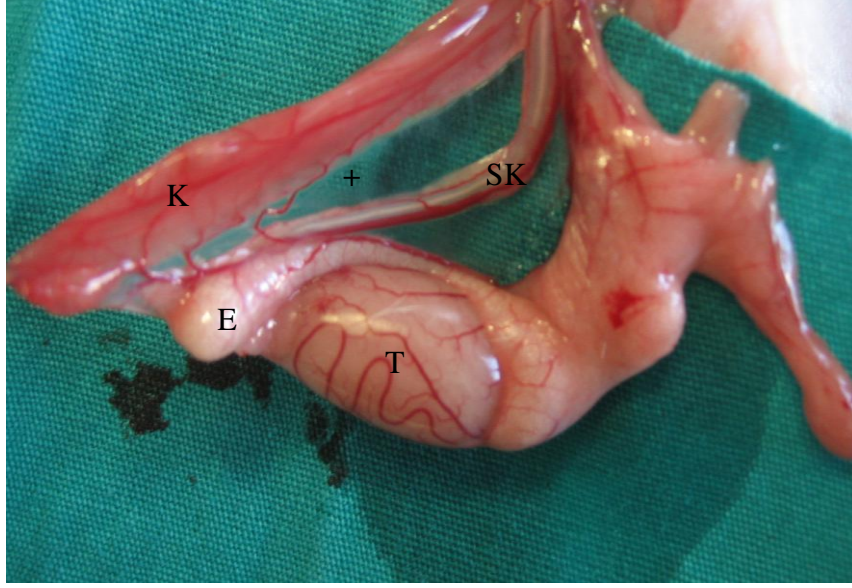


Mikrocerrahi makas ve forseps ile nazik diseksiyon yapıldı. Diseksiyonda yan dallar koter (The Hotsy 1000 Fine Tip Cautery®, shippert medical technologies-USA) ile koagüle edildi.

İnguinal ligamentin hemen arkasında mediale seyreden pudik epigastrik arter (PEA) diseksiyonu için testis ve onu çepeçevre saran kremaster disseke edildi. İnguinal ligamentin hemen üzerinden lateralden mediale keskin diseksiyon ile gidilip abdominal duvar arasında seyreden PEA disseke edildi. Bu esnada abdominal duvara ve perineuma verilen dallar koterize edildi. Penise giden dal ile pudental dal ise 8/0 ipek (Doğsan®, Türkiye) ile bağlandı. Ekstensor spermatik arteriolün tam tersi ventral taraftan, torba şeklindeki kremaster kası, mikromakas ile açıldı (Resim 3.4). Spermatik kord ve testis bu açıklıktan dışarı doğru dikkatlice çıkartıldı ve kremaster iç-dış olacak şekilde çevrildi. Böylece kremaster kasının iç yüzeyi, testis ve spermatik kord açığa çıkartıldı (Resim 3.5).

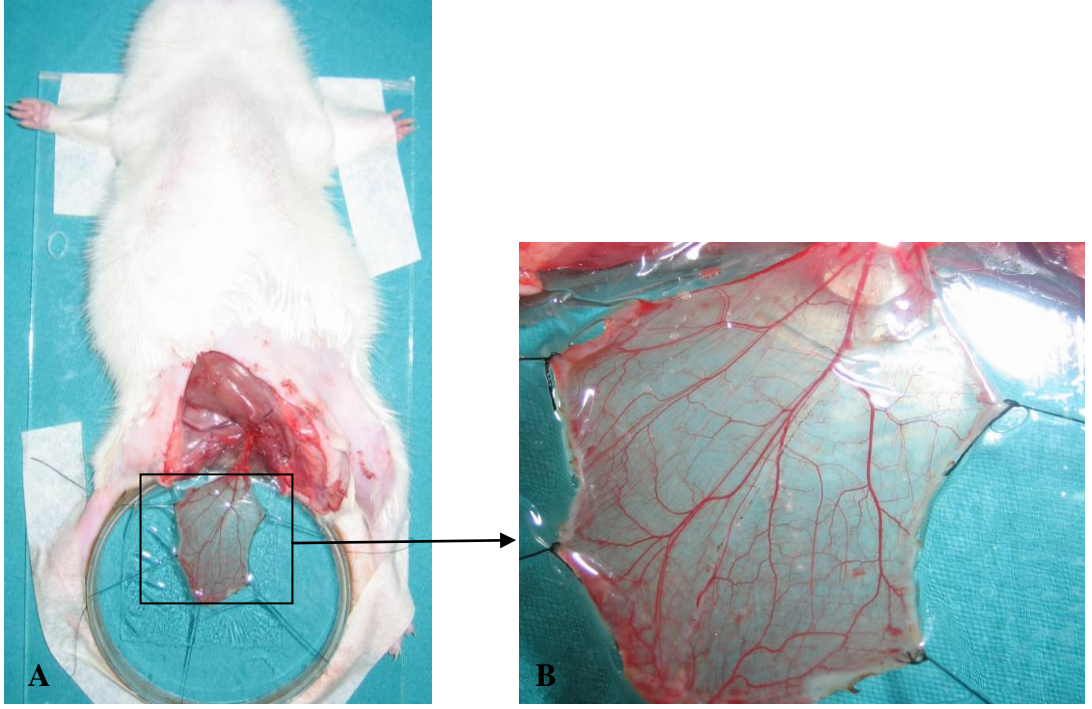


**Resim 3. 4.** Testis anteriorunda damarsız alandan kremasterin açılması



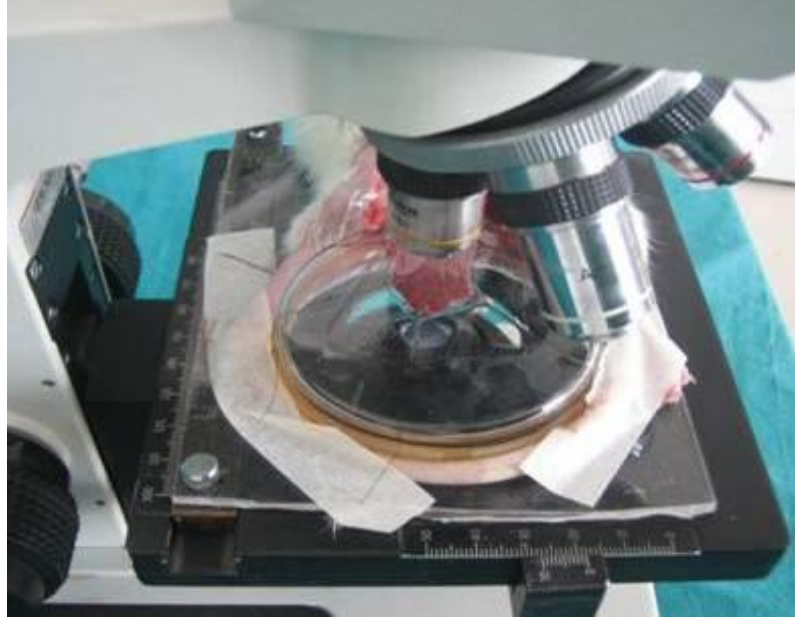
**Resim 3.5.** T, Testis. E, Epididimis. K, Kremaster. SK, Spermatik kord.+, Kremaster kası ile spermatik kordun arasındaki konnektif doku.

Testis ile kremaster arasındaki saydam konnektif doku koter ile ayrıldı (Resim 3.5). Spermatik kordon ve testis abdominal duvara yakın yerden 6/0 ipek bağlandı ve kesildi. Kremaster an az damar olan ventral yüzde tipe kadar insizyon ile yaprak şeklinde açıldı. Böylece kremaster kası, pudik epigastrik pedikülü ile beraber izole edilerek aksiyel dolaşım, yuvarlak şekilli bir ada flebi elde edilmiş oldu. 6/0 ipek suture ile cam çember etrafına sabitlendi (Resim 3.6). Üzeri su geçirmez viniliden klorid membran (Saran Wrap®, USA) ile örtülerek 30 dakika kremaster kas flebi dinlenmesi için beklendi.

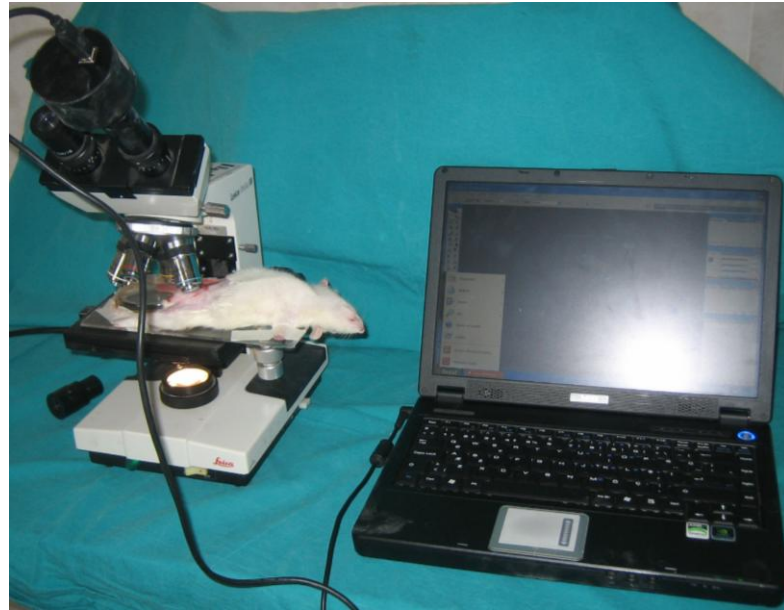


**Resim 3. 6.** A) Pleksiglas platformda hazırlanmış model. B) Aksiyel dolaşimli kremaster kas flebi

Tarafımızca özel olarak dizayn edilmiş olan pleksiglas platforma açılan deliklerden platform mikroskop tablasına vidalanarak sabitlendi (Resim 3.7). Kremaster üzerinde gözlemlenecek alanlar, yatay ve dikey düzlemde arter ven ve dalları, kremaster kas flebinin proksimal (Alan1, A1), orta (A alan2, A2), distal (Alan3,A3) alandaki kapiller yoğunluk ve post kapiller venülde lökositlerin gözlemlenmesi için haritalama yapıldı.



**Resim 3. 7.** Yatay ve Dikey haritalama için mikroskop tablasına vida ile sabitlenmiş pleksiglas platform



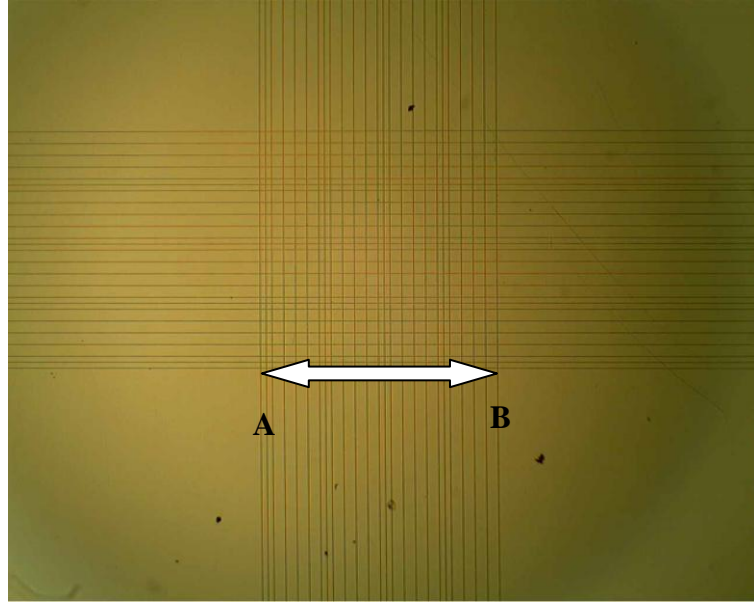
**Resim 3. 8.** İnvital mikroskopi için hazırlanmış ünite, sağ okülere monte edilmiş dijital kamera ile görüntü ve videolar diz üstü bilgisayara aktarılmaktadır.

Mikroskoba (Leica® GalenIII) dijital kamera (Digital camera for microscope® DCM130, Çin) bağlantısı yapıldı. Evrensel seri bağlama (USB portu) ile dizüstü bilgisayara görüntü aktarımı yapıldı (Resim 3. 8).

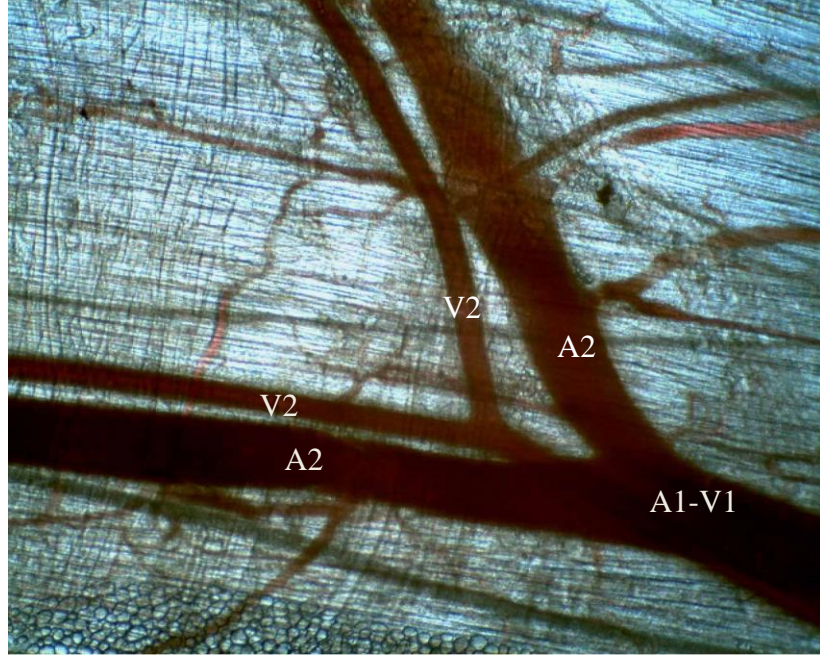


### 3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Çap ölçümlerinde kalibrasyonu sağlayabilmek için toma lamında x4 büyütmeli mikroskop objektifi altında ve 1280x1024 çözünürlükte görüntüleri alındı. Toma lamındaki dört büyük kare 1mm yani 1000 $\mu$ m uzunluğa sahiptir (Resim 3.9). Arter ve ven çap ölçümleri x4 büyütmeli mikroskop objektifi altında, 1280x1024 çözünürlükte yapıldı (Resim 3.10).



**Resim 3. 9.** Toma lamı x4 büyütmeli mikroskop objektifi altında, 1280x1024 çözünürlükte, A-B arası uzunluk 1mm=400piksel=1000 $\mu$ m



**Resim 3. 10.** A1-V1, A2-V2 çap ölçümleri

Image tool 3.0 (Image Tool 3.0® The University of Texas Health Science Center in San Antonio-USA) programında ise aynı büyütme ve aynı çözünürlükteki toma görüntüsünde, A ile B arasındaki 1mm'lik uzaklığa denk gelmekteydi. Bu 1mm'lik uzaklık 400 piksel olarak ölçüldü. Öncelikle piksel cinsinden ölçüm yapılarak bu değerler mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) değerine çevrildi.

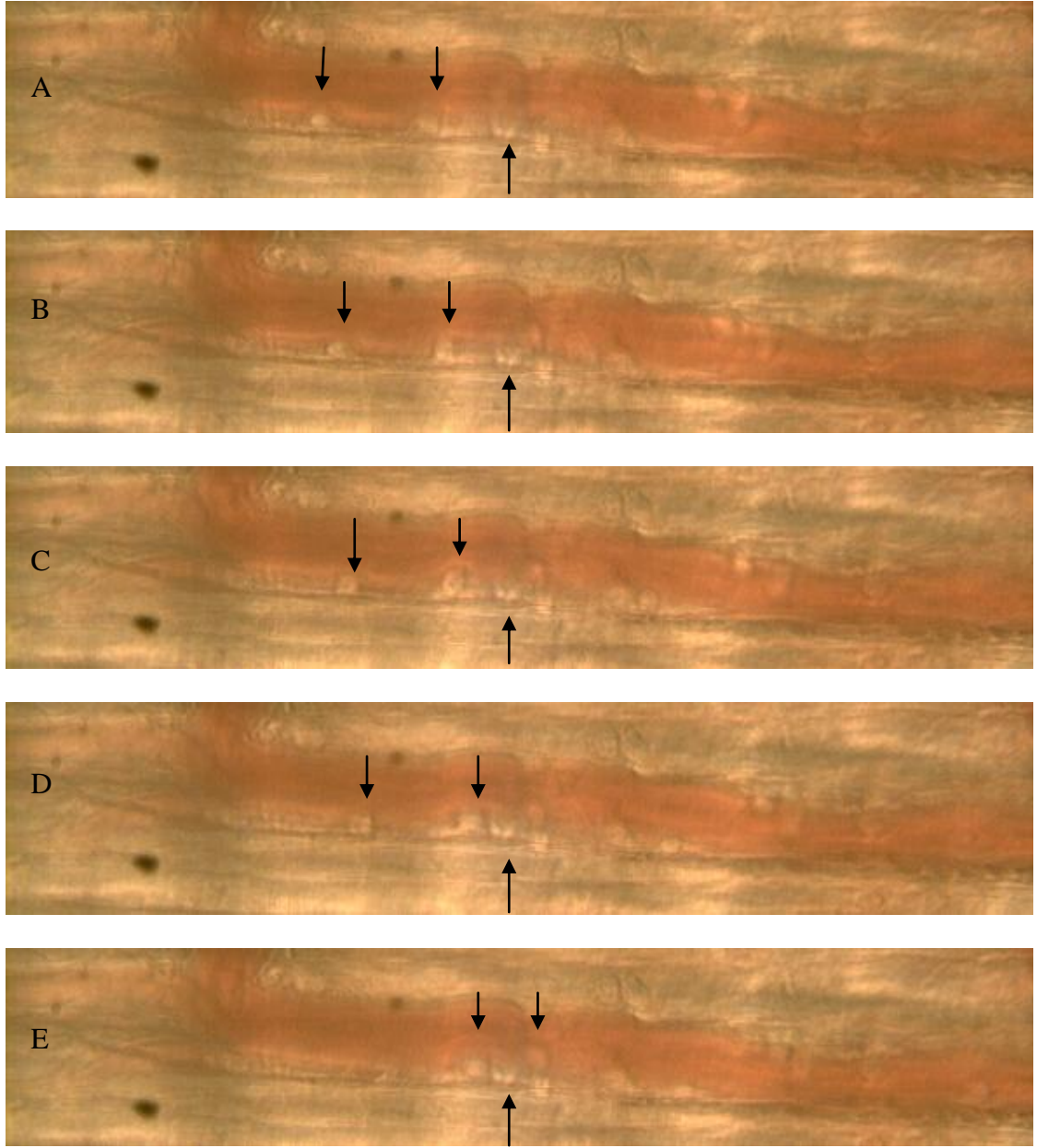
Eksternal spermatik arteriol (A1) ve ven (V1) ve dalları (A2, V2) 0. 1. 2. saatlerde ölçümleri yapıldı.

Fonksiyonel kapiller sayısı (yoğunluk) için kremaster kas felbinin proksimal(Alan 1,A1), orta(Alan 2, A2) ve distal (Alan 3, A3) kısımlarında kapiller yoğunluk x10 büyütme mikroskop objektifi altında sayıldı (Resim 3. 11).



**Resim 3.11.** x10 büyütmeli mikroskop objektifinde görünen hareketli alan, burada kapillerler izlenmiştir ve fonksiyonel kapiller yoğunluk sayılmıştır. Tek yönlü ok, açık olan, içinden hareketli eritrosit saptanan kapillerler.

Yuvarlanan ve yapışan lökositler için flepte bir adet post kapiller venül, x40 büyütmeli mikroskop objektifi altında, iki dakika boyunca gözlemlendi. Yuvarlanan lökositler ve 20 sn boyunca hareketsiz kalan lökositler yapışan lökositler olarak sayıldı (Resim 3. 12).



**Resim 3. 12.** A; B; C; D; E, resimlerinde x40 büyütme mikroskop objektifinde 20 milisaniye aralıklarla yakalanmış resimler görülmektedir. Aşağı ok işareti yuvarlanan lökositleri, yukarı yönlü ok yapışan lökositleri post kapiller venül içerisinde göstermektedir.

### 3.4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatiksel değerlendirme için repeated ANNOVA, tek yönlü varyans analizi uygulandı.



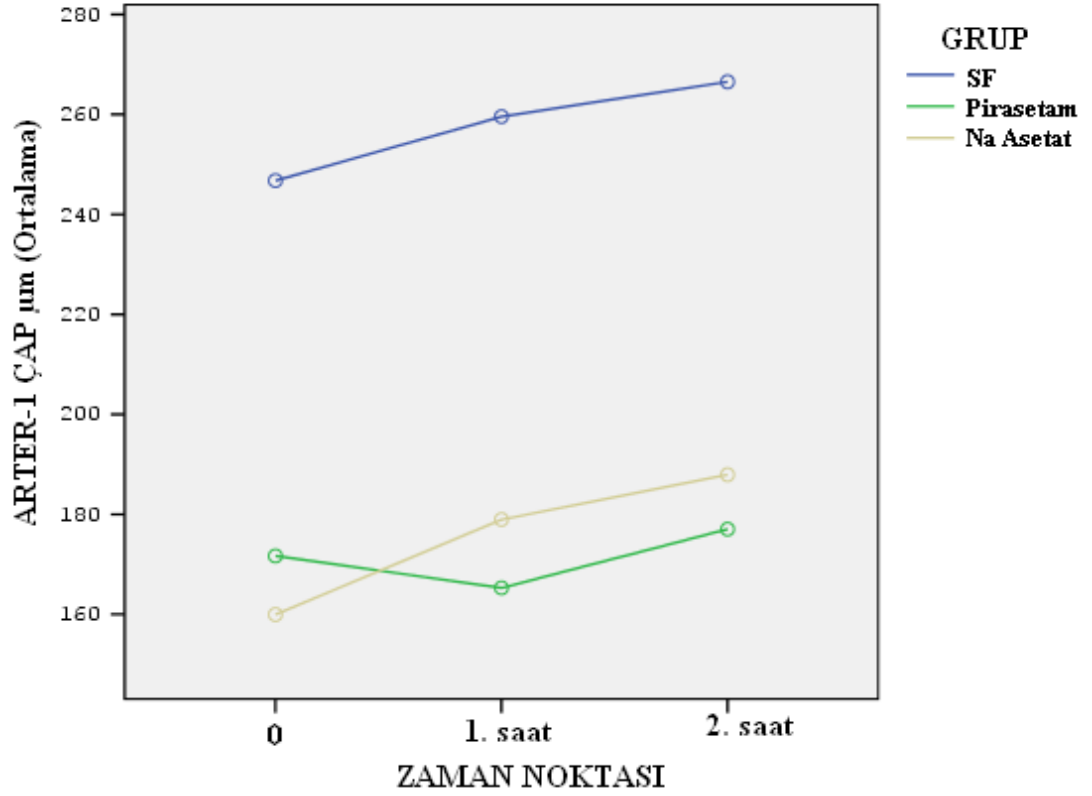
## 4. BULGULAR

### 4.1. ARTER VE VEN ÇAPLARI

Kremaster kası flebi arter-1 çapları değerlendirildiğinde; grup faktörü ( $p=0.003$ ) ve zaman noktası faktörü ( $p<0.001$ ) model üzerine etkisi vardı. Grup\*zaman noktası faktörleri etkileşiminin ( $p=0.936$ ) model üzerine etkisi yoktu (Tablo 4.1, Şekil 4.1). Üç grup arasında arter-1 çaplarında zamanla gerçekleşen değişim açısından fark yoktu.

**Tablo 4.1.** Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan arter-1 çapları.

Grup	Zaman Noktası	Ort	S. Hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SF	0	246.760	13.820	216.649	276.871
	1. saat	259.560	15.935	224.842	294.278
	2. saat	266.520	18.166	226.940	306.100
Pirasetam	0	171.680	13.820	141.569	201.791
	1. saat	165.280	15.935	130.562	199.998
	2. saat	177.040	18.166	137.460	216.620
Na asetat	0	159.960	13.820	129.849	190.071
	1. saat	178.960	15.935	144.242	213.678
	2. saat	187.920	18.166	148.340	227.500

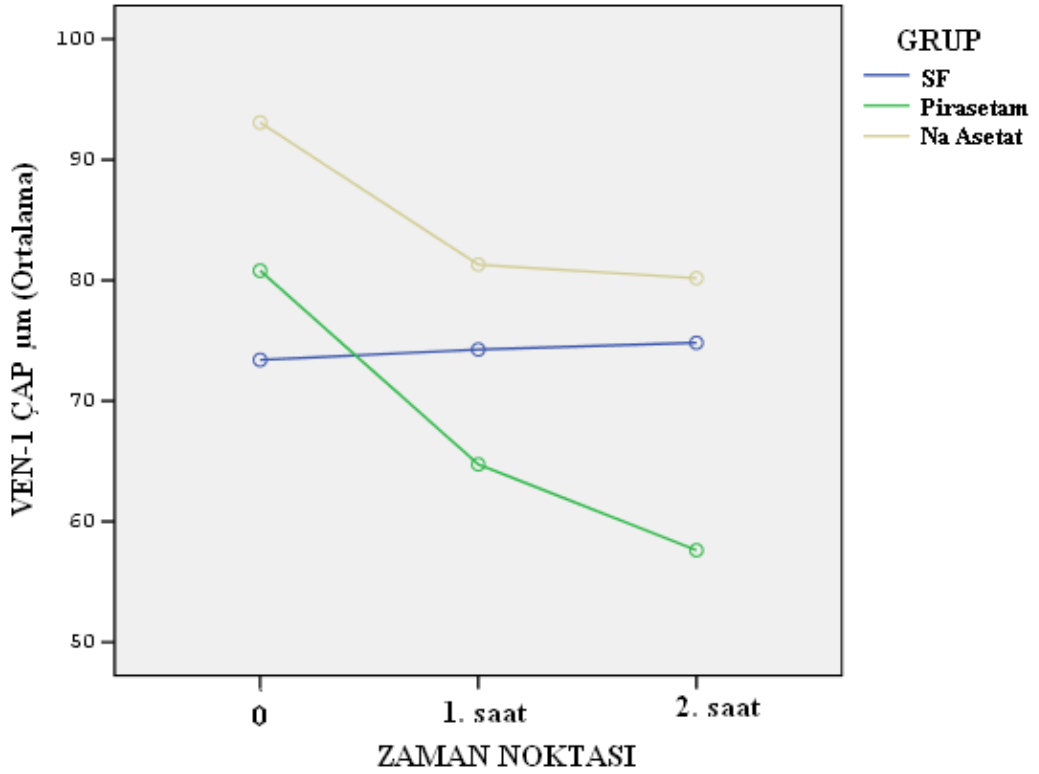


Şekil 4.1. Üç grubun arter-1 çaplarının zamana göre değişimi.

Kremaster kası flebi ven-1 çapları değerlendirildiğinde; grup faktörü ( $p=0.454$ ) ve grup\*zaman noktası faktörleri etkileşiminin ( $p=0.158$ ) model üzerine etkisi olmadığı bulundu. Zaman noktası faktörünün ( $p=0.026$ ) model üzerine etkisi vardı (Tablo 4.2, Şekil 4.2). Üç grup arasında ven-1 çaplarında zamanla gerçekleşen değişim açısından fark yoktu.

**Tablo 4.2.** Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan ven-1 çapları.

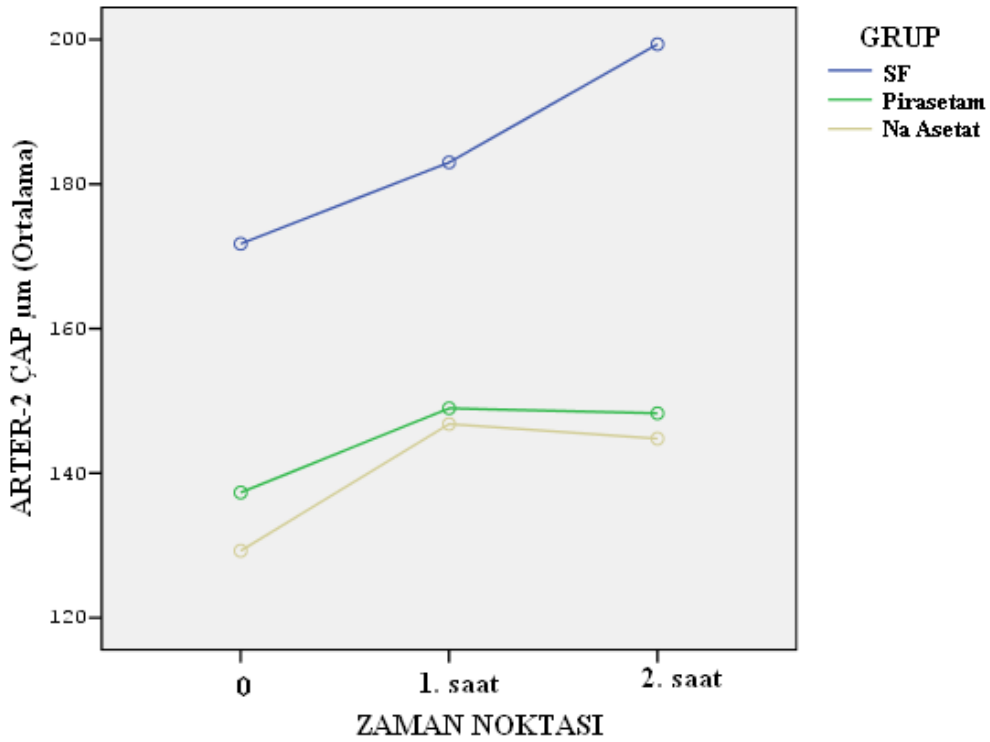
Grup	Zaman Noktası	Ort	S. Hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SF	0	73.400	10.740	50.000	96.800
	1. saat	74.260	9.120	54.389	94.131
	2. saat	74.820	10.405	52.150	97.490
Pirasetam	0	80.800	10.740	57.400	104.200
	1. saat	64.740	9.120	44.869	84.611
	2. saat	57.620	10.405	34.950	80.290
Na asetat	0	93.080	10.740	69.680	116.480
	1. saat	81.300	9.120	61.429	101.171
	2. saat	80.180	10.405	57.510	102.850

**Şekil 4.2.** Üç grubun ven-1 çaplarının zamana göre değişimi.

Kremaster kası flebi arter-2 çapları değerlendirildiğinde; grup faktörü ( $p=0.467$ ), zaman noktası faktörü ( $p=0.051$ ) ve grup\*zaman noktası faktörleri etkileşiminin ( $p=0.582$ ) model üzerine etkisi yoktu (Tablo 4.3, Şekil 4.3). Üç grup arasında arter-2 çaplarında zamanla gerçekleşen değişim açısından fark yoktu.

**Tablo 4.3.** Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan arter-2 çapları.

Grup	Zaman Noktası	Ort	S. Hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SF	0	171.740	25.418	116.359	227.121
	1. saat	183.000	26.130	126.067	239.933
	2. saat	199.360	31.428	130.884	267.836
Pirasetam	0	137.320	25.418	81.939	192.701
	1. saat	148.980	26.130	92.047	205.913
	2. saat	148.280	31.428	79.804	216.756
Na asetat	0	129.260	25.418	73.879	184.641
	1. saat	146.800	26.130	89.867	203.733
	2. saat	144.780	31.428	76.304	213.256

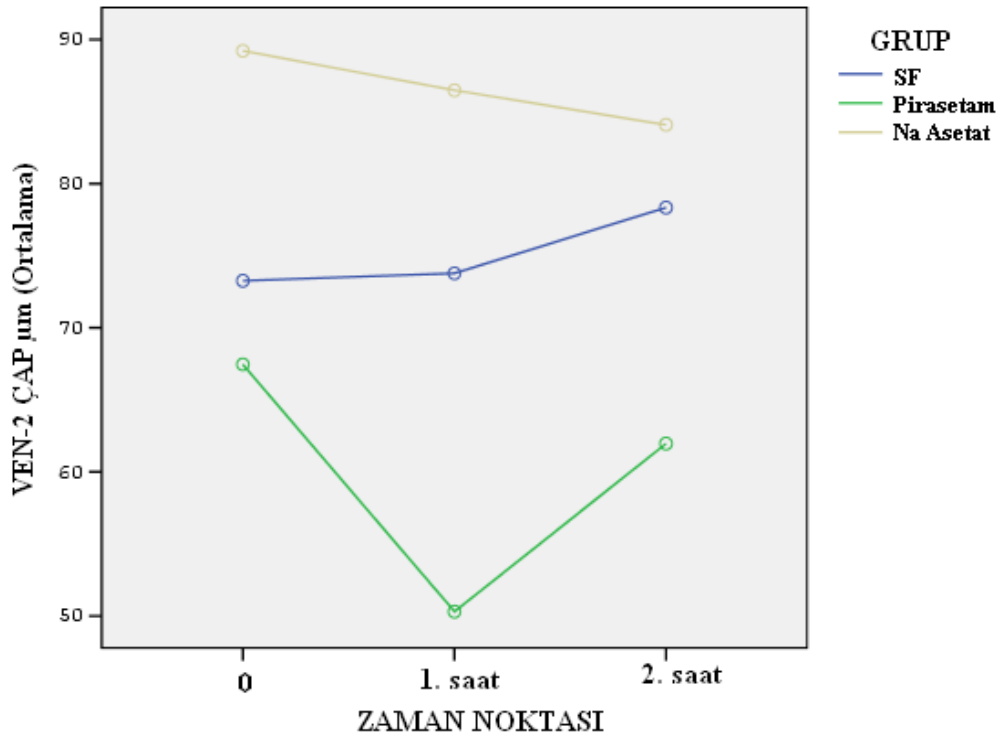


**Şekil 4.3.** Üç grubun arter-2 çaplarının zamana göre değişimi.

Kremaster kası flebi ven-2 çapları değerlendirildiğinde; grup faktörü ( $p=0.215$ ), zaman noktası faktörü ( $p=0.137$ ) ve grup\*zaman noktası faktörleri etkileşiminin ( $p=0.148$ ) model üzerine etkisi yoktu (Tablo 4.4, Şekil 4.4). Üç grup arasında ven-2 çaplarında zamanla gerçekleşen değişim açısından fark yoktu.

**Tablo 4.4.** Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan ven-2 çapları.

Grup	Zaman Noktası	Ort	S. Hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SF	0	73.260	11.682	47.807	98.713
	1. saat	73.780	10.641	50.596	96.964
	2. saat	78.340	9.214	58.265	98.415
Pirasetam	0	67.460	11.682	42.007	92.913
	1. saat	50.300	10.641	27.116	73.484
	2. saat	61.960	9.214	41.885	82.035
Na asetat	0	89.220	11.682	63.767	114.673
	1. saat	86.480	10.641	63.296	109.664
	2. saat	84.080	9.214	64.005	104.155



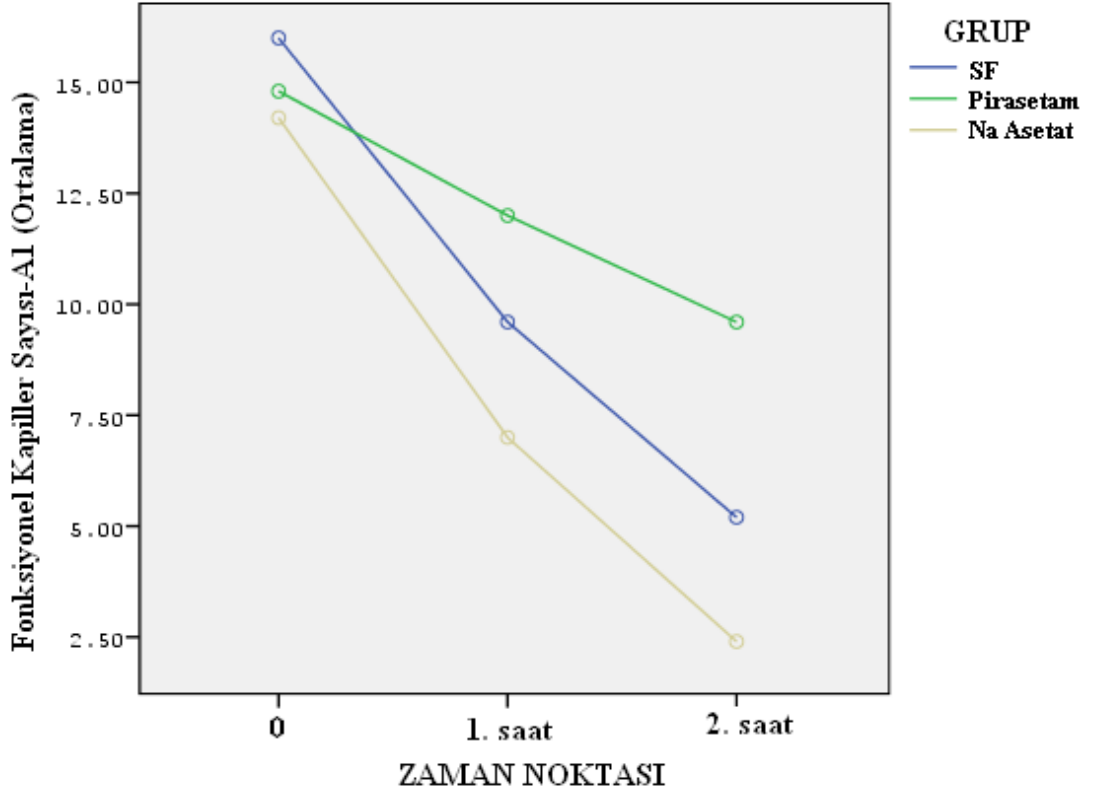
**Şekil 4.4.** Üç grubun ven-2 çaplarının zamana göre değişimi.

## 4.2. FONKSİYONEL KAPİLLER SAYISI

Kremaster kası flebi A1 bölgesindeki fonksiyonel kapiller sayısı değerlendirildiğinde; grup faktörünün model üzerine etkisi yoktu ( $p=0.153$ ). Zaman noktası faktörü ( $p<0.001$ ) ve grup\*zaman noktası faktörleri etkileşiminin ( $p=0.017$ ) model üzerine etkisi vardı (Tablo 4.5, Şekil 4.5). Üç grup arasında 0 noktası ve 1. saatte fonksiyonel kapiller sayısı açısından fark yoktu. Na asetat grubunda 2. saatte saptanan fonksiyonel kapiller sayısı pirasetam ve SF gruplarında aynı zaman noktasında fonksiyonel kapiller sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Pirasetam grubu ile SF grubu arasında 2. saat fonksiyonel kapiller sayısı açısından anlamlı fark yoktu.

**Tablo 4.5.** Üç grubun kremaster kası flebi A1 bölgesinde belli zaman noktalarında saptanan fonksiyonel kapiller sayıları.

Grup	Zaman Noktası	Ort	S. Hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SF	0	16.000	1.364	13.028	18.972
	1. saat	9.600	1.858	5.551	13.649
	2. saat	5.200	1.490	1.954	8.446
Pirasetam	0	14.800	1.364	11.828	17.772
	1. saat	12.000	1.858	7.951	16.049
	2. saat	9.600	1.490	6.354	12.846
Na asetat	0	14.200	1.364	11.228	17.172
	1. saat	7.000	1.858	2.951	11.049
	2. saat	2.400	1.490	-0.846	5.646

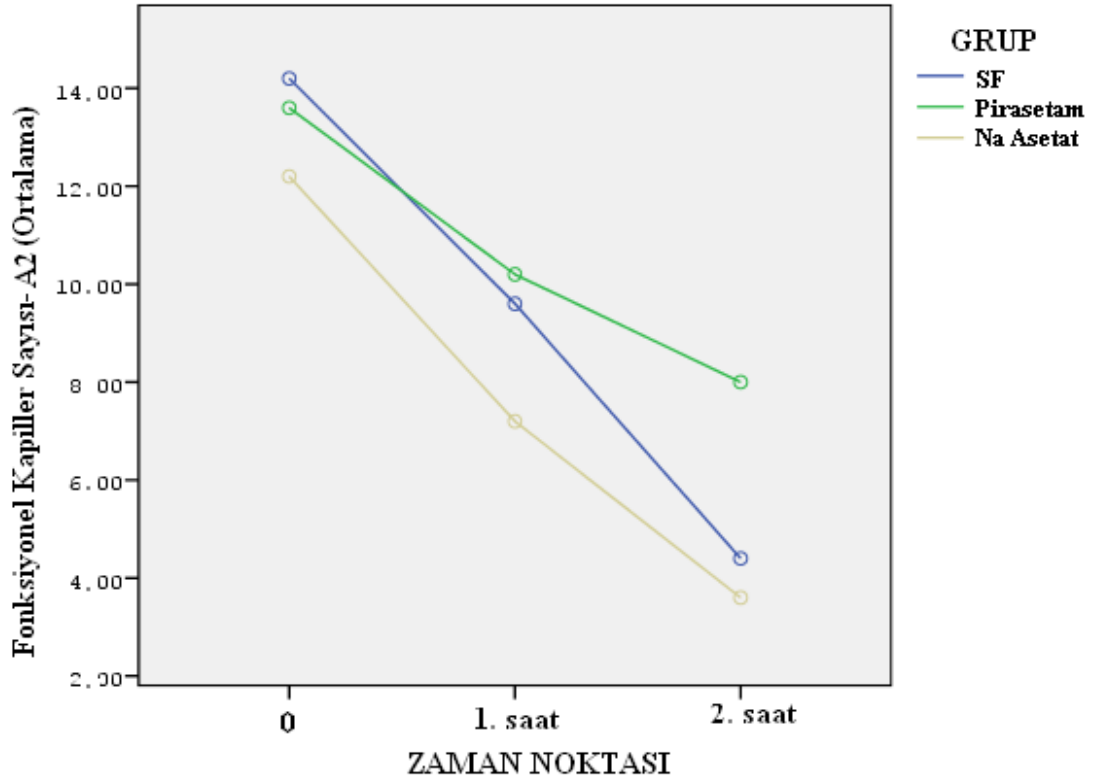


**Şekil 4.5.** Üç grubun kremaster kası flebi A1 bölgesinde saptanan fonksiyonel kapiller sayılarının zamana göre değişimi.

Kremaster kası flebi A2 bölgesindeki fonksiyonel kapiller sayısı değerlendirildiğinde; grup faktörü ( $p=0.277$ ) ve grup\*zaman noktası faktörleri etkileşiminin ( $p=0.322$ ) model üzerine etkisi yoktu. Zaman noktası faktörünün ( $p<0.001$ ) model üzerine etkisi vardı (Tablo 4.6, Şekil 4.6). Üç grupta, fonksiyonel kapiller sayısındaki azalma eğilimi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu.

**Tablo 4.6.** Üç grubun kremaster kası flebi A2 bölgesinde belli zaman noktalarında saptanan fonksiyonel kapiller sayıları.

Grup	Zaman Noktası	Ort	S. Hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SF	0	14.200	1.431	11.083	17.317
	1. saat	9.600	1.774	5.735	13.465
	2. saat	4.400	1.186	1.816	6.984
Pirasetam	0	13.600	1.431	10.483	16.717
	1. saat	10.200	1.774	6.335	14.065
	2. saat	8.000	1.186	5.416	10.584
Na asetat	0	12.200	1.431	9.083	15.317
	1. saat	7.200	1.774	3.335	11.065
	2. saat	3.600	1.186	1.016	6.184



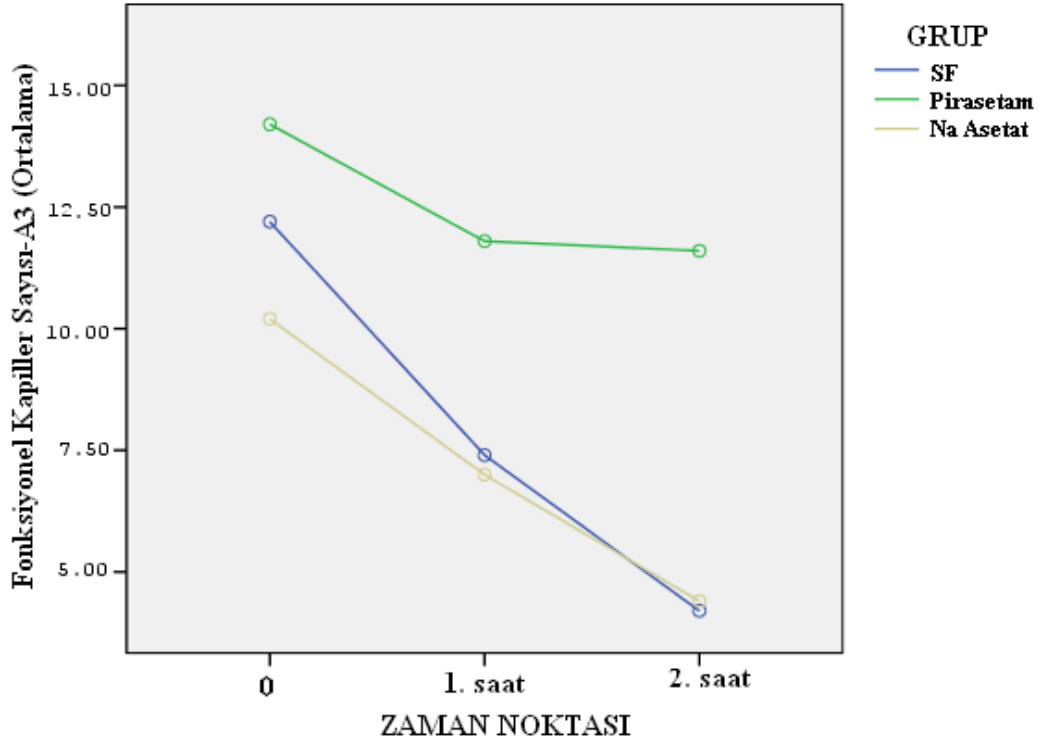
**Şekil 4.6.** Üç grubun kremaster kası flebi A2 bölgesinde saptanan fonksiyonel kapiller sayılarının zamana göre değişimi.



Kremaster kası flebi A3 bölgesindeki fonksiyonel kapiller sayısı değerlendirildiğinde; grup faktörü ( $p=0.004$ ), zaman noktası faktörü ( $p<0.001$ ) ve grup\*zaman noktası faktörleri etkileşiminin ( $p=0.023$ ) model üzerine etkisi vardı (Tablo 4.7, Şekil 4.7). Üç grup arasında 0 noktası ve 1. saatte fonksiyonel kapiller sayısı açısından anlamlı fark yoktu. Na asetat grubunda 2. saatte saptanan fonksiyonel kapiller sayısı pirasetam grubunda aynı zaman noktasında saptanandan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

**Tablo 4.7.** Üç grubun kremaster kası flebi A3 bölgesinde belli zaman noktalarında saptanan fonksiyonel kapiller sayıları.

Grup	Zaman Noktası	Ort	S. Hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SF	0	12.200	.712	10.649	13.751
	1. saat	7.400	1.252	4.673	10.127
	2. saat	4.200	1.246	1.484	6.916
Pirasetam	0	14.200	.712	12.649	15.751
	1. saat	11.800	1.252	9.073	14.527
	2. saat	11.600	1.246	8.884	14.316
Na asetat	0	10.200	.712	8.649	11.751
	1. saat	7.000	1.252	4.273	9.727
	2. saat	4.400	1.246	1.684	7.116



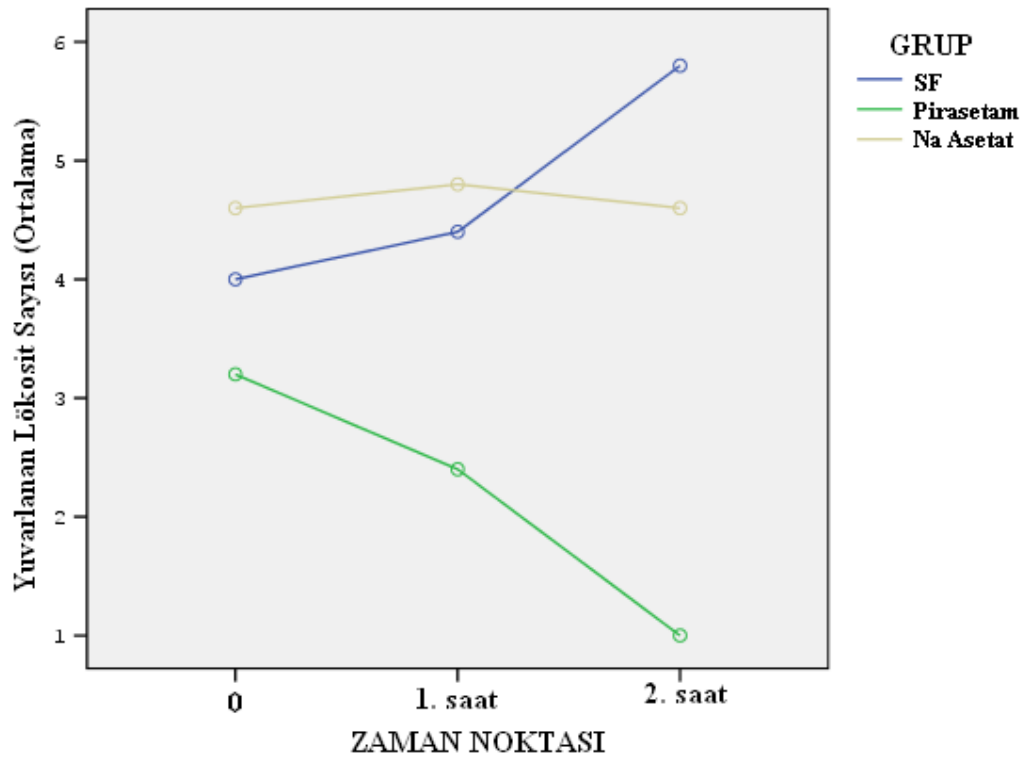
Şekil 4.7. Üç grubun kremaster kası flebi A3 bölgesinde saptanan fonksiyonel kapiller sayılarının zamana göre değişimi.

### 4.3. YUVARLANAN VE YAPIŞAN LÖKOSİTLER

Kremaster kası flebi yuvarlanan lökosit sayısı açısından değerlendirildiğinde; grup faktörü ( $p=0.065$ ) ve zaman noktası faktörü ( $p=0.923$ ) model üzerine etkisi yoktu. Grup\*zaman noktası faktörleri etkileşiminin ( $p=0.001$ ) model üzerine etkisi vardı (Tablo 4.8, Şekil 4.8). Üç grubun 0 noktası ve 1. saatte saptanan yuvarlanan lökosit sayıları anlamlı farklılık göstermiyordu. Pirasetam grubunun 2. saatteki yuvarlanan lökosit sayısı, SF ve Na asetat gruplarının sayılarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

**Tablo 4.8.** Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan yuvarlanan lökosit sayısı.

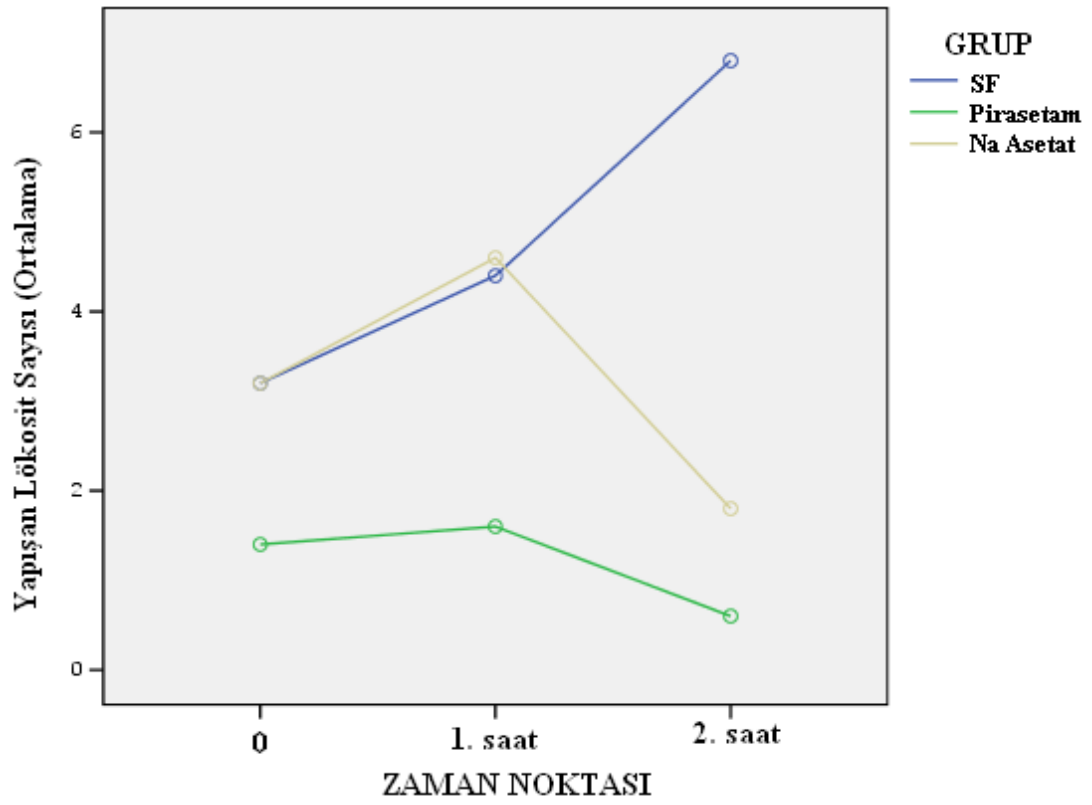
Grup	Zaman Noktası	Ort	S. Hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SF	0	4.000	.876	2.092	5.908
	1. saat	4.400	.766	2.731	6.069
	2. saat	5.800	.606	4.481	7.119
Pirasetam	0	3.200	.876	1.292	5.108
	1. saat	2.400	.766	.731	4.069
	2. saat	1.000	.606	-.319	2.319
Na asetat	0	4.600	.876	2.692	6.508
	1. saat	4.800	.766	3.131	6.469
	2. saat	4.600	.606	3.281	5.919

**Şekil 4.8.** Üç grubun yuvarlanan lökosit sayılarının zamana göre değişimi.

Kremaster kası flebi yapışan lökosit sayısı açısından değerlendirildiğinde; zaman noktası faktörü ( $p=0.222$ ) model üzerine etkisi yoktu. Grup faktörü ( $p=0.037$ ) ve grup\*zaman noktası faktörleri etkileşiminin ( $p=0.007$ ) model üzerine etkisi vardı (Tablo 4.9, Şekil 4.9). Üç grubun 0 noktası ve 1. saatte saptanan yapışan lökosit sayıları anlamlı farklılık göstermiyordu. Pirasetam ve Na asetat grubunun 2. saatteki yapışan lökosit sayısı, SF grubunun yapışan lökosit sayılarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.

**Tablo 4.9.** Üç grubun belli zaman noktalarında saptanan yapışan lökosit sayısı.

Grup	Zaman Noktası	Ort	S. Hata	95% Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
SF	0	3.200	.990	1.043	5.357
	1. saat	4.400	1.077	2.053	6.747
	2. saat	6.800	.938	4.756	8.844
Pirasetam	0	1.400	.990	-.757	3.557
	1. saat	1.600	1.077	-.747	3.947
	2. saat	.600	.938	-1.444	2.644
Na asetat	0	3.200	.990	1.043	5.357
	1. saat	4.600	1.077	2.253	6.947
	2. saat	1.800	.938	-.244	3.844



Şekil 4.9. Üç grubun yapışan lökosit sayılarının zamana göre değişimi.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda arteriyol (A1 ve dalı A2) ve venül (V1 ve dalı V2) çap değişimleri açısından bakıldığında ve 0., 1. ve 2. saatlerde ölçümlerde değişiklikler göz önüne alındığında pırasetam verilen grupta A1, A2, V1, V2 damar çapları üzerine akut olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Çalışmalarda prostasiklinin vasodilatör özelliği ve trombosit agregasyonunu engelleyici etkileri bildirilmiştir. Pırasetamın damar üzerine etkisi prostasiklin sentezini arttırması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [57, 62, 63]. Çalışmamızda pırasetam verilen grupta istatistiksel olarak kremaster kas flebi damarlarında anlamlı vazodilatör veya vazokonstriktör bir etki görülmemiştir.

Çalışmamızda fonksiyonel kapiller yoğunluk açısından bakıldığında alan 1’de pırasetam verilen grupta 2.saat sonunda sodyum asetat verilen gruba göre daha fazla kapiller yoğunluğa sahip olduğu, alan 3’de yine pırasetam verilen grupta 2.saat sonunda sodyum asetat verilen gruba göre kapiller yoğunluğun daha fazla olduğu görülmektedir. Rossillon ve arkadaşlarının yaptığı pırasetamın iskemik flep üzerine etkisi adlı deneysel çalışmada kapiller kan akımının ve iskemik flep sağkalımını arttırdığını, flep cerrahisinde mikrosirkülasyonun korunması ve geliştirilmesi için kullanımı önerilmektedir [61]. Başka bir çalışmada akut iskemik ratlarda pırasetamın renal, kortikal, medullar kan akımının arttırıldığı bildirilmiştir [64]. Çalışmamızda ilk defa pırasetamın kas flebinde akut etkileri direkt intravital olarak incelendiğinde kapiller yoğunluğu koruma ve geliştirmede diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yönde etkileri olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda yuvarlanan ve yapışan lökositler açısından bakıldığında, pırasetam verilen grupta 2.saat sonunda diğer gruplara göre daha az yuvarlanan ve yapışan lökositler olduğu istatistiksel olarak gösterildi. İnflamasyonda yuvarlanan ve yapışan lökositler hücresel hasarın başlamasında rol alır, bir çok farmakolojik ajan

bu aşamada etki göstererek inflamasyonu azaltarak flep sağkalımı arttırılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda immünsüpressörler ve steroidlerin damar endoteline yapışma ve yuvarlanmasının azalttığı bildirmiştir [29]. İmmünsüpresörler ve steroidlerin sistemik kullanımda ise enfeksiyonlara yatkınlık ve cushing sendromu gibi ciddi yan etkilere neden olabilmektedir.

Günümüze kadar bakıldığında pirasetam iskemik deri flebi modellerinde kullanılmıştır. Pirasetam random ve serbest fleplerin başarısını arttırmada, doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda önerilmiştir [53, 61, 64]. Mikrodolaşım parametreler açısından bakıldığında ise kremaster kas flebinde pirasetam ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Pirasetamın kremaster kas flebi üzerine iskemi reperfüzyon çalışması yapılabilir, ancak biz çalışmamızda pirasetamın mikrodolaşım üzerine etkilerini inceledik.

Kremaster kasında haritalama için genellikle damar haritasını bir kağıda çizilerek mükerrer gözlemlerde bu damar ağı takip edilerek gözlemlenecek alan bulunmaktadır. Yazıcı bu konuda rat kremaster kasında grid tabaka ile haritalamayı tarif etmiştir [65]. Çalışmamızda pleksiglas platformu mikroskop tablasına sabitleyerek yatay ve dikey düzlemde koordinatlar kayıt edilerek daha sonra aynı koordinatı hızlı şekilde bularak mükerrer gözlem mümkün olmuştur.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada kremaster kas flebi intravital mikroskopik deney modelinde, pirasetamin, arter veya ven çapı üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca kremaster kas flebinde, fonksiyonel kapiller yoğunluk ve lökosit endotel etkileşiminin istenilen yönde etkilemesi nedeni ile mikrodolaşım düzeyinde etkili olduğu görülmüş ve flep cerrahisinde faydalı olabileceği öngörülmüştür.



## 7. KAYNAKLAR

1. Pang, C.Y., C.R. Forrest, and S.F. Morris, Pharmacological augmentation of skin flap viability: a hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought. *Ann Plast Surg*, 1989. 22(4): p. 293-306.
2. Mindus, P., et al., Piracetam-induced improvement of mental performance. A controlled study on normally aging individuals. *Acta Psychiatr Scand*, 1976. 54(2): p. 150-60.
3. Huber, W., et al., Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997. 78(3): p. 245-50.
4. Gabryel, B., et al., Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. *Neurotoxicology*, 2002. 23(1): p. 19-31.
5. Stockmans, F., et al., Inhibitory effect of piracetam on platelet-rich thrombus formation in an animal model. *Thromb Haemost*, 1998. 79(1): p. 222-7.
6. Gavins, F.N. and B.E. Chatterjee, Intravital microscopy for the study of mouse microcirculation in anti-inflammatory drug research: focus on the mesentery and cremaster preparations. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2004. 49(1): p. 1-14.
7. Gonzalez, A.M., et al., Effects of fresh versus banked blood transfusions on microcirculatory hemodynamics and tissue oxygenation in the rat cremaster model. *Surgery*, 2007. 141(5): p. 630-9.

8. Grabb&Smith's, Plastic Surgery, ed. C.H. Thorne. 2010: Güneş Tıp Kitabevleri. 42-50.
9. Kayser, M.R., Selected Reading in Plastic Surgery. Vol. 9. 1998, Texas: The University of Texas, Baylor University Medical Center.
10. Marinozzi, S., [The Vianeo and Gaspare Tagliacozzi. The development of rhinoplasty in the XVth century]. *Med Secoli*, 1999. 11(3): p. 603-10.
11. Weinzweig, J., Plastik Cerrahinin Sırları, ed. A. Arıncı. 2007, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
12. Daniel RK, K.C., Principles and physiology of skin flap surgery. In: Plastic Surgery, ed. M. JG. 1990, Philadelphia: JB Saunders Co.
13. Grabb&Smith's, Plastic Surgery. 2010: p. 42-50.
14. Dunn, R.M. and J. Mancoll, Flap models in the rat: a review and reappraisal. *Plast Reconstr Surg*, 1992. 90(2): p. 319-28.
15. Daniel, R.K. and C.L. Kerrigan, Skin flaps: an anatomical and hemodynamic approach. *Clin Plast Surg*, 1979. 6(2): p. 181-200.
16. Siegel, D.B., Use of anticoagulants in replantation and elective microsurgery. *Microsurgery*, 1991. 12(4): p. 277-80.
17. Khouri, R.K., Avoiding free flap failure. *Clin Plast Surg*, 1992. 19(4): p. 773-81.
18. Reus, W.F., 3rd, L.B. Colen, and D.J. Straker, Tobacco smoking and complications in elective microsurgery. *Plast Reconstr Surg*, 1992. 89(3): p. 490-4.
19. Shenaq, S.M., M.J. Klebuc, and D. Vargo, Free-tissue transfer with the aid of loupe magnification: experience with 251 procedures. *Plast Reconstr Surg*, 1995. 95(2): p. 261-9.

20. Weinzweig, N. and M. Gonzalez, Free tissue failure is not an all-or-none phenomenon. *Plast Reconstr Surg*, 1995. 96(3): p. 648-60.
21. Fu, K., et al., Comparative study on the use of anticoagulants heparin and recombinant hirudin in a rabbit traumatic anastomosis model. *Thromb Res*, 1995. 78(5): p. 421-8.
22. Basile, A.P., et al., The antithrombotic effects of ticlopidine and aspirin in a microvascular thrombogenic model. *Plast Reconstr Surg*, 1995. 95(7): p. 1258-64.
23. Peter, F.W., et al., Effect of low dose aspirin on thrombus formation at arterial and venous microanastomoses and on the tissue microcirculation. *Plast Reconstr Surg*, 1997. 99(4): p. 1112-21.
24. Carroll, W.R. and R.M. Esclamado, Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head Neck*, 2000. 22(7): p. 700-13.
25. Kim, H.H. and J.K. Liao, Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. 28(3): p. s39-42.
26. Knight, K.R., et al., Prostacyclin and prostanoid modifiers aid ischemic skin flap survival. *J Surg Res*, 1991. 50(2): p. 119-23.
27. Yao, K.A., et al., Effect of ketorolac tromethamine (Toradol) on ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle. *J Reconstr Microsurg*, 1998. 14(3): p. 211-4.
28. Slater, C. and S.D. House, Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on microvascular dynamics. *Microvasc Res*, 1993. 45(2): p. 166-79.
29. Askar, I. and M. Bozkurt, Protective effects of immunosuppressants and steroids against ischemia-reperfusion injury in cremaster muscle flap at microcirculatory level. *Microsurgery*, 2002. 22(8): p. 361-6.

30. Sagi, A., et al., Improved survival of island flaps after prolonged ischemia by perfusion with superoxide dismutase. *Plast Reconstr Surg*, 1986. 77(4): p. 639-44.
31. Renaud, F., et al., Iloprost and salvage of a free flap. *Br J Plast Surg*, 1996. 49(4): p. 245-8.
32. Cordeiro, P.G., et al., The protective effect of L-arginine on ischemia-reperfusion injury in rat skin flaps. *Plast Reconstr Surg*, 1997. 100(5): p. 1227-33.
33. Lee, H.T. and W.C. Lineaweaver, Protection against ischemic-reperfusion injury of skeletal muscle: role of ischemic preconditioning and adenosine pretreatment. *J Reconstr Microsurg*, 1996. 12(6): p. 383-8.
34. Knight, K.R., Review of postoperative pharmacological infusions in ischemic skin flaps. *Microsurgery*, 1994. 15(10): p. 675-84.
35. Forman, D.L., et al., Evaluation of a continuous systemic infusion of iloprost, a stable PGI-2 analog, on the survival of experimental skin flaps. *J Reconstr Microsurg*, 1995. 11(5): p. 339-44.
36. Angel, M.F., et al., The beneficial effect of chlorpromazine on dorsal skin flap survival. *Ann Plast Surg*, 1989. 23(6): p. 492-7.
37. Mowlavi, A., et al., Limited use of cyclosporin A in skeletal muscle ischemia--reperfusion injury. *Ann Plast Surg*, 2001. 46(4): p. 426-30.
38. Murry, C.E., et al., Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res*, 1990. 66(4): p. 913-31.
39. Mounsey, R.A., C.Y. Pang, and C. Forrest, Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992. 107(4): p. 549-52.

40. Kuntscher, M.V., et al., Acute remote ischemic preconditioning on a rat cremasteric muscle flap model. *Microsurgery*, 2002. 22(6): p. 221-6.
41. Akimitsu, T., D.C. Gute, and R.J. Korthuis, Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte adhesion and emigration. *Am J Physiol*, 1996. 271(5 Pt 2): p. H2052-9.
42. Mathes, S.J. and F. Nahai, Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg*, 1981. 67(2): p. 177-87.
43. Anderson, G.L., et al., Vascular isolation of the rat cremaster muscle. *Microvasc Res*, 1988. 36(1): p. 56-63.
44. Majno, G. and G.E. Palade, Studies on inflammation. 1. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J Biophys Biochem Cytol*, 1961. 11: p. 571-605.
45. Grant, R.T., Direct Observation of Skeletal Muscle Blood Vessels (Rat Cremaster). *J Physiol*, 1964. 172: p. 123-37.
46. Baez, S., An open cremaster muscle preparation for the study of blood vessels by in vivo microscopy. *Microvasc Res*, 1973. 5(3): p. 384-94.
47. Bayramiçli, M., Deneysel mikrocerrahi. 2005, İstanbul: Argos ilet. hiz. rekl. ve tic a.ş. 554-561.
48. Meininger, G.A., K.L. Fehr, and M.B. Yates, Anatomic and hemodynamic characteristics of the blood vessels feeding the cremaster skeletal muscle in the rat. *Microvasc Res*, 1987. 33(1): p. 81-97.
49. Alper, M., İntra vital mikroskopide modifiye bir model: İzole kremaster kas ada flebinde değişik perfüzyon solüsyonlarının iskemi reperfüzyon hasarına etkisi, in *Plastik ve Rekonstrüktif Anabilim Dalı*. 1993, Ege Üniversitesi: İzmir.

50. Eski, M., Yanıkta cerium nitratın nötrofil fonksiyonlarına etkisinin rat kremaster flebinde vital olarak incelenmesi, in Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı. 1999, GATA: Ankara.
51. Nişancı, M., Nitrik Oksidin iskemi-reperfüzyon hasarındaki etkisinin rat kremaster serbest doku modelinde intravital olarak gösterilmesi, in Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı. 1997, GATA: Ankara.
52. Mondadori, C., et al., Involvement of a steroidal component in the mechanism of action of piracetam-like nootropics. *Brain Res*, 1990. 506(1): p. 101-8.
53. Tuncer, S., Sistemik pirasetam tedavisinin iskemi reperfüzyon hasarına ve vasküler endotelial büyüme faktörü yanıtına etkisi, in Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı · 2005, Gazi Üniversitesi: Ankara.
54. Hanon, E. and H. Klitgaard, Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure*, 2001. 10(4): p. 287-93.
55. Ricci, S., et al., Piracetam in acute stroke: a systematic review. *J Neurol*, 2000. 247(4): p. 263-6.
56. Güler, E., Poststroke afazili hastalarda pirasetam ve selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin afazi iyileşme sürecine katkısı, in Nöroloji Anabilim Dalı. 2008, İnönü Üniversitesi: Malatya.
57. Winblad, B., Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*, 2005. 11(2): p. 169-82.
58. Bick, R.L., In-vivo platelet inhibition by piracetam. *Lancet*, 1979. 2(8145): p. 752-3.

59. Rameis, H., et al., Pharmacokinetics of piracetam: a study on the bioavailability with special regard to renal and non-renal elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1994. 32(9): p. 458-65.
60. Genton, P. and B. Van Vleymen, Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles. *Epileptic Disord*, 2000. 2(2): p. 99-105.
61. Rossillon, D., et al., The action of piracetam in ischaemic flaps. *Br J Plast Surg*, 1987. 40(5): p. 459-66.
62. Moriau, M., et al., Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. A pharmacodynamic study in normal subjects. *Arzneimittelforschung*, 1993. 43(2): p. 110-8.
63. Schror, K., et al., Prostacyclin-induced coronary vasodilation. Interactions with adenosine, cyclic AMP and energy charge in the rat heart in vitro. *Eur J Pharmacol*, 1980. 64(4): p. 341-8.
64. Gianello, P., et al., Beneficial effect of piracetam on renal blood flow in ischemically injured kidneys in the rat. *Transplant Proc*, 1988. 20(5): p. 914-6.
65. Yazici, I. and M. Siemionow, The grid layer system for mapping of the rat cremaster muscle flap microcirculation. *Plast Reconstr Surg*, 2006. 117(6): p. 2112-3.