

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

**NIKOTİN ETKİSİ ALTINDAKİ RAT RANDOM PATERNLİ
DERİ FLEPLERİ ÜZERİNE CAFFEİC ACİD PHENETHYL
ESTER'İN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ADEM TOPKARA**

**DANIŞMAN
YARD. DOÇ. DR. RAMAZAN HAKAN ÖZCAN**

DENİZLİ - 2011

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

**NİKOTİN ETKİSİ ALTINDAKİ RAT RANDOM PATERNLİ
DERİ FLEPLERİ ÜZERİNE CAFFEİC ACİD PHENETHYL
ESTER'İN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ADEM TOPKARA**

**DANIŞMAN
YARD. DOÇ. DR. RAMAZAN HAKAN ÖZCAN**

DENİZLİ - 2011

Yrd.Doç.Dr. R. Hakan ÖZCAN danışmanlığında Dr. Adem TOPKARA tarafından yapılan "Nikotin Etkisi Altındaki Rat Random Paternli Deri Flepleri Üzerine Caffeic Acid Phenethyl Ester'in Etkileri" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Leci GÖKALAN KARA

ÜYE Yrd.Doç.Dr.R.Hakan ÖZCAN

ÜYE Yrd.Doç.Dr.Dilek BAĞDATLI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

28/06/2011

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve tecrübesinden hep yararlandığım, tanıdığı hoşgörü ile eğitim süremiz boyunca desteğini eksik etmeyen değerli hocam ve bölüm başkanımız sayın **Prof. Dr. İnci GÖKALAN KARA**'ya, bana her konuda yol gösteren ve destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emeği olduğuna inandığım tez danışmanı hocam sayın **Yard. Doç. Dr. Ramazan Hakan ÖZCAN**'a, mesleki tecrübe ve disiplin anlayışımızın gelişmesinde büyük katkıları olan sayın **Yard. Doç. Dr. Dilek BAĞDATLI**'ya,

Tez çalışmamın histopatolojik değerlendirmelerinde yardımlarını esirgemeyen Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan **Doç. Dr. Metin AKBULUT**'a, biyokimyasal değerlendirmede katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndan **Doç. Dr. Hülya AYBEK**'e ve **Dr. Emine KAVALCI**'ya , istatistiksel değerlendirmelerinde yardımcı olan **Doç. Dr. Beyza AKDAĞ**'a, Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda deneysel çalışmamda yardımlarından dolayı Veteriner Hekim **Barbaros ŞAHİN**'e,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım **asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz** ve **diğer klinik çalışanlarına,**

Bugünlere gelmemde sayısız fedakarlıklar gösteren ve bütün eğitim hayatım boyunca beni destekleyen **anneme, rahmetli babama, kardeşlerime** ve her zaman yanımda olan sevgili **eşime,**

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM

Saygılarımla
Dr. ADEM TOPKARA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
SUMMARY	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Deri Fleplerine Genel Bakış.....	3
Flep Fizyolojisi	4
Derinin Makrodolaşımı.....	6
Derinin Mikrodolaşımı.....	8
Deri Kan Akımının Kontrolü.....	9
Flep Kaldırıldığında Oluşan Değişiklikler.....	10
Fleplerde Geciktirme.....	11
Flep Yetmezliği ve İskemi-Reperfüzyon Hasarı.....	12
Flep Yaşamını Etkileyen Farmakolojik Faktörler.....	16
Rat Random Patern Fleplere Genel Bakış.....	17
Dorsal Deri Flebinin Genel Özellikleri.....	17
Nikotin.....	18
Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE).....	20
Serbest Radikaller ve Doku Hasarı.....	22
Serbest Radikallerin Etkileri.....	24

Lipit Peroksidasyonu ve Malondialdehit.....	24
Cilt Fleplerinde Doku Hasarı.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM	27
Çalışmada Kullanılan Alet ve Malzemeler.....	27
Cerrahi Yöntem.....	28
Deney Protokolü ve Gruplar.....	30
Değerlendirmeler.....	30
1. Yüzey Alan Değerlendirmesi.....	31
2. Histopatolojik Değerlendirme.....	31
3. Biyokimyasal Değerlendirme.....	32
4. İstatistiksel Değerlendirme.....	32
BULGULAR	34
1. Yüzey Alan Değerlendirme Sonuçları.....	34
2. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları.....	36
3. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları.....	39
TARTIŞMA	42
SONUÇ	58
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP :	Adenozin difosfat
AMP:	Adenozin monofosfat
ATP :	Adenozin trifosfat
A-V :	Arteriovenöz
c-AMP:	Siklik adenozin monofosfat
CAPE :	Caffeic acid phenethyl ester
CAT :	Katalaz
CCl ₃ :	Triklorometil
COX:	Siklooksijenaz
GS- :	Glutasyon radikali
GSH-Px:	Glutasyon peroksidaz
HBO :	Hiperbarik oksijen
IL :	İnterlökin
İM :	İntramusküler
İP :	İntraperitoneal
MCP-1:	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MDA :	Malondialdehit
mg / kg :	Miligram / kilogram
nAChR:	Nikotinik tip asetilkolin reseptörleri
NF-kB :	Nükleer transkripsiyon faktörü kappa B
nmol /ml :	Nanomol / mililitre
nmol /gr :	Nanomol / gram
NO :	Nitrik oksid
O ₂ ⁻ :	Sürekoksit radikali

OH-:	Hidroksil radikali
pCO ₂ :	Parsiyel karbondioksit basıncı
PG :	Prostoglandin
PMNL:	Polimorfonükleer lökosit
SC :	Subkutan
SF :	Serum fizyolojik
SOD :	Süperoksid dismutaz
TBARS :	Tiobarbitürik asit reaktif maddesi
TENS:	<i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
TGF-b1 :	<i>Transforming growth factor b1</i>
TNF- α :	Tümör nekroz faktör alfa
TRAM :	Transvers rektus abdominus muskulokutan
VEGF :	Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü
XA :	Ksantin oksidaz

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1	Random paternli flep ve aksiyel paternli flep.....	5
Şekil 2	Derinin makrodolaşımı ve pleksus sistemi	6
Şekil 3	<i>Choke</i> damarlar	7
Şekil 4	Derinin venöz drenajı.....	7
Şekil 5	Derinin Mikrodolaşımı	8
Şekil 6	Flep geciktirme (delay) işlemi.....	13
Şekil 7	Reperfüzyon hasarının mekanizması ve süperoksit radikali oluşumu.....	15
Şekil 8	Nötral nikotinin moleküler yapısı.....	19
Şekil 9	CAPE'in kimyasal yapısı.....	21
Şekil 10	Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu.....	25
Şekil 11	Khouri'nin Mc Farlane dorsal kaudal tabanlı flep modeli flebi	28
Şekil 12	Çalışma ve kontrol gruplarının nekroz oranlarının karşılaştırılması.....	34
Resim 1	Flebin planlanması ve çizimi.....	28
Resim 2	Flebin kaldırılması.....	29
Resim 3	Flebin yerine iade edilmesi (A) ve sütüre edilmesi (B).....	29
Resim 4	Photoshop CS4 programı ile flep yüzey alan ölçümü.....	32
Resim 5	Postoperatif 7. günde, kontrol ve deney gruplarından çekilen örnek fotoğraflar.....	36
Resim 6	Kontrol ve deney gruplarına ait fleplerin iskemik geçiş zonlarından alınan doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi.....	38

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler.....	9
Tablo 2 Deney planı özeti.....	30
Tablo 3 Histopatolojik skorlama	32
Tablo 4 Gruplarda flep nekroz oranları	35
Tablo 5 Gruplarda flep nekroz oranı ortalamaları ve standart sapmaları	35
Tablo 6 Kontrol ve deney gruplarının histopatolojik inceleme skorları	37
Tablo 7 Grupların histopatolojik inceleme skorları ortalamaları ve standart sapmaları.....	39
Tablo 8 Kontrol ve deney gruplarında, serum ve dokuda MDA düzeyleri	40
Tablo 9 Kontrol ve deney gruplarında, serum ve dokuda MDA düzeyleri ortalamaları ve standart sapmaları.....	41

ÖZET

Nikotin etkisi altındaki rat random paternli deri flepleri üzerine caffeic acid phenethyl ester'in etkileri

Dr. ADEM TOPKARA

Flep cerrahisi, plastik ve rekonstrüktif cerrahide en sık yapılan ameliyattır. Sigaranın flep yaşamı üzerine olumsuz etkileri, hem deneysel hem de klinik birçok araştırmada gösterilmiştir. Bu olumsuz etkiyi azaltmak için çok sayıda farmakolojik ajan denenmiştir. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), balırsı propolisinin aktif komponentidir. Antioksidan, antienflamatuar, immünmodülatör ve lipit peroksidasyonunu önleyici etkileri vardır. Çalışmanın amacı, nikotin etkisi altındaki random paternli deri flebi nekroz artışına CAPE'in etkilerini araştırmaktır.

Çalışmada 40 adet rat 8'erli gruplara ayrıldı. 1. grup kontrol grubu olarak deney boyunca sadece serum fizyolojik aldı. Diğer dört gruba, dört hafta boyunca 2 mg/kg dozunda subkutan olarak nikotin verildi. Dördüncü haftanın sonunda ratların sırt bölgesinde 3x9 cm'lik kaudal bazlı random patern flepler kaldırıldı ve yerine suture edildi. Postoperatif dönemde yedi gün boyunca gruplara, 2. gruptan başlamak üzere sırasıyla serum fizyolojik – nikotin – CAPE ve nikotin+CAPE verildi. CAPE 10 mikromol/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulandı. Yedinci günün sonunda tüm gruplarda flep nekroz alanı ölçümü yapıldı ve tüm flep alanına oranlandı. Ratlardan, serum ve dokuda lipit peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehit (MDA) ölçümü için örnekler alındı. Ayrıca doku örneklerinde histopatolojik inceleme yapıldı.

Yüzey alan ölçümü sonuçlarına göre, hem preoperatif hem de postoperatif nikotin alan grupta nekroz oranı en fazla idi. CAPE verilen tedavi gruplarında ise nekroz oranı düşük ve kontrol grubuna yakındı. Serum ve doku MDA düzeyleri de nekroz oranlarına paralel olarak nikotin gruplarında yüksek olarak bulundu. Histopatolojik incelemede, CAPE ve kontrol gruplarında polimorfonükleer lökosit (PMNL) ve lenfosit infiltrasyonu ile ödemde azalma görülürken, damar proliferasyonu, fibroblast ve kollojen yoğunluğu nikotin gruplarında daha fazla idi.

Sonuç olarak çalışmamızda, CAPE'in antioksidan ve antienflamatuar etkisiyle, rat random paternli deri flepleri üzerinde, nikotinin neden olduğu olumsuz etkileri azalttığı gösterildi.

Anahtar kelimeler : Deri flebi, flep yaşamı, nikotin, caffeic acid phenethyl ester, rat.

SUMMARY

The effects of caffeic acid phenethyl ester on rat random pattern skin flaps under the influence of nicotine

Dr. ADEM TOPKARA

Flap surgery is the most frequent operation in the plastic and reconstructive surgery. The negative effects of cigarette on flap survival have been demonstrated in various experimental and clinical research. A number of pharmacologic agents were tested to reduce this negative effect. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), is the active component of honeybee propolis. It has antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulator and lipid peroxidation-preventive effects. The aim of the study is the research of the effects of CAPE on the increase of necrosis in random pattern skin flap under the influence of nicotine.

In the study, 40 rats were divided into groups of 8. First of the 5 groups, as the control group, received only serum physiologic (SF) throughout the experiment. For four weeks, nicotine was given as 2 mg/kg dose subcutaneous to the other four groups. At the end of the 4. week, the 3x9 cm caudal based random pattern flaps at the dorsum of the rats were removed and resutured. During the postoperative period, for seven days, starting from the 2. group, SF, nicotine, CAPE and nicotine+CAPE were given to the groups, respectively. CAPE was injected at 10 mikromol/kg dose as intraperitoneal. At the end of the seven day, in all groups, flap necrosis area was measured and estimated to the whole flap area. Samples were taken from the rats for the measurement of malondialdehyde (MDA) the indicator of lipid peroxidation in serum and tissue. In addition, histopathologic examination was carried out on the tissue samples.

According to the surface area measurement results, the rate of necrosis was found out to be the highest in the groups which received nicotine both preoperation and postoperation. In the experimental groups receiving CAPE, the rate of necrosis was low and close to the control group. Parallel to the necrosis rates, serum and tissue MDA levels were found out to be high in nicotine groups. In histopathologic examination, it was found out that control and CAPE groups a decrease was seen in polymorphonuclear leukocytes (PMNL) and lymphocyte infiltration and oedema; and vessel proliferation, fibroblast and collagen density were more in nicotine groups.

In conclusion, in our study, CAPE with its antioxidant and anti-inflammatory effect, was demonstrated to decrease the negative effects resulting from the nicotine, on the rat random pattern skin flaps.

Key words: Skin flap, flap survival, nicotine, caffeic acid phenethyl ester, rat.

GİRİŞ

Sigara, dünya çapında insan sağlığını olumsuz etkileyen yaygın sorunlardan birisidir. Başta akciğer olmak üzere ağız, soluk borusu, pankreas, mide ve mesane kanserine neden olabilen sigaranın, kalp-damar sistemi, hematopoietik sistem, sinir sistemi gibi değişik sistemler üzerine olumsuz etkileri tanımlanmıştır (28,42).

Nikotin, sigaranın deri flepleri ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinden sorumlu önemli toksik bileşiklerinden birisidir. Nikotin bu olumsuz etkilerini çeşitli mekanizmalarla gerçekleştirir. Nikotinin, deri vasküler yapıları üzerindeki zararlı etkileri, serbest oksijen radikalleri oluşturarak direk endotelial hasar yapma, sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınmasını arttırarak ve adrenal bezlerden katekolamin salınmasını uyarak vazokonstriksiyona neden olma gibi mekanizmalarla ile açıklanmıştır (38).

Random paternli deri flepleri, Plastik ve Rekonstrüktif cerrahide çok sık olarak kullanılmaktadır. Flep yaşamını arttırmaya yönelik çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen, flepte oluşabilecek parsiyel ya da tam nekroz önemli bir sorundur. Cerrahi başarısızlıktan öte, hastanın geçireceği ameliyat sayısı, hastanede kalış süresi, ekonomik kayıp ve psikolojik harabiyet, konunun önemini daha da arttırmaktadır.

Flep cerrahisinde komplikasyonlardan kaçınmak için doğru flep seçim ve planlaması ile doğru cerrahi teknik şarttır. Ancak yeterli değildir. Hastaya bağlı sistemik faktörler de flep yaşamını etkilemektedir. Sigara ve dolaylı olarak nikotin, bu faktörlerden birisidir. Nikotinin flep üzerindeki etkisi doza ve zamana bağlıdır (38). Yapılan deneysel çalışmalarda, cerrahiden iki-dört hafta önce sigara içiminin bırakılması halinde bu etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (39). Bazı plastik cerrahlar sigara içen hastalarda estetik cerrahi yapmayı önermemekte, bazıları ise en az dört hafta sigaradan uzak kalmak şartıyla ameliyat planlamaktadır (117). Ancak bu süre travma ve malignensi hastaları için uzun bir süredir.

Sigaranın deri üzerindeki bu zararlı etkilerini geri döndürebilmek için çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiştir. Periferik vazodilatasyona neden olan kalsiyum kanal blokörleri (121), reolojik bir ajan olan pentoksifilin (122), fenoksibenzamin, nitrogliserin (123) ve α_1 reseptör blokörü terazosin (124) gibi ajanlar, nikotinin

neden olduğu flep nekrozunu azaltabileceği düşünülerek çalışılan farmakolojik ajanlardan bazılarıdır.

Yapılan bu çalışmalarda ya nikotinin oluşturduğu hiperadrenerjik durum geri döndürülmeye çalışılmış ya da vazodilatörler veya reolojik ajanlarla, konstrikte olmuş vasküler sistemde dolaşım sağlanmaya çalışılmıştır. Literatür incelemesinde, nikotin etkisi altındaki flep yaşamı üzerine, güçlü antioksidan ve antienflamatuar bir madde olan CAPE'in etkisi ile ilgili bir araştırma olmaması nedeniyle, nikotinin oksidatif stres üzerine etkileri ve serbest radikal oluşumunu arttırıcı etkileri göz önüne alınarak çalışmamız planlanmıştır.

CAPE, balarısı propolisinin aktif komponentidir. Antibakteriyel, antiviral, immünomodülatör, antienflamatuar, antikanserojenik ve antioksidan özelliklere sahiptir (53). CAPE'in antioksidan etkisi, serbest oksijen radikallerini (SOR) azaltmasına bağlıdır. Bunu, nötrofillerde ksantin oksidaz enzimini inhibe edip SOR oluşumunu önleyerek ve doza bağlı SOR toplayıcı özelliği ile gerçekleştirir (52-54). CAPE antienflamatuar etkisini, lipooksijenaz ve siklooksijenaz yoldaki enzimlerin inhibisyonuyla gösterir. Böylece hücre membranlarından araşidonik asidin serbestleşmesini inhibe ederek prostoglandin sentezini azaltır.

Çalışmamızı planlarken, nikotinin neden olduğu oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerine bağlı doku hasarını, CAPE'in, güçlü antioksidan ve antienflamatuar etkisi ile azaltabileceğini düşündük. Ayrıca bu düşüncemizi biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirmeler ile desteklemeyi planladık.

GENEL BİLGİLER

Deri Fleplerine Genel Bakış

Tanım olarak flep, vücuttaki doku defektlerinin onarımı için vücudun belirli bölgelerinden hazırlanan, vasküler desteği korunan ya da yeniden oluşturularak aktarılan doku parçasıdır. Hazırlandığı bölgeye verici (donör) alan, taşındığı bölgeye (defekt) ise alıcı alan adı verilir. Flebin verici alana bağlı kalan proksimalindeki deri kısmına tabanı ya da pedikülü denilmektedir.

Deri flebinin yaşayabilirliği pedikülden sağlanan dolaşıma bağlıdır. Deri flepleri beslenme şekillerine göre, yani anatomik kan desteğine göre aksiyel patern deri flebi ve random patern deri flebi olarak iki ana gruba ayrılırlar. Aksiyel deri fleplerinde, direkt kutanöz arter ve ven flep dolaşımını sağlar. Random patern deri flebi hem rekonstrüktif hem de estetik operasyonlarda en çok kullanılan deri flebi tipidir. Beslenmeleri, kutanöz, dermal-subdermal pleksuslarla sağlanan bu fleplerin yaşam şansı damarların perfüzyon basıncına bağlıdır ve besleyici yatağın doldurulamayan kısmında flep nekrozu kaçınılmazdır (1).

Flep beslenme paternlerinin anlaşılabilmesi için dokuların nasıl kanlandıklarının bilinmesi gerekmektedir. Dokuların kanlanması segmental, perforatör ve kutanöz arterlerden sağlanılır. Segmental arterler, direkt olarak aortadan köken alırlar ve gövde ile ekstremiteleri kanlandıran büyük ana damarlardır. Perforatör damarlar ise segmental ile kutanöz damarlar arasındaki bağlantıyı sağlarlar. Kutanöz arterler kendi aralarında muskulokutan ve septokutan damarlar olarak ikiye ayrılırlar.

1.Muskulokutan arterlerle beslenen flepler: Muskulokutan arterler kası besledikten sonra üzerinde yeralan dermal pleksusa doğru ilerleyen ana damarlardır. Random deri flebi, pedikülünden giren muskulokutan damarlarla beslenir. Kas-deri flebi ise kas dokusunu besleyen musküler arterlere ek olarak çok sayıda uç muskulokütan arterden de kanlanan oldukça güvenilir fleplerdir (2).

2.Septokutan arterlerle beslenen flepler: Segmental veya musküler damarlardan kaynaklanıp kaslar arasındaki fasiyal septalardan geçerek üstteki fasya ve deriyi beslerler. Fasyokutan flep, septokutan bir damar üzerinden güvenle hazırlanabilir.

Deriye paralel olarak seyreden septokutan arterler çok sayıda yan dallar vererek geniş boyutlu arteryel fleplerin hazırlanmasına olanak verirler (2).

Flep Fizyolojisi

Flepler plastik ve rekonstrüktif cerrahinin temelidir. Flebi greftten ayıran temel özellik kan akımını sağlayan damarlara sahip olmasıdır. Fleplerin bu kan akımına sahip olma özelliği onlara muazzam derecede esneklik ve potansiyel kazandırmakta bu da flepler ile kompleks defektlerin fonksiyon ve şekil olarak sonsuz sayıda şekilde kullanılmalarını sağlamaktadır.

Flepler her dokuda olduğu gibi makro ve mikrodolaşıma sahiptirler. Bu dolaşım yolları intrensek ve ekstrensek faktörlerle etkilenebilir. Makrodolaşımın anatomisi fleplerin planlanmasında ve tanımında kullanılabilir. Ana arteriyel ve venöz akım flebin temelini oluşturur. Bu da besin ve O₂ sağlayıp CO₂'i uzaklaştıran mikrodolaşım sayesinde olur. Bu mikrodolaşım seviyesinde de madde değişimi ve kan akımı kontrolü gerçekleştirilir (3).

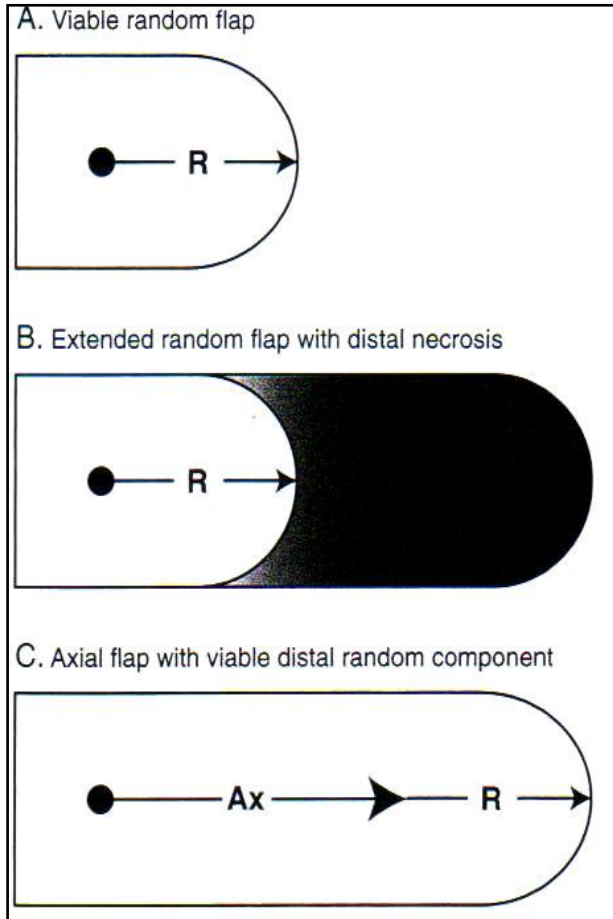
Deri ve derin dokulardaki kaynak arterin anatomik perfüzyon alanı anjiozom kavramı olarak tanımlanmıştır. Taylor (4), fleplere kan desteğinin üç boyutlu damar ağı sayesinde olduğunu göstermiştir. Bu durum sadece deride değil tüm doku tabakalarında böyle olmaktadır. Arterler vücudun bağ doku çatısına yakın olarak seyretmektedir. Deriye primer destek, değişik bölgelerde farklılık gösteren direkt kutanöz arterlerden sağlanmaktadır. Bu primer akım birçok küçük indirekt damarla desteklenmektedir. Dikkatli anatomik çalışmalarda insanda yaklaşık 374 tane perforatör olduğu gösterilmiştir. Bu da deride daha tanımlanmamış perforatörler olabileceğine işaret etmektedir. Bu şekilde tanımlanan anjiozomlar bileşik transferleri mümkün dokulardır (4).

Derinin önemli görevlerinden birtanesi de ısı düzenlenmesidir. Bunu kan akımını ayarlayarak yapmaktadır. Bu akımın kontrolü ise arterioler seviyede olmaktadır. Sempatik sistem prekapiller sfinkterleri, arterioller ve arteriovenöz anastomozları kasarak akımı kontrol eder. Flep kan akımını kontrol eden diğer başka faktörlerde mevcuttur. Bunlar sistemik kan basıncı ve hücrel faktörlerdir (3).

Derideki ortalama kan akımı 100 gr dokuya 20 ml kandır. Bu oran kas dokusunda daha fazladır. Bu kas ve derinin metabolik ihtiyaçlarına göre değişir. Flep

canlılığının bu ihtiyaç ve kan akımı oranlarına bağlılığından dolayı, flep canlılığını korumak açısından yapılan müdahaleler, flep planlaması ve flep oluşturulmasında bu durum doku özelliklerine göre dikkate alınmalıdır (3).

Deri fleplerinin dolaşımı, besleyici damarlara yakınlığına bağlı olduğundan aksiyel beslenme özelliğine sahip olan fleplerin canlılığı diğerlerine oranla daha iyidir. Random flepler ise dominant bir artere sahip olmayıp ancak bunun yerine subdermal ya da subfasyal pleksuslardan beslenen fleplerdir. Sonuç olarak bu flepler aksiyel fleplere oranla daha az güvenilir flepler olup; bu fleplerin uzunlukları pedikül genişliğine bağlı olarak sınırlanmıştır. Flepleri sınıflamada tek en önemli faktör fleplerin random veya aksiyel oluşudur (Şekil 1) (3).



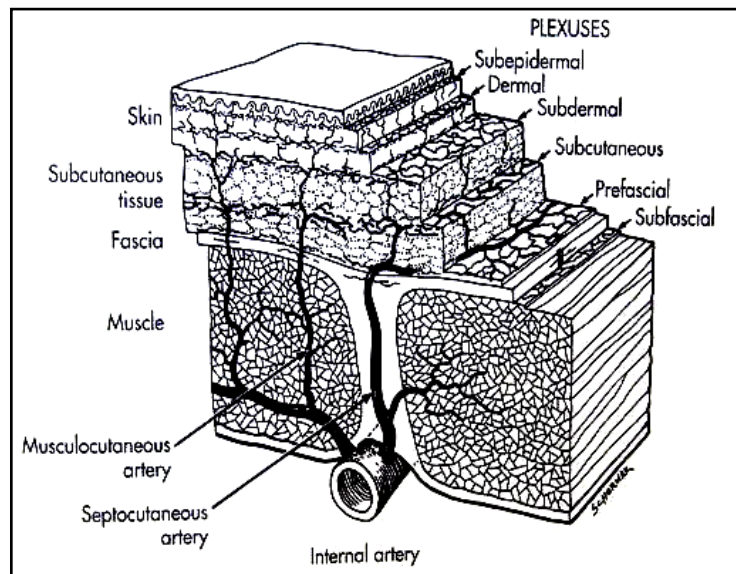
Şekil 1. Random paternli flep ve aksiyel paternli flep. Damarsal kaynağından tamamen random tabanlı beslenen flebin (R) olası perfüzyon alanı A, Random tabanlı beslenen flebin olası perfüzyon alanı ötesinde hazırlanması nedeni ile oluşan distal nekroz B, Bir flebin aksiyel tabanlı planlanması (Ax) ile distal kısmının random tabanlı perfüzyonu ile flebin boyunda uzama sağlanır (3)

Derinin Makrodolaşımı

Flep cerrahisinde, başarının temel kurallarından birisi deri kan dolaşımını bilmek ve flep planlamasını bu bilgiye göre yapmaktır (5).

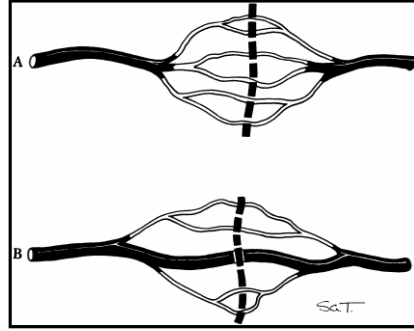
Deri kanlanmasının ana kaynağı aortadan çıkan segmental damarlardır. Segmental damarlar, derin dokulardan yüzeysel dokulara doğru ilerlerken her biri vücudun belirli bölgesini besleyen dallar verirler. Bu dallar kaslar arasındaki fibröz septaları izleyerek, bazıları direkt olarak deriye, çoğu ise kas içine giden dallara ayrılırlar. Direkt olarak deriye giden dallara septokutan damarlar, kaslar içinden geçerek deriye ulaşan damarlara ise muskulokutan damarlar adı verilir (Şekil 2) (6).

Septokutan damarların bir kısmı deri altında yüzeysel olarak seyredir. Direkt olarak deriyi besleyen bu damarlar direkt kutanöz damarlar olarak da adlandırılmaktadır. Yüzeysel inferior epigastrik arter ve yüzeysel sirkumfleks iliak arter bu damarlara örnek olarak verilebilir. Bazı bölgelerde ise septokutan damarlar derinde seyredir ve yüzeye doğru küçük perforan dallar verirler. Bu tip damarlara örnek radyal arterdir. Muskulokutan damarlar, kaslar içerisindeki bağ dokularını takip ederek yüzeyleşir ve üzerlerindeki deriyi beslerler. Deriye verdikleri perforan dalların çapları vücudun çeşitli bölgelerinde farklılıklar taşır. Örneğin rektus abdominis kasını besleyen derin inferior epigastrik arterin, göbek çevresinde perforan dalları nispeten kalın ve belirgindir. Buna karşın, grasilis kasının üzerindeki deriye verdiği damarlar daha küçük çapta ve çoğu zaman belirsizdir (4,7).



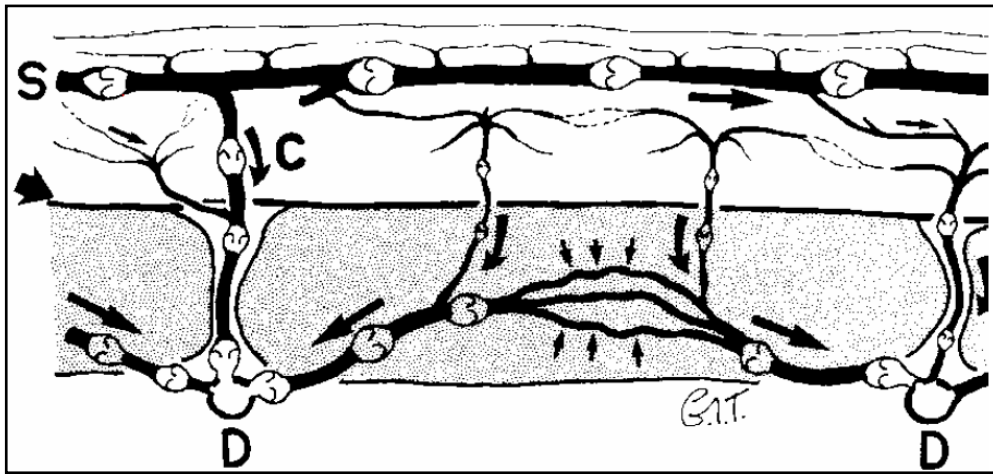
Şekil 2: Derinin makrodolaşımı ve plexus sistemi (6)

Her biri vücudun belirli bir bölgesindeki deri ve derin dokuları besleyen ana arterler Ian Taylor tarafından kaynak arterler olarak adlandırılmıştır. Kaynak arterler tarafından beslenen her bir bölge bir anjiozom olarak tanımlanmıştır (4,7). Bu anjiozomları besleyen arterler muskükutan veya septokutan orijinli olabilir. Komşu anjiozomlar değişik seviyelerde oluşan anastomozlarla birbiri ile bağlantılıdır. Ian Taylor bu bağlantıları sağlayan damarları “choke” damarları olarak adlandırmıştır (Sekil 3) (4).



Sekil 3: Choke damarlar (4).

Venöz dolaşım da arteriyel dolaşıma benzer şekilde organize olmuştur ve bir ana ven tarafından drene edilen vücut bölgesine venozom denmektedir. Kan dolaşımının bu şekilde organize olmuş olması tek bir arter ve ven pedikülü üzerinde deri, kas ve kemik gibi çeşitli dokuları barındıran kompozit fleplerin hazırlanmasına olanak vermektedir (Şekil 4) (4,8).



Şekil 4: Derinin venöz drenajı. D: Derin venöz sistem, S: Yüzeysel venöz sistem, C: Vena communicantes (4)

Derinin arteriyel dolaşımı, fasya, derialtı yağ dokusu ve deri olmak üzere üç anatomik seviyede ve altı adet vasküler pleksustan oluşur (Bkz. Şekil 2) (7, 9).

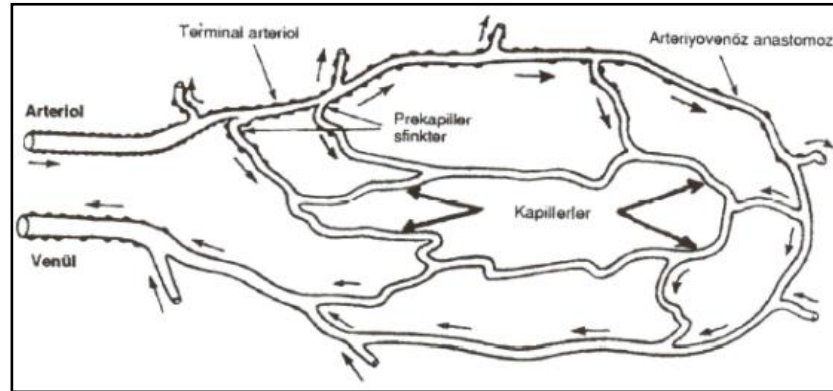
Fasyal pleksus: Özellikle ekstremitelerde olmak üzere kas fasyası önemli vasküler pleksusa sahiptir. Fasya altında (subfasyal) veya üstünde (prefasyal) yer alan vasküler pleksuslar bitişikteki muskülokutan arterlerden beslenir. Subfasyal pleksus, en derinde olan, nisbeten küçük bir pleksustur. Fasyanın altında seyredir. Prefasyal pleksus, büyük bir pleksustur ve özellikle ekstremitelerde baskındır. Daha çok fasyokutanöz damarlardan kan alır.

Subkütanöz pleksus, süperfisiyel fasya seviyesinde uzanır. Ağırlıklı olarak muskulokütanöz damarlardan kanlanır ve gövdede baskın olan pleksustur.

Subdermal pleksus, pleksusların temelini oluşturur ve deriyi besleyen ana pleksustur. Deriye insizyon yapıldığında gözlenen kanama asıl bu pleksustandır. Subkutan yağ dokusu ile retiküler dermis arasında yerleşen çok geniş arteriyovenöz (A-V) dolaşım ağına sahip bu pleksus her iki yönde verdiği radial dallarla hem dermal hem de subkütanöz pleksus ile sıkı bir ilişki içindedir. Ayrıca dermal pleksusa verdiği dallar arasında bulunan anastomozlar kanlanmayı olağanüstü arttırmaktadır (5,10).

Derinin Mikrodolaşımı

Deri dolaşımını sağlayan mikrosirkülasyon ünitesi arteriol, prekapiller sfinkter, kapillerler, postkapiller sfinkter, venül ve bu yapının önünde (proksimalinde) yer alan arteriyo-venöz şanttan oluşur (Şekil 5).



Şekil 5: Derinin Mikrodolaşımı (11)

A-V şantlar kanın kapiller yatağa uğramadan geçmesini ve böylece deriye gelen kan akımının artmasını sağlarlar. Sempatik inervasyondan zengindirler. *Poiseuille* kanununa göre damarlardan geçen kan miktarı, damar çapının dördüncü kuvveti ile orantılıdır. Bu nedenle, damar çaplarını değiştiren vasküler düz kaslar mikrosirkulasyonda önemli rol oynarlar (11).

Deri Kan Akımının Kontrolü

Deriye gelen kan miktarını düzenleyen iki ana fizyolojik regülasyon sistemi vardır. Bu regülasyon sistemleri derinin mikrosirkülasyonunu değiştirerek deriye gelen kan akımını ayarlarlar. Dolayısıyla deri fleplerinin yaşamları ile direkt ilişkilidirler. Bunlar sistemik ve lokal kontrol sistemleridir. Sistemik kontrol, nöral ve hormonal regülasyonla sağlanır. Lokal kontrol ise metabolik ve fiziksel faktörlerin devreye girmesi ile oluşur (11).

Tablo 1’de deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler topluca gösterilmiştir (10).

Tablo 1. Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler (10).

NÖROLOJİK	
Vazokonstriktörler	Alfa adrenerjik, seratonerjik
Vazodilatörler	Beta adrenerjik, kolinerjik
HÜMORAL	
Vazokonstriktörler	Nörepinefrin, epinefrin, serotonin, prostaglandin F ₂ , tromboksan A ₂ , endotelinler
Vazodilatörler	Nitrik oksit, bradikinin, histamin, prostasiklin, adozin difosfat, prostaglandin, trombin
METABOLİK	
Vazokonstriktörler	---
Vazodilatörler	Hipoksi, asidoz, hiperkarbi
FİZİKSEL	
Vazokonstriktörler	Viskozite, hipotermi, myojenik refleks
Vazodilatörler	Hipertermi, sempatektomi

β adrenerjik ve kolinerjik stimulus, nitrik oksit, bradikinin, histamin, prostaglandin E1, adenozin difosfat (ADP), prostaglandin I2, trombin, hipoksi, asidoz, hiperkarbi, hipertermi ve sempatektomi vazodilatator etkilidir. α adrenerjik ve serotinerjik stimulus, adrenalin, nöradrenalin, serotonin, prostaglandin F2, Tromboksan A2, endotelinler, viskozite, hipotermi ve miyojenik refleks vazokonstriktör etkilidir. Asetilkolinin vazodilatör etkisi için nitrik oksit (NO) üreten intakt endotel şarttır. Serotonin, trombin, ADP ve histamin NO salgısını stimüle ederek vazodilatasyona sebep olurlar. Endotelinler endotel tarafından sentezlenen bir grup polipeptittir ve NO'den bağımsız direkt vazokonstriktör etki gösterirler (5,10,12).

Miyojenik kontrol, arterioler düz kasın kontraksiyonu ile artmış intraluminal basınca etki eden önemli bir regülatuar mekanizmadır. Özellikle 100 mikronun altındaki arteriollerde belirgindir ve artmış basınca karşı normal akımı korur (5,10).

Sempatik sinir sistemi damarlarda direkt innervasyon yapar ve indirekt çalıştığında bazal vasküler tonusun en önemli koruyucusudur. Bu tonus normal şantlardan veya A-V anastomozlardan akımı sağlar (5,10). Bunların yanında direkt ve indirekt travmalarda endotel hücre kaybolur veya disfonksiyon oluşur. Sonuç olarak tromboz ve iskemi meydana gelir. İskemi reperfüzyon döngüsünde reperfüzyon reaktif oksijen metabolitlerini oluşturur ve NO üretimini azaltır. Sonuçta nötrofil adezyonu ve vazokonstrüksiyon artar. Reperfüzyon sırasında ilk adım olarak nötrofile bağlı doku yaralanması birçok hücre yüzey molekülleri sayesinde nötrofillerin endotel yüzeyine yapışması ile sağlanır (5).

Flep Kaldırıldığında Oluşan Değişiklikler

Flep kaldırıldığında vasküler bir dengesizlik oluşur. Sempatik innervasyon ortadan kalkar ve iskemi gelişir. Artık bu deri dokusu ısı düzenleyici bir organ olarak değil; hümoral, metabolik ve fiziksel düzeneklerin yardımıyla kendine özgü hemodinamik bir denge kurarak yaşamaya çalışan bir doku olarak vardır. Yaşamaya için en geç 8-12 saat içinde yeterli bir dolaşım ile beslenmesi, iskeminin yol açtığı hasarların azaltılması gerekmektedir. Oluşan değişiklikler üç grupta toplanabilir (2).

1. Anatomik Değişiklikler: Transvers yerleşimli damarlar arasında varolan anastomozlarda dilatasyonlar olur. Cerrahi travmanın yol açtığı enflamatuar yanıt

sonucu flep pedikülündeki damar sayısı artar. Bu durum, iki-üç hafta devam eder. Dört-beş gün sonra çevre dokulardan ilerlemeye başlayan yeni damarlar inoskölasyon yoluyla, flep arteriol ve venülleri ile bağlantı kurarlar. Katekolaminler flep kaldırıldıktan sonra ortadan kaybolmaya başlarlar ve 30 saat sonunda tümüyle yok olurlar. Tekrar ortaya çıkmaları reinnervasyon göstergesidir ve dört-sekiz haftayı bulur (2).

2.Hemodinamik Değişiklikler: İlk günde flep pedikülündeki kan akımı %100 iken, bu akım flep distalinde %18'e düşer. İlk haftada %65, ikinci haftada %75-90'a çıkar. Bir ay içerisinde de normale döner. Distaldeki flep kaybının birinci nedeni arteriyel yetersizliktir. Geciktirme uygulanmış fleplerde, distaldeki şant akımlarında herhangi bir değişiklik görülmemiştir (2).

3.Metabolik Değişiklikler: Flep distaline doğru ilerledikçe lokal oksijen, glukoz ve ATP düzeyleri hızla azalır. Glukoz tüketimi ilk üç günde en yüksek seviyede olup yedinci günde normale döner. Laktat yapımı artar. Siklik AMP akut dönemde azalır, 12 saat sonra canlı kısımlarda belirgin olarak artar. Tüm bunlar metabolik aktivite artışını gösteren işaretlerdir. İskemik kısımlarda ise anaerobik metabolizma artar ve ortaya toksik süperoksid radikaller çıkar. Fibrinolitik aktivite ilk 24 saatte belirgin olarak azalır. Trombosit agregasyonunda ve arasıdonik asit metabolizmalarında bozukluklar ortaya çıkar (2).

Fleplerde Geciktirme

Geciktirme (delay) bir flebin yaşayan bölümünün uzunluğunu artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Aksiyel, muskölökutan, fasyökutan flepler ile serbest mikrovasküler doku transferlerindeki son gelişmeler nedeniyle son yıllarda geciktirme işlemi daha az kullanım görmektedir.

Flep cerrahisinde uzun zamandır kullanılan evreli flep aktarım işlemi ile daha geniş doku taşınabilmektedir. Transfer öncesi kısmen kanlanmasının kesilmesi ile fleplerde iskemi toleransı ve damarlanma artışı gösterilmiştir. Bu konudaki araştırmalar zaman zaman birbiriyle de çakışabilmektedir. İlk çalışmalar damar çapında, flep aksı boyunca damarların yeniden yönlenmesinde, damar sayısında ve kan akımlarında artmalar gösterilmiştir. Ayrıca farklı çalışmalarda, geciktirme işlemi

ile flebin hipoksik koşullarda yaşamaya alıştırıldığı da belirtilmiştir. Bu damarlanma artması görüşü ile çelişebilmektedir (13) .

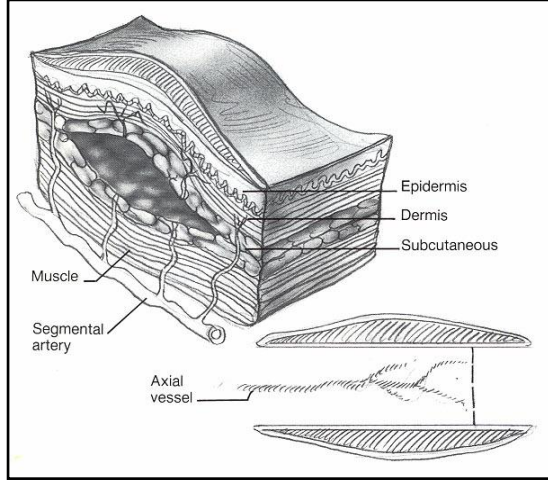
İskemi, geciktirme işleminin önemli bir bileşenidir. Artmış parsiyel karbondioksit basıncı (pCO_2) düzeyleri flep revaskularizasyonu ile yaşayabilirliği artırmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar ile flebin distal bölümünün daha hipoksik olmasına karşın revaskularizasyonun uyarılmasının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Fleple alıcı yatak arasındaki revaskularizasyon ameliyattan -dört gün sonra, bu en hipoksik distal uçtan başlamaktadır. Diğer bir mekanizma ise A-V şantlardır. Bu şantlar sempatik sistem kontrolü altındadır ve farmakolojik ajanlar tarafından uyarılabilmektedir. Başlangıçta flep kaldırımı sonrası oluşan vazokonstriksiyon hiperadrenerjik cevaba bağlı olarak yaklaşık 18-36 saat sürer. Bu durum birkaç günde geri dönerek flep nekrozu ile de sonuçlanabilir. Flebin ikinci aşamada kaldırılması ile bu hiperadrenerjik faz gözlenmez, vazokonstriksiyon oluşmaz. Geciktirme işlemi ile oluşturulan sempatektomi, A-V şantların açılmasını ve flep kanlanmasının artmasını sağlar. Böylelikle, pediküllü bir flep iki aşamada kaldırıldığı takdirde tek aşamada yapılmış olan flepteki boy/en oranından daha fazla oranda kaldırılabilir. (10,12-14)

Fleplerdeki geciktirme işlemi sonrası oluşan mikroanjiografik değişiklikler insanlarda, domuzlarda, tavşanlarda, köpeklerde gösterilmiştir. Geciktirme işleminin zamanlamasına ait bilgiler farklılık gösterebilmektedir. Beşinci günden, -dört haftaya kadar olan zaman biriminde uygulanabileceği bildirilmiştir (15,16). Callegari ve Taylor (13) ise çalışmalarında standart bir geciktirmenin beşinci günde yapılmasının uygun olacağını savunmuşlardır. Fisher ve ark. (12) deneysel çalışmalarında bu işlemi takiben bir hafta sonrasında kanlanmanın artışının en st seviyeye ulaştığı göstermiştir. Geciktirme işlemi cerrahi olarak; flebin tabanıyla ya da pedikllerinden biriyle bağlantılarının kesilmesi ile sağlanabilmektedir (şekil 6).

Flep Yetmezliği ve İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Flep yetmezliğinde birçok faktör rol oynar. Flebin kan akımı ve iskemiye dayanıklılığını yansıtan flebin kompozisyonu önemli bir faktördür. Deri flepleri, kas fleplerine oranla daha az kan akımına sahiptir, daha az metabolik aktiviteleri vardır ve iskemiye daha dayanıklıdırlar. Bir çalışmada akut kaldırılmış flebin distal

canlılığı açısından A-V şantın büyük öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Distal A-V şantlar kapiller dolaşıma kan sağlamaktadırlar. Distal flep nekrozu küçük arteriollerin vazokonstrüksiyonuna ve perfüzyon basıncının pediküle oranla çok fazla düşmesine bağlı olarak yetersiz beslenme sonucunda olmaktadır (3).



Şekil 6: Flep geciktirme (delay) işlemi; flebin dolaşım desteğinden tabanından (üstte) veya bir pedikülünden (altta) ayrılarak kısmen mahrum bırakılması.

Flep kaldırıldıktan sonra sempatektomiye, katekolamin salınımı ve yaralanmaya yerel cevaba bağlı olarak kan akımı azalır. Distal kısımda ise iskemiye bağlı vazodilatasyon olsa bile proksimal kısımdan daha az perfüzyon basıncı olur. Bu nedenle distal flep yetmezliğinin sebebi yetersiz arteriyel akım olmasıdır (4).

Kas fleplerinde reperfüzyon boyunca erken hiperemik dönem ciddi bir akım sağlamaktadır. Deri fleplerinde ise kayda değer bir azalma olmaktadır. Bu farklar flep canlılığını sağlamak için kullanılan terapötik ajanların dokuya ulaştırılmaları açısından önemlidir (3).

Kerrigan ve ark.(3) yaygın flep iskemisine yol açan üç durum tanımlamışlardır:

- 1- Pedikülünün sağlayabileceği kan akımından daha fazla büyüklükte flep
- 2- Arteriyel tromboz
- 3- Venöz tromboz

Random ve aksiyel fleplerde tromboz, mikrosirkülatuvar dönemdeki düşük akıma sekonder oluşabilmektedir. Bu düşük akımın sebepleri ise şu şekilde sayılabilir (3):

- 1- Uygunsuz flep planlanması
- 2- İskemi-reperfüzyon hasarı
- 3- Mikrodolaşımı etkileyen sistemik faktörler (hipotansiyon, sepsis, sigara

kullanımı, vazokonstrüksiyon)

4- Fleplerin fiziksel baskıya uğraması (uygunsuz pansuman, hematoma vs.)

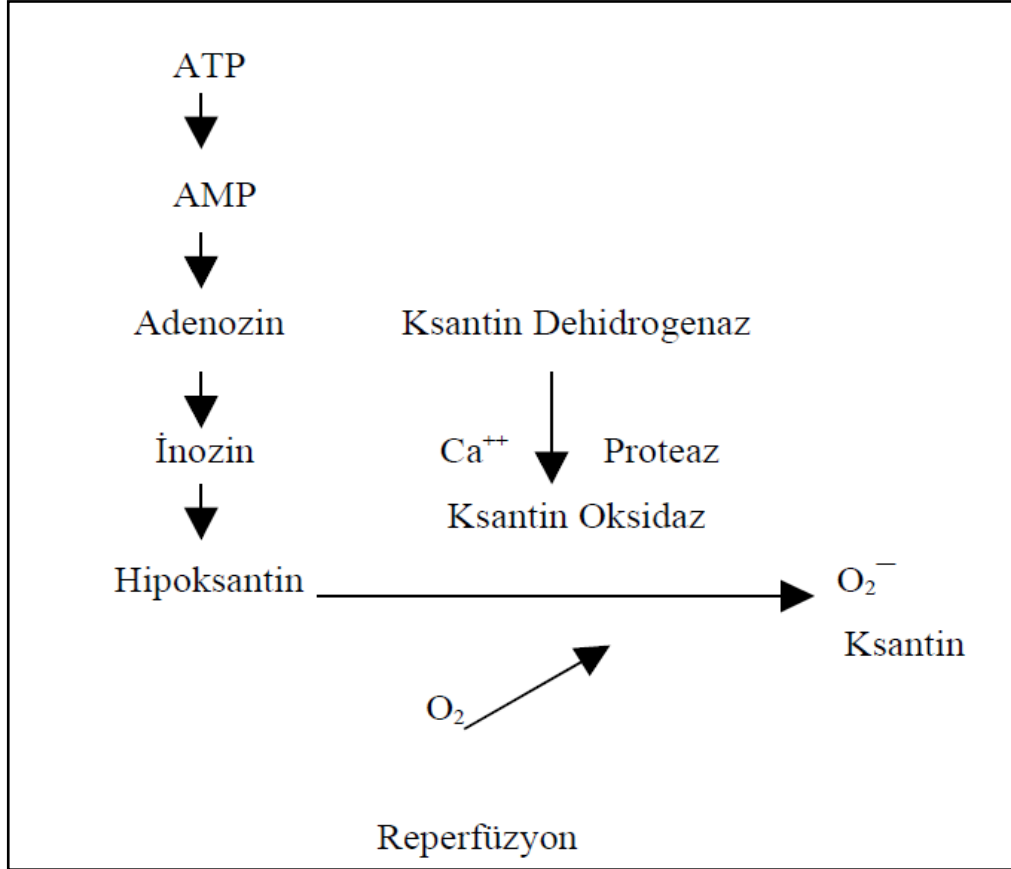
Serbest fleplerde mikrovasküler anastomoz noktalarından kaynaklanan tromboz sonucu flep kaybı sıklıdır. Bu genellikle zayıf teknik, protrombotik etki yapan hasarlanmış adventisya veya media tabakası nedeniyle fibrin birikimine bağlı olarak oluşmaktadır. Bu nedenle antitrombotik ve antiplatelet tedaviler mikrodolaşıma faydalı olabilmektedir.

Kaldırıldıktan sonra flepde sayısız değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler özellikle de iskemik kısımda olmaktadır. İskemik kısımlarda hızlı O₂, glukoz ve ATP dūřuřu, eř zamanlı CO₂ ve laktik asit artışı ile anaerobik metabolizma dōnūřumüne uğramaktadır. Prostosiklin ve tromboksan seviyeleri artmaktadır. Glikoz ve glikojen yıkımı, iskemik olan canlı dokulardaki iskeminin dūzelmesi ile artmaktadır. Glikoz yıkımı üçüncü gün pik yapıp yedinci gün normal seviyesine dōnmektedir.

Anaerobik metabolizma dōnūřumu ile birlikte toksik süperoksit radikallerinde ciddi bir artış olmaktadır. Bunlar direk toksik etki gösterebilirler. Fakat daha önemli olarak bu radikaller enflamasyon için bir tetik olur ve lökositlerin adezyonu ve birikimini sağlamaktadırlar. Ayrıca doğrudan hücre hasarı yaparak sonuçta endotel hasarına da yol açmaktadır. Bununla birlikte doku koruyucu etkisi bulunan süperoksit dismutaz enziminin etkisinin azalması bu toksik etkileri artırmaktadır.

Bunlardan daha da önemlisi, reoksijenasyon esnasında ATP yıkımı sonucu oluşan hipoksantin, ortamda O₂ varlığında, ksantin oksidaz enzimi ile birleşerek bir süperoksit anyon oluşturarak ksantine dōnūřumdür (Şekil 7). Süperoksit anyonu daha başka radikal oluşumuna yol açarak direkt doku hasarına yol açabilir. İskemi zamanı boyunca hücre enerji seviyeleri azalır ve hücre içi kalsiyum miktarı artar. Bu da O₂'i radikallere dōnūřtürür. Anaerobik dōnūřüm sürecinde ksantin oksidaz üretilirken ATP, AMP'ye ve sonunda hipoksantine dōnūřür. Hipoksantin, ksantin oksidaz aracılığı ile O₂ metabolitleri oluşumuna yol açan bir substrattır. Böylece řunu söyleyebiliriz ki, iskemik dönem boyunca radikal oluşumundaki üç esasın ikisi gerçekte gerçekleşmektedir. Birincisi reperfüzyonda O₂ yeniden dolaşıma katılmakta ve en fazla süperoksit anyonu olmak üzere hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Plazmaya, bu yolla üretilmiş radikallerin girişi ve endotelin hipoksik kalması nötrofil kemoatraktanların in vitro üretilmesine yol açmaktadır. Benzer

şekilde bu durum in vivo olarak da gösterilmiştir. Ayrıca bu durumun in vivo şartlarda lipoksijenaz inhibitörleri veya serbest radikal toplayıcıları ile engellenebileceği de gösterilmiştir (3).



Şekil 7: Reperfüzyon hasarının mekanizması ve süperoksit radikali oluşumu (3).

Metabolitler üretildikleri zaman etkilerini iki yoldan birisi ile göstermektedirler. İlk yol süperoksitin direkt olarak endotel zarı ile reaksiyona girmesidir. İkinci yol ise O_2 metabolitlerinin kemotaktik özellikleri ile ilgilidir. En başta süperoksit olmak üzere diğer radikallerin nötrofil migrasyonunu artırma özellikleri vardır. Sonuç olarak nötrofiller de doku hasarına yol açmaktadır. Süperoksit anyonuna maruz kalmış plazma, daha da kemoatraktan hale gelmektedir. Bu etki süperoksit dismutaz ile engellenirken katalaz ile engellenememektedir (3).

Serbest radikaller ayrıca hematomun neden olduğu flep nekrozu ile de yakın ilişkilidir. Hemoglobin ve demir minerali özellikle hidroksil radikali başta olmak üzere yüksek derecede doku hasarı yapabilen radikal oluşumuna yol açabilmektedir.

Deferoksamin gibi demir ile şelat oluşturabilen ve radikal toplayıcı görevi yapan maddelerin deneysel olarak hematomla ilişkili nekrozu azalttığı gösterilmiştir (17).

Flep Yaşamını Etkileyen Farmakolojik Faktörler

1. Antikoagülanlar:

a- *Dextran 70*: Bir volüm genişletici olan *dextran*'ın iskemik fleplerdeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. *Dextran*, trombosit agregasyonunda azalmaya, kanama zamanında uzamaya ve kan viskozitesinde azalmaya neden olur. *Dextran 70*'e düşük molekül ağırlıklı heparin ilave edildiğinde mikroperfüzyonda düzleşme saptanmıştır.

b- *Hidroksietil Strach* (HES): Plazma volüm arttırıcı olarak kullanılan kolloiddir. *Dextran*'ın aksine kanama komplikasyonlarına neden olmaz. Hemostaz bozukluğuna neden olmadan mikrodolaşımı arttırır ve antitrombotik etkisi vardır.

c- Heparin ve ürokinaz: Güçlü antikoagülan etkili olmalarına rağmen serbest flep yaşamında etkili değildirler. Flebin spesifik bir bölgesine topikal olarak ve devamlı verilen heparinin flep yaşamında olumlu etkisi vardır.

d- Streptokinaz: C - grubu beta hemolitik streptokoklardan elde edilen nonenzimatik bir proteindir. Fibrinolitik bir ajan olup fibrini yıkarak etki gösterir.

e- *University of Wisconsin* (UW) solüsyonu: UW solüsyonu membran stabilizasyonu, serbest radikal süpürücü, antioksidan, antiinflamatuvar, osmotik ajan etkilerine sahiptir.

f- *Hirudo Medicinalis* (sülük): Antik çağlardan beri tıpta kullanılmıştır. Günümüzde venöz konjesyon tedavisinde kullanılırlar. Sekresyonlarında hirudin, hiyaluronidaz ve elgin bulunur. Hirudin güçlü antikoagülandır. Fibrinin, fibrinojene dönüşümünü engeller.

2. Reseptör ve akson blokerleri: Rezerpin ve guanetidin operasyon anında, doku norepinefrin seviyesini azaltarak, ATP ve cAMP seviyelerini arttırarak flep yaşamını arttırlar.

3. Direkt düz kas gevşeticiler: Kalsiyum kanal blokerleri (diltizem, nifedipin, verapamil), vasküler düz kaslara etki ederek vazodilatasyona ve flep kanlanmasının artmasına neden olur.

4. Reolojik Ajanlar: Florokarbonlar kan viskozitesini azaltarak mikrodolaşımı ve kanın oksijen taşıma kapasitesini arttırlar (6).

Rat Random Paternli Fleplere Genel Bakış

Deney projelerinin en önemli basamağı deneysel model belirlemektir. Araştırmacının hangi modeli uygulayacağıın önündeki en büyük zorluk ise, deneysel modelin klinik uygulanabilirliğidir (18).

Deney sıçanları, flep cerrahisinde sıklıkla kullanılan hayvanlardır. Göreceli düşük maliyet, hastalıklara karşı direnç ve kolay bulunabilir olması sıçan modelinin avantajlarından. Bu modelin avantajlarının anlaşılabilmesi için sıçan cildinin kanlanma yapısının bilinmesi gerekmektedir (18).

Genel olarak gevşek derili ve sıkı derili canlıların deri kanlanmaları birbirinden farklılık gösterir. Gevşek derili canlıların deri dolaşımı ana damardan kaynaklanan direk perforanlarla sağlanırken sıkı derili canlıların dolaşımı yine ana damardan kaynaklanan muskülokutan perforan damarlarla olmaktadır (18). İnsan derisinin kanlanması ise bilindiği gibi bu iki tip perforanın aynı dokuda bulunması ile karakterizedir ve bu durum sıçan derisi üzerinde yapılan deneysel modellerin klinik uygulanabilirliğini ortaya koymaktadır (11, 19)

Sıçan derisi ile insan derisi arasındaki esas farklılık, sıçan derisinde dermal tabakanın altında bulunan pannikulus karnozus tabakasıdır. Kas yapısında olan bu tabaka derin kas fasyasına gevşek olarak bağlanmasına rağmen dermise sıkıca yapışmıştır. İnsanlarda, pannikulus adipozus adı verilen yüzeysel faysa ise derin faysa ile ilişkilidir (18). Deri yapısının farklılığına rağmen her iki türde de pannikulus tabakasının fleplere dahil edilmesi damarlanmayı artırır (20).

Dorsal Deri Fleplerinin Genel Özellikleri

Sırt bölgesi flepleri öze dönük yamyamlık olarak tanımlanabilecek “otokanabilizasyon”dan korunabildikleri için tercih edilen modeller olmuştur (21).

Laboratuar sıçanlarındaki ilk flep modeli 1965 yılında McFarlane (20) tarafından ortaya konmuştur. Geciktirme (delay) fenomenini araştırmak amacıyla kullanılan bu flep “random” dolaşım paternine sahip kabul edilmiş ve deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Gerek “delay” fenomeni araştırmaları, gerek flep sağ kalımını artırmaya yönelik araştırmalarda kullanılan sırt flebi, kolay hazırlanabilir oluşu ve distalde belli bir oranda nekroz alanının bulundurulması nedeni ile sıkça tercih edilir. Orijinal tanımlandığı haliyle tabanda derin kas fasyasına kadar uzanan

ve pannikulus karnosus adı verilen tabakanın da flebe dahil olduğu kraniyal bazlı bir fleptir. Flep boyutlarının 10x4 cm olmasına rağmen esas hazırlanışı, flep tabanının skapula açısına denk gelecek şekilde planlanmasıyla ortaya çıkar. Deney esnasında birbirine yakın ağırlık ve boyutta hayvanların kullanılmasına rağmen, her hayvanın boyutu birbirinden farklı olacağından kesin rakamların yerine anatomik işaretlemeler standardizasyon açısından önem taşır (21).

Sırt derisinin dolaşımı orta hattın iki yanında birer çift halinde bulunan üç ana damar sisteminden gelir. Kraniyalde aksiller arterden çıkan lateral torasik arterin dalı, kaudalde, aorttan doğrudan çıkan iliolumber damarların iliyak dalı ve ortada kalan bölgede dördüncüden onikinciye kadar olan interkostal damarların dorsal dallarından gelen dalcıklar sırt derisini kanlandırır (21).

Mc Farlane flebindeki nekroz oranlarının farklılıklar göstermesi sonucu araştırmacılar geciktirme fenomeninde kullanılmak üzere boyutları 2x7 cm'den 10x5 cm'ye varan değişik flepler kullandılar (22). Conoyer ve Toomey (23), McFarlane flebinin nekroz oranlarının tahmin edilemiyor oluşundan ötürü deney hayvanı-nekroz oranı arasında ilişkiyi araştırdılar. Roger Khouri ve ark. (24) sırttaki yarımada fleplerinde tutarlı nekroz oranı sağlayıp, modeli standardize etmek için yaptıkları çalışmalarda, en tutarlı nekroz oranının eni 3 cm, boyu 9 cm'lik kaudal tabanlı fleplerle sağlandığını ve bu deney gruplarında daha az hayvanla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınabileceğini göstermişlerdir. Bu durum, daha düşük sayıda hayvanla çalışmayı olanaklı kılmış oldu. Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda Khouri'nin modifiye ettiği McFarlane flebi kullanılmıştır.

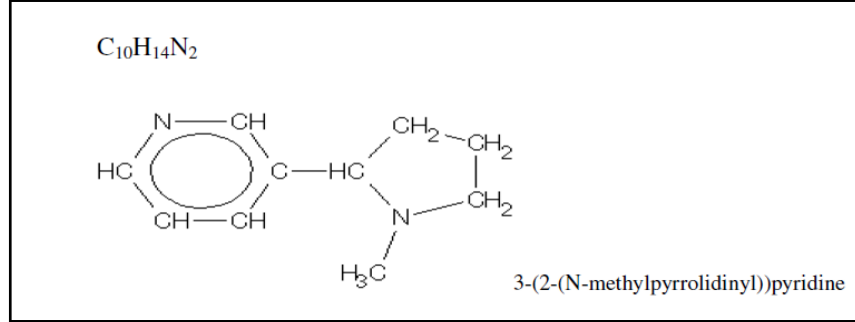
Nikotin

Organik bir bileşik olan nikotin ilk defa 1828'de izole edilmiştir. Doğal olarak tütün bitkisinin yapraklarında yüksek yoğunlukta bulunan nikotin, yanmış tütünün distilasyonu ile elde edilir. Bununla birlikte, nikotin düşük miktarlarda *Solanaceae* familyasından domates, patates, patlıcan ve yeşil biberde de bulunmaktadır (25).

Nikotinin molekül ağırlığı 162.23 kDa'(kilo dalton) dur. Atmosfer basıncı altında 246 C'de kaynar. Su, eter ve alkolle karışabilir (25).

Kimyasal adı (S)-3-(1-metilpirolidin-2-yl) piridin olan nikotin (Şekil 8), tadı acı ve hafif alkali özellikte bir maddedir (26). Nikotin muköz membran, deri, alveoller

ve gastrointestinal sistemden hızla emilir. Eliminasyon ömrü çeşitli kaynaklara göre 30 dakikayla iki saat arasında değişmektedir (26,27). Büyük oranda karaciğerde kotinin ve nikotin-1-N-oksit'e metabolize edilir. Çok az bir kısmı değişmemiş halde böbrek yoluyla atılır. Plazma proteinlerine az bir oranda (%5) bağlanır.



Şekil 8: Nötral nikotinin moleküler yapısı (26).

Nikotin, tıpta sigarayı bırakmada replasman tedavisinde kullanılmaktadır (28). Replasman tedavisi için nikotinin sakız, nazal sprey ve transdermal flaster formları üretilmiştir. Nikotin ayrıca Alzheimer hastalığı (29), Parkinson hastalığı (30), eritema nodozum, malign atrofik papülozis, nötrofilik dermatozis, piyoderma gangrenozum, ülseratif kolit, ürogenital ülserasyonlar ve Behçet hastalığında gözlenen aftların tedavisinde denenmiş ve başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (31-33).

Nikotinin bu hastalıklardaki iyileştirici etki mekanizmalarının çoğu açıklanamamıştır. Açıklanabilen etki mekanizmalarının çoğu ise tartışmalıdır. Nikotin Parkinson hastalığında azalmış dopamin seviyesini artırarak iyileştirici etkide bulunur (30). Psöriyaziste keratinosit diferiyasyonunu artırarak, pemfigusta ise keratinosit adezyonunu artırarak iyileştirici etkide bulunur (31). İlginç olarak, 1999 yılında ürogenital ülserasyonların transdermal nikotinle tedavisi ile ilgili yapılan bir çalışmada uzun yıllardır yara iyileşmesini yavaşlattığı bilinen nikotinin ülsere lezyonları derideki dolaşımı artırarak iyileştirdiği iddia edilmektedir. Çalışmada nikotinin bifazik etkili olduğu; önce deride vazokonstriksiyon yaparak deri sıcaklığını ve deri dolaşımını düşürdüğü fakat sonrasında deri sıcaklığını artırarak dolaşımı arttırdığı rapor edilmektedir (33). Benzer bir çalışma 1998 yılında oral alınan 2 mg nikotinle yapılmıştır. Nikotin almadan deri ısı ve deri kan akımı ölçülen deneklerin oral nikotin alımından 15 dakika sonra deri ısı ve kan akımını

arttırdığına yönelik istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (34). Oysa literatürde çeşitli deri flepleri üzerinde yapılan çalışmalarda nikotinin vazokonstriktör etkisi nedeniyle flep nekrozu riskini önemli ölçüde arttırdığını vurgulayan bir çok çalışma bulunmaktadır (35-41).

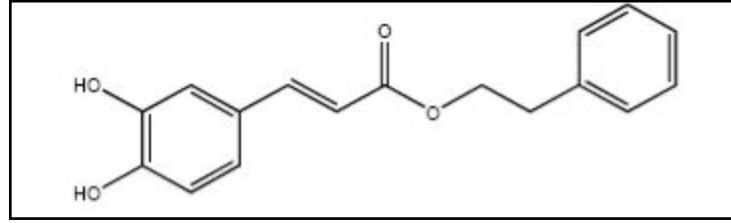
Nikotinin deri dolaşımı üzerine etkisi tam anlaşılammıştır. Nikotinin deri dolaşımında bilinen etkileri şöyledir: Nikotin deride endotelial fonksiyona etkisiyle nöradrenalin salınımını arttırıp vazokonstriksiyon oluşturur (27,31,42-45). Deri damarlarındaki relaksasyonu nöradrenalinini arttırıp; asetilkolin, bradikinin ve NO'ı azaltarak bozar (31,45). Ayrıca endotelyumun kendisine de hasar verir. Böylece derideki nütrisyonel kan akımını azaltarak deride iskemi yaratır. Bunun yanında trombosit adhezyonunu arttırır ve mikrovasküler oklüzyon yapar (31). Nikotin derideki etkilerini nikotinik tipteki kolinerjik reseptörler üzerinden yapar (26,31,46). Kolinerjik reseptörler sinir kas kavşağı haricinde periferik ve santral sinir sisteminde ayrıca nöronal olmayan ve deride yaygın bulunan keratinositlerde fibroblastlarda ve kan damarlarında bulunur (31,45). Yapılan elektrofizyolojik ve immünhistokimyasal çalışmalar bu reseptörlerin deride bulunan miyelinsiz C fibrillerin akson membranlarında da çok sayıda bulunduğunu göstermiştir. Fakat kolinerjik reseptöre etkisi sonrası gözlenen olayların mekanizmaları açıklanamamıştır (31,45). Derideki bu etkilerinin yanında son yıllarda yapılan birçok çalışmada nikotinin aynı zamanda etkili bir anjiyojenik madde olduğunu vurgulanmaktadır (47-51). Nikotinin anjiyojenik etkisinin yine nikotinik tipteki kolinerjik reseptörleri üzerinden yaptığı düşünülmektedir (51).

Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE)

Propolis; bal arılarının yüksek yapılı bitkilerden topladığı koyu sarı renkli ve yapışkan bir maddedir. Bal arıları bu maddeyi kovan giriş deliklerinde, kırık ve çatlak alanlarda ve peteklerini sağlamlaştırmak için kullanırlar. Bu değerli arı ürünü insanlar tarafından çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Mısırlılar tarafından M.Ö. III. yy'da bazı hastalıkların tedavi edilmesinde ve ölümlerin mumyalanmasında kullanılmıştır. İtalyanların 17. yy'da antik eşyalarda kullandıkları belirtilmektedir. Propolis yaylı sazlarda parlaticı olarak ve akordiyonların tamirinde de kullanılmıştır. Yaşadığımız yüzyılda ise pek çok alanda halen kullanılmaktadır (52).

Propolis antibakteriyel, antiviral, immünomodülatör, antiinflamatuvar, antikanserojenik ve antioksidan özelliklere sahiptir (53). Propolis yapısında yirmiden fazla doğal madde içermektedir. Aminoasitler, fenoleik asitler, fenoleik asit esterleri, flavanoidler, galangin, sinamik asit, terpenes ve CAPE bu maddelerden sadece birkaç tanesidir (54). Propolis'in mevcut etkilerinden sorumlu asıl madde CAPE'dir (55).

CAPE, yapıcı flavanoidlere benzer ve kimyasal yapısında iki adet halkasal yapı bulunur. Halkalardan biri molekülün antioksidan özelliklerini belirleyen iki adet hidroksil grubu taşır (Şekil 9). Bu hidroksil grupları aktif bir şekilde elektron alıp veren redoks özellikleri gösterir. Çok uzun alifatik ve aromatik özellikli C grupları taşıyan CAPE lipofilik özelliği sayesinde vücuttaki membran yapılarını rahat bir şekilde geçer ve etki edeceği bölgeye kolaylıkla ulaşır (56).



C₁₇H₁₆O₄

Şekil 9 : CAPE'in kimyasal yapısı.

CAPE'in antioksidan etkisi, serbest oksijen radikallerini (SOR) azaltmasına bağlıdır. Bunu, nötrofillerde ksantin oksidaz'ı (XO) inhibe ederek ve doza bağlı SOR toplayıcı özelliği ile gerçekleştirir. Bileşiklerin SOR toplayıcı aktivitesi, taşıdıkları hidroksil gruplarının sayısı ile ve diğer hidrojen veren gruplarının varlığı ile artar. İyi bilinen antioksidanlardan askorbik aside eşit, α -tokoferolden daha güçlü serbest radikal toplayıcı etkisi vardır. CAPE'in güçlü bir antioksidan olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (52,54,57-60).

Ayrıca SOR, güçlü kemotaktik potansiyelleri ile IL 1, IL 6, TNF- α gibi çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin oluşumunu ve serbestleşmesini uyarırlar. Bu mediyatörler dokuda nötrofil infiltrasyonuna neden olurlar. CAPE burada SOR toplayıcı etkisiyle birlikte, nötrofil birikimini ve sistemik enflamatuvar mediyatörlerin serbestleşmesini engellemektedir (60,61).

CAPE antienflamatuar etkisini, lipooksijenaz ve siklooksijenaz (COX) yoldaki enzimlerin inhibisyonu ile gösterir. Lipooksijenaz yolda nükleer transkripsiyon faktörü kapp B (NF-kB)'yi inhibe ederek araşidonik asidin supresyonu ile antienflamatuar etki gösterir. NF-kB, immün ve enflamatuvar olayların düzenlenmesinde ve hücre yaşamında çok önemli role sahip bir transkripsiyon faktörüdür. İnaktif formda stoplazmada bulunur. Sitokinler, nörotransmitterler ve SOR, NF-kB'yi aktive ederler. NF-kB; sitokinlerin, proteazların, adezyon moleküllerinin ve diğer enflamatuar mediyatörlerin ekspresyonunu uyarır (55,56). Siklooksijenaz yolda ise; CAPE siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin enzim aktivitesini suprese ederek COX-2 gen ekspresyonunun aktivasyonunu inhibe eder. Böylece hücre membranlarından araşidonik asidin serbestleşmesini inhibe ederek prostoglandin (PG) sentezini azaltır (55,58,62-65).

CAPE'in yukarıda sayılan etkilerinin yanında antineoplastik, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri de gösterilmiştir. CAPE'in tümör hücrelerine sitotoksik olduğu, normal hücreler üzerinde ise böyle bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (66,67). CAPE transforme keratinositlerin proliferasyonunu inhibe ettiği için hiperproliferatif deri hastalıklarının tedavisi için de önerilmiştir (68).

Serbest Radikaller ve Doku Hasarı

Orbitalinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron taşıyan klor ve brom gibi halojen atomlar, hidrojen (H) atomu, sodyum ve potasyum gibi alkali atomları, oksijen redüksiyon ara ürünleri olan süperoksid (O_2^-), hidrojen peroksid (H_2O_2), hidroksil (OH-) gibi kısa ömürlü reaktif atomlar serbest radikaller olarak tanımlanırlar (69).

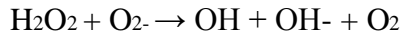
Serbest radikaller, oksijen merkezli olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrılabilirler. Süperoksid (O_2^-) ve hidroksil (OH-) radikalleri SOR olarak sınıflandırılırlar. Sülfür merkezli bir radikal olan glutatyon radikali (GS-), karbon merkezli başka bir radikal olan triklorometil (CCl_3) ve NO ise başlıca diğer serbest radikalleri oluştururlar.

Radikal metabolitleri, aslında aerobik organizmaların kaçınılmaz bileşikleri olup hücrelerde kontrollü kullanımları ile bir dizi enzimin sentezi ve birçok organizmanın antibakteriyel savunmasında önemlidirler. Antioksidanlar, radikal

reaksiyonlarını kontrol ederek belli bir düzeyin üstüne çıkmasını engellerler. Canlıda serbest radikal miktarı, bunu nötralize edecek antioksidan komponentlerinden fazla olursa, hücrelerde geri dönüşümsüz hasar meydana gelir (69,70).

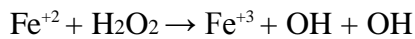
Biyolojik sistemdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir ve Serbest oksijen radikalleri olarak adlandırılırlar. SOR en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler.

Aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu serbest süperoksid radikali (O₂⁻) meydana gelir. Kuvvetli reaktif olmayıp esas kaynağı mitokondridir. Süperoksid, H₂O₂ ile '*Haber-Weiss*' tepkimesi vererek en reaktif ve toksik radikal olan hidroksil radikalini (OH⁻) oluşturur (71).



Aerobik organizmalar, kolay okside olabilen bileşiklerin süperoksid ile reaksiyona girmesini engellemek için süperoksid dismutaz enzimini (SOD), hidrojen peroksidi yok etmek amacı ile de katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimlerini kullanırlar (69).

Biyomoleküllerde kuvvetli reaktivitesine bağlı olarak hidroksil radikali (OH⁻) diğer SOR'ne göre biyolojik sistemlere daha fazla hasar verme yeteneğindedir. Hücrenin hemen hemen her molekülüyle reaksiyona girebilir. Hızla nükleus ve mitokondri DNA'sını, membran lipidlerini ve karbonhidratları hasara uğratar. Hidroksil radikali, hidrojen peroksidin geçiş metallerinin varlığında '*Fenton* reaksiyonu' ile indirgenerek meydana gelir (71).



Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda hidroksil radikali oluşur. Son derece reaktif bir oksidan olan bu radikalın yarı ömrü çok kısadır ve ciddi hasara neden olur.

Hidrojen peroksid (H₂O₂) membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır (71). Kendisi bir serbest radikal olmadığı halde, süperoksid ile reaksiyona

girerek, en reaktif ve zarar verici SOR olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.

Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller, bütün aerobik organizmalar tarafından sürekli oluşturulurlar. Savunma sisteminin koruyucu etkisini aşacak şekilde fazla yapılmaları halinde, bazı zararlı etkiler meydana gelebilir. Serbest radikaller oldukça reaktif olduklarından organizmada potansiyel olarak toksik, mutajenik ve karsinojeniktirler. Hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat, enzim gibi tüm önemli bileşenlerine etki ederler (69-71).

Serbest radikaller ve reaktif karakterli maddeler ile bu maddeleri üreten tüm faktörler oksidan olarak tanımlanır. Oksidan-antioksidan dengenin oksidan lehine bozulması ‘oksidatif stres’ durumunu ortaya çıkarır. Bu durum antioksidanların azalması ya da SOR miktarının artması ile meydana gelir (69,70).

Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit

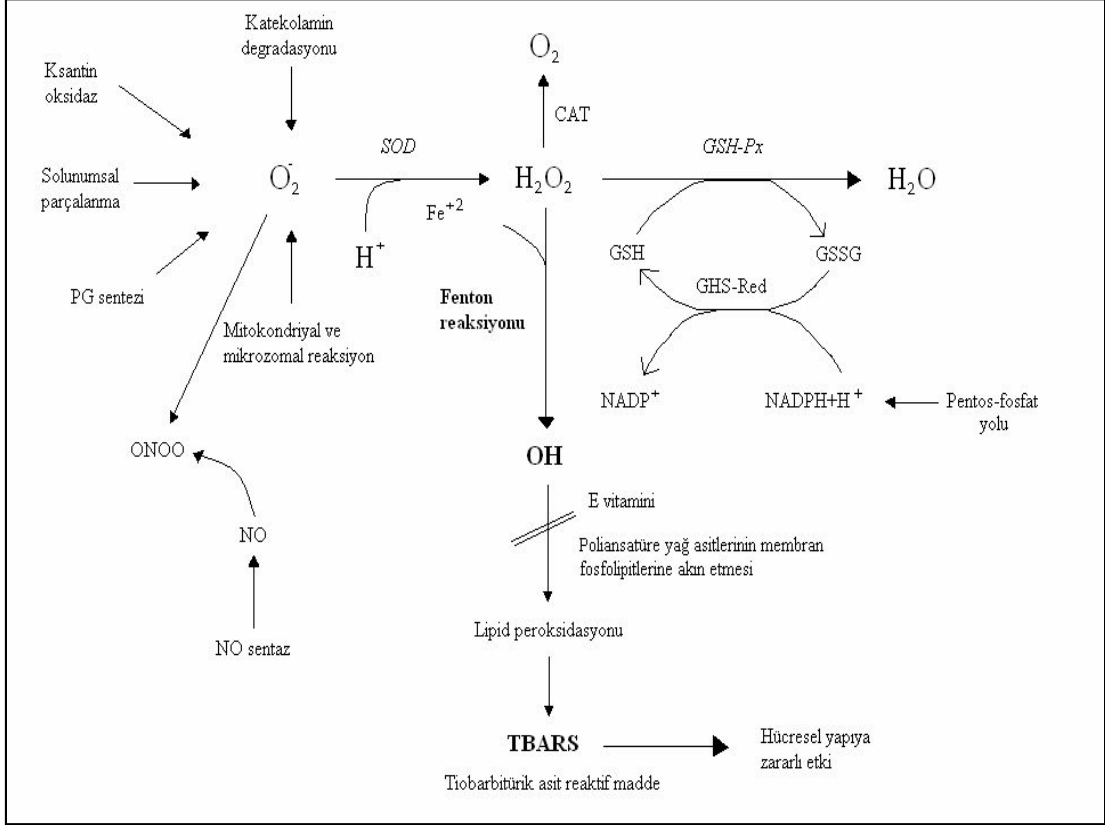
Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır (Şekil 10).

Olay otokatalitik olarak bir kez başladığında zincirleme olarak devam eder. Lipid peroksidasyonu, lipid peroksitlerin aldehitler, hidrokarbonlar ve hidroperoksitler gibi istenmeyen ürünlere dönüşmesi ile sona ermektedir. Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehit grubundan malondialdehittir (MDA). Lipid hidroperoksitlerinde tiobarbitürik asit reaktif maddesi (TBARS) aracılığıyla MDA ölçümü, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin bir göstergesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (72,73).

Cilt Fleplerinde Doku Hasarı

Flep kaldırılmasından sonra ortaya çıkan metabolik değişiklikler özellikle flebin iskemik distal kısmındakiler ileri derecededir. İskemik dokular oksijen, glukoz ve ATP seviyelerinin hızlı düşüşü, buna karşın karbondioksit ve laktik asit seviyesinin artışı sonucunda anaerobik metabolizmaya geçiş yaparlar. Prostaglandin ve

tromboksan düzeyleri ciddi şekilde yükselir. Glukoz ve glikojen tüketimi flebin iskemik ancak yaşayan bölümlerinde, iskeminin derecesine göre artış gösterir. Glukoz tüketimi 3. günde pik yapar ve 7. günde normale düşer (74,75). Anaerobik mekanizmaya geçişle ilişkili olarak toksik süperoksit radikallerini üretimi artar (75,76).



Şekil 10: Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu

Toksik oksijen radikalleri direkt sitotoksik etkiye neden olabilecekleri gibi, daha önemli olarak lokal akut enflamasyonu tetikleyip lökositlerin adezyonuna ve birikimine, bunu takiben endotelial hasara neden olup mikrovasküler dolaşımı durdurabilirler. Vücudun anahtar koruyucu enzimi olan SOD, akut flebin distal kısmında doku koruyucu mekanizma nedeniyle süperoksiti oksijene çevirerek tüketilir. İskemi sonrasında reoksijenasyon esnasında pek çok mekanizma kullanılır. Ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşür, ksantin oksidaz enzimi de oksijenle birlikte iskemi boyunca ATP'nin yıkılması sonucunda ortaya çıkan hipoksantini ksantine ve yan ürün olarak süperoksit anyona dönüştürür. Süperoksit anyon başka

oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olur ve bu durum direkt hücre hasarıyla sonuçlanır.

Bir kez metabolitler oluşuktan sonra hücre hasarının iki mekanizmadan birisiyle gerçekleştiğine inanılmaktadır. Birinci mekanizma; süperoksit radikallerinin direkt endotel membranıyla reaksiyonunun lipid peroksidasyonuna neden olup membran proteinlerinin yıkımına ve hücre geçirgenliğinin arttırdığı, bunların sonucunda stoplazmik şişme ve disfonksiyonun ortaya çıkmasıdır. İkinci mekanizma oksijen radikallerinin özellikle süperoksit anyonun kemotaktik özellik göstermesi, reperfüze alanlara nötrofil migrasyonuna neden olmasıdır. Damar içinde hızla nötrofil birikimi perfüzyonun ilerleyen şekilde düşmesine ve iskemi–reperfüzyonla ilişkili “*no reflow fenomenine*” yol açar. Nötrofiller doğrudan endotel hasarına sebep olabilecekleri gibi mikrodamarlarda tıkanma yaparak da iskemiye neden olabilirler.

Oksijen metabolitleri ve bunların doku hasarındaki etkileri günümüzde iyi bilinmektedir. Deneysel fleplerin iskemik distal alanlarında XO ve serbest radikal formasyonunun göstergesi olarak kabul edilen diğer bir indikatör olan MDA düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (77,78).

Deneysel fleplerde tek doz SOD uygulamasının random fleplerin yaşayabilirliğini %38-%76 oranında arttırdığı saptanmıştır (79). Bu bulgular XO inhibitörü olan allopurinol, demir tutucu ve serbest radikal toplayıcısı olarak bilinen deferroksamin ile yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (81,82). Ancak bu çalışmaların klinik kullanımı konusunda hala soru işaretleri bulunmaktadır.

Serbest radikallerin hematoma nedeniyle oluşan flep nekrozunda da etkileri bulunmaktadır. Hemoglobin ve demir kataliz kimyasal reaksiyonları, hidroksil radikali gibi yüksek destrüktif serbest radikallerin üretimine neden olurlar. Deferroksaminin deneysel flep modellerinde hematoma varlığında demir şelasyonu ve serbest radikalleri toplama etkisiyle flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir (82).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu Başkanlığı'nın 17.11.2009 tarihli 45 sayılı izni ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne bağlı Deneysel Hayvan Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı..

Çalışmada, ağırlıkları 204-242 gram arasında değişen 40 adet Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Tüm ratlar, standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Işık düzeni, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olan ve ortalama 21 ° C sıcaklıkta odalarda tutuldular.

Çalışmada kullanılan alet ve malzemeler

Batticon solüsyon 1000 cc - Adeka

İzotonik NaCl %0.9 1000cc - Eczacıbaşı / Baxter

Ketalar 50mg/ml 10ml flk - Phizer - Warner Lambert

Rompun 50ml - Bayer

4/0 atravmatik ipek suture - Doğan

15 no bistüri - Surgeon

Steril enjektör 5ml ve 1ml - Hayat

Steril eldiven - Glove med

Nonsteril eldiven - Beybi

Adson dişli penset

Portegue - Elcon

Cerrahi Mayo makas - Elcon

Steril gazlı bez

Çizim kalemi

Cetvel

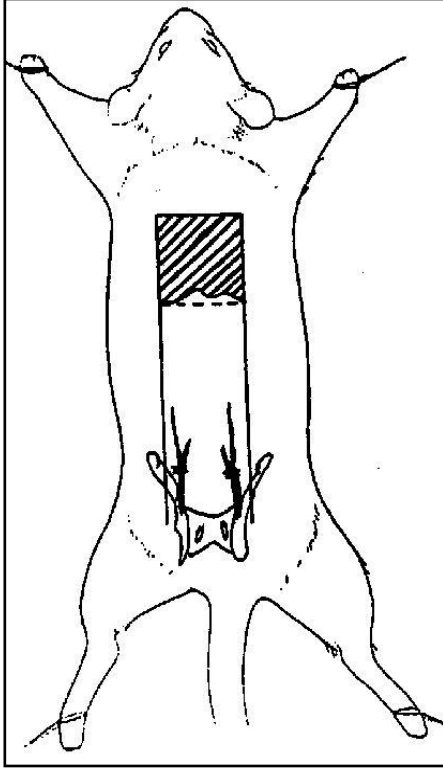
Digital fotoğraf makinası - Canon IXUS 70 (Canon Inc. JAPAN)

Nikotin - Merck Chemicals. Germany

Cape (caffeic acid phenethyl ester) - Bachem. Switzerland

Cerrahi Yöntem

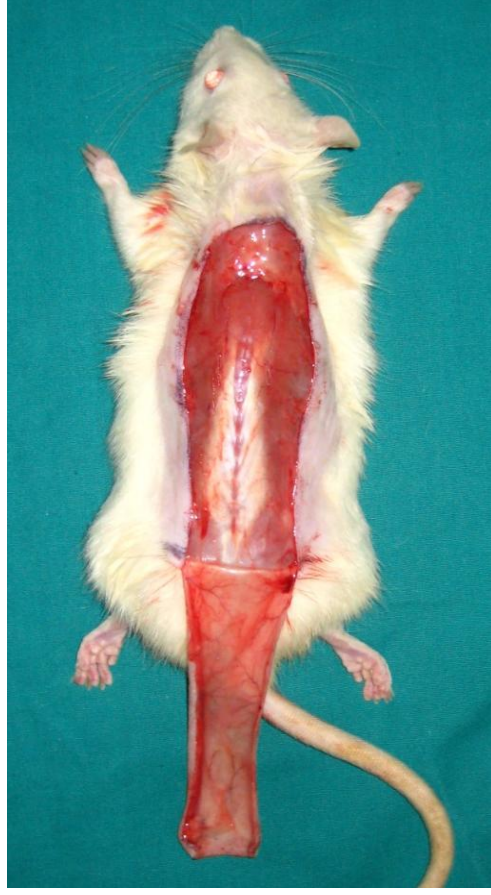
Deney hayvanına IM 90mg/kg a Ketamine-HCL (ketalar 50mg/ml 10ml flk Phizer Warner Lambert) ve 10mg/kg Xylazine-HCL (Rompun 50ml Bayer) uygulamasıyla anestezi sağlandı. Anestezi derinliği çene ve iskelet kas tonusuyla izlendikten sonra cerrahi masasına yüzüstü olarak yatırılarak sırtlarındaki tüyler traşlandı. Polyvinylpyrolidone iod (batticon sol 1000ml Adeka) ile lokal saha temizliği yapıldı. Daha sonra ratın sırt bölgesinde pedikülü kaudal tarafta olan 3x9 cm boyutlarında flep planlandı ve çizim kalem ile çizildi (Resim 1). Çizilen flep kenarlarından 15 nolu bistüri ile insizyon yapıldıktan sonra künt diseksiyon ile deri ve pannikulus karnosusu içerecek şekilde random paternli deri flebi kaldırıldı (Resim 2). Flep 5/0 atravmatik ipek ile kontinü olarak yatağına suture edildi (Resim 3). İşlemler sırasında asepsi kurallarına uyuldu.



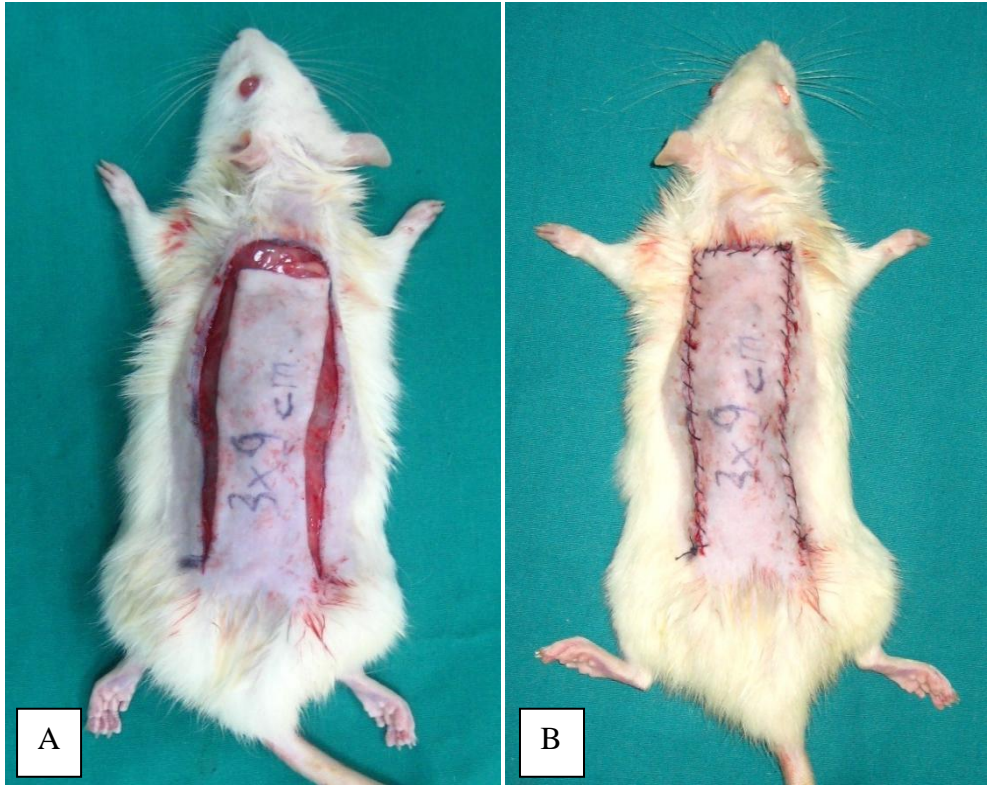
Şekil 11: *Khouri* 'nin *Mc Farlane* dorsal kaudal tabanlı flep modeli



Resim 1: Flebin planlanması ve çizimi



Resim 2 : Flebin kaldırılması



Resim 3 : Flebin yerine iade edilmesi (A) ve suture edilmesi (B).

Deney Protokolü ve Gruplar

Denekler, sekiz rattan oluşan beş gruba ayrıldı. Nikotin, 2., 3., 4. ve 5. gruplara günde tek doz olacak şekilde 2 mg/kg dozunda, 28 gün süresince, subkutan (sc) olarak uygulandı. Birinci gruba ise bu dönemde 0,3 ml serum fizyolojik (SF) sc enjekte edildi. Yirmisekizinci günün sonunda, IM 90mg/kg Ketamine-HCL ve 10mg/kg Xylasine-HCL uygulamasıyla anestezi sağlandı ve tüm gruplara cerrahi uygulandı. Postoperatif dönemde, yedi gün boyunca 1. ve 2. gruba 0.3 ml sc ve 0.5 ml intraperitoneal (ip) SF, 3. gruba 2 mg/kg dozunda nikotin sc ve 0.5 ml ip SF, 4. gruba 10mikromol/kg dozunda CAPE ip ve 0.3 ml sc, 5. Gruba ise 2 mg/kg dozunda nikotin sc ve 10mikromol/kg dozunda CAPE ip olarak verildi.

Deney planı özeti Tablo 2' de gösterilmektedir.

Tablo 2 : Deney planı özeti

	Preop. 28 gün		Postop. 1-7. günler
Grup 1	SF	Cerrahi	SF
Grup 2	Nikotin		SF
Grup 3	Nikotin		Nikotin
Grup 4	Nikotin		CAPE
Grup 5	Nikotin		Nikotin - CAPE

Postoperatif yedinci günün sonunda, anestezi altında, önce tüm deneklerin flep nekroz ve yaşayan alan ölçümleri yapıldı. Sonra canlı flep-nekroz alanı geçiş zonundan yaklaşık birer cm²'lik olmak üzere histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirme için doku biyopsisi alındı. Kardiyak ponksiyonla kan alındı ve biyokimya jelli tüplere konularak 3000 devirde santrifüj edildi. Serumları alınarak ependorf tüplerine konuldu ve -20 °C de saklandı.

Değerlendirmeler

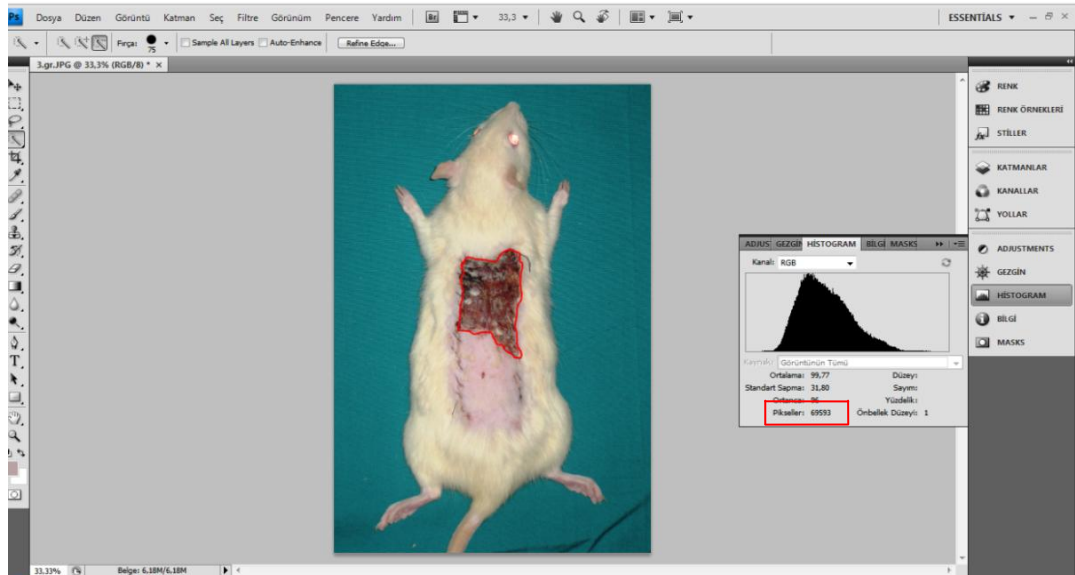
Klinik, histopatolojik, biyokimyasal ve istatistiksel olarak alınmış olan kayıtlar birbirleriyle karşılaştırıldı. Klinik değerlendirme amacıyla 3x9 cm lik flep alanı içerisinde nekrotik alanın tüm flep alanına oranlaması; histopatolojik değerlendirme amacıyla ise örneklerde PMNL, lenfosit yoğunluğu, kapiller damar proliferasyonu,

fibroblast proliferasyonu, kollagen yoğunluğu ve ödem olmak üzere altı adet parametre göz önüne alındı. Biyokimyasal değerlendirmede serum ve dokuda Malondialdehit (MDA) değerleri ölçüldü. Veriler *Kruskal Wallis Varyans Analizi* ve *Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U Testi* ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

1. Yüze Alan Değerlendirmesi

Fleplerin durumları günlük olarak izlendi. Tüm gruplarda ameliyat sonrası ikinci günde flep distallerinde renk değişikliği ve soğukluk saptandı. Beşinci günde beslenme bozukluğu olan flep distallerinde nekroz gelişimi ve demarkasyon hatları belirginleşmeye başladı. Yedinci günde fleplerde oturmuş olan nekroz alanları görüldü.

Postoperatif 7. günün sonunda anestezi altındaki deneklerin flepleri eşit mesafeden Canon IXUS 70 (Canon Inc. JAPAN) digital fotoğraf makinası ile fotoğraflandı. Fotoğraflar Photoshop CS4 (Adobe Systems. USA) ve Windows 7 (Microsoft Corporation. USA) programı kullanılarak grafikleştirildi. Photoshop programında, önce nekrotik alan çizimi sonra tüm flebin alan çizimi yapılarak piksel sayıları kaydedildi (Resim 4). Değerler birbirine oranlandı ve yüzde alan olarak ifade edildi. Fleplerde şüpheli olarak görülen alanlar nekrotik olarak değerlendirildi.



Resim 4: Photoshop CS4 programı ile flep yüzey alan ölçümü

2. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji

Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bir patoloji uzmanı tarafından, değerlendirilen materyalin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin yapıldı.

Gruplardan yedinci günde flep nekrotik ile sağlam doku arasındaki geçiş zonundan alınan 1x1 cm'lik doku biopsileri %10'luk formalinde tespit edildikten sonra parafin bloklara gömüldüler. Mikrotomla 4 mikronluk kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Örneklerde PMNL, lenfosit yoğunluğu, kapiller damar proliferasyonu, ödem, fibroblast proliferasyonu ve kollagen yoğunluğu olmak üzere altı adet parametre göz önüne alındı. Patolojik değerlendirmeler yapılırken skorlama uygulandı (Tablo 3).

Tablo 3: Histopatolojik skorlama

	az	orta	yoğun
PMNL yoğunluğu	1+	2+	3+
Lenfosit yoğunluğu	1+	2+	3+
Kamar proliferasyonu	1+	2+	3+
Ödem	1+	2+	3+
Fibroblast proliferasyonu	1+	2+	3+
Kollagen yoğunluğu	1+	2+	3+

3. Biyokimyasal Değerlendirme

Malondialdehitin asidik ortamda tiobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm'de absorbansının ölçülmesi prensibine dayanan Ohkawa ve ark.nın (83) yöntemi uygulanarak ölçüldü. Kısaca, 0.5 ml doku homojenatı üzerine %8.1 sodyum dodesil sülfat 0.2 ml, pH'sı 3.5 olan %20 asetik asit 1.5 ml ve %0.8 tiobarbitürik asit solüsyonu 1.5 ml eklenerek 95°C'de 60 dakika ısıtıldı. Soğutulduktan sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Üst tabakanın absorbansı 532 nm'de ölçüldü. Standard olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğinden numunedeki MDA miktarı hesaplandı ve nmol/g doku olarak ifade edildi. Aynı işlemler ile serumda çalışılarak serum MDA düzeyi ölçüldü ve nmol/ml olarak ifade edildi. .

4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizleri ve tanımlayıcı özellikleri değerlendirildi. Verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplanarak sayısal değerleri ile birlikte verildi. İstatistiksel analiz için tanımlayıcı testlerden *Kruskal Wallis Varyans Analizi* ve *Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney-U* testleri

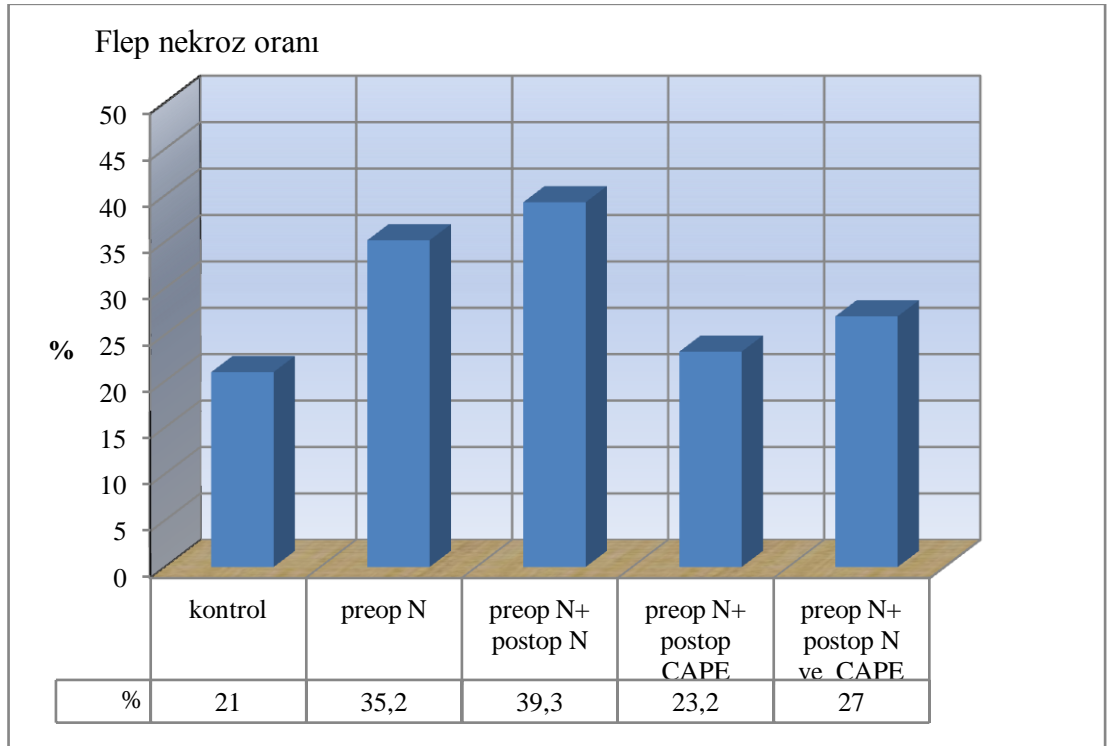
kullanıldı. Nonparametrik değerlendirmeler ise çalışmamızda kullanılmadı. Tüm istatistiksel testlerin analizinde SPSS programı kullanıldı (SPSS 10.0 for windows; Chicago, IL, USA). İstatistik anlamlılıkta p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

1. Yüzey Alan Değerlendirme Sonuçları

Nikotin etkisi altındaki cilt fleplerine CAPE'in etkisini araştıran bu çalışmada fleplerde saptanan ortalama nekroz oranları, grup 1'de %21.0, grup 2'de %35.2, grup 3'te %39.3, grup 4'te %23.2, grup 5'te ise %27.0 olarak bulundu (Şekil 12).

Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Her grup birbirleri ile karşılaştırıldı. Grup 1 – 2, grup 1 – 3, grup 2 – 4, grup 3 – 4 ve grup 3 – 5 arasında nekroz yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. ($p=0.0001$).



Şekil 12 : Çalışma ve kontrol gruplarının nekroz oranlarının karşılaştırılması

Bu sonuçlara göre, preoperatif nikotin alan grupta kontrol grubuna göre nekroz oranının arttığı görüldü. Hem preoperatif hemde postoperatif nikotin alan grup, nekroz oranının en yüksek olduğu grup idi. Postoperatif nikotine devam edilen ve CAPE alan grupta nekroz oranı CAPE almayan 2. ve 3. gruba düşük olarak bulundu. Tedavi grupları içerisinde nekroz oranı en düşük grubun ise postoperatif sadece CAPE alan grup olduğu bulundu. Bu grupta nekroz oranı kontrol grubundan yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kontrol ve deney gruplarının flep nekroz oranları Tablo 4'te, ortalamaları ve

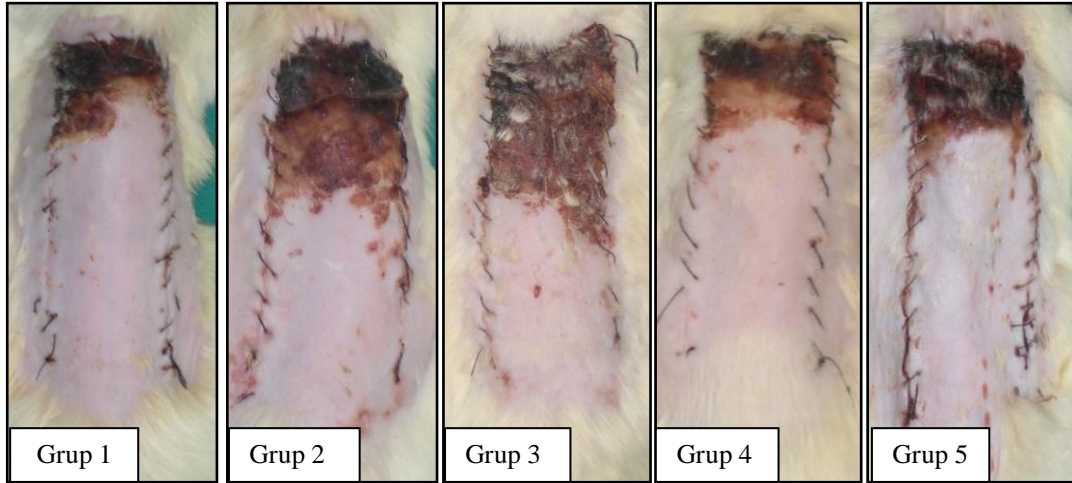
standart sapmaları Tablo 5’te gösterildi. Resim 5’te gruplardan örnek fotoğraflar verildi.

Tablo 4 : Gruplarda flep nekroz oranları

Gruplar ve Denekler		Flep nekroz oranları %
Grup 1 Kontrol grubu	1	16,5
	2	16,9
	3	19,8
	4	24,6
	5	26,9
	6	21,4
	7	22,3
	8	19,9
Grup 2 Preop N grubu	1	35,8
	2	28,4
	3	38,6
	4	41,8
	5	43,6
	6	36,0
	7	27,5
	8	30,4
Grup 3 Preop N + postop N grubu	1	39,4
	2	49,5
	3	49,1
	4	29,4
	5	34,7
	6	35,2
	7	35,0
	8	42,1
Grup 4 Preop N + postop CAPE grubu	1	19,0
	2	26,8
	3	25,4
	4	21,1
	5	23,6
	6	27,1
	7	24,4
	8	18,6
Grup 5 Preop N + postop N+CAPE grubu	1	26,4
	2	24,2
	3	22,3
	4	25,0
	5	34,4
	6	20,5
	7	30,7
	8	32,7

Tablo 5: Gruplarda flep nekroz oranı ortalamaları ve standart sapmaları

Gruplar	Nekroz oranı ortalama ve standart deviasyonları
1	% 21.0 ± 3.5
2	% 35.2 ± 6.0
3	% 39.3 ± 7.1
4	% 23.2 ± 3.3
5	% 27.0 ± 5.0



Resim 5 : Postoperatif yedinci günde, kontrol ve deney gruplarından çekilen örnek fotoğraflar.

2. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Postoperatif yedinci günde flep nekroz-normal doku geçiş zonundan alınan doku örneklerinde, PMNL, lenfosit, damar poliferasyonu, ödem, fibroblast ve kollojen yoğunluğu değerlendirildi. Sonuçlar skorlanarak Tablo 6'da gösterildi. Resim 6'da gruplardan örnek histopatolojik kesitler verildi.

Sonuçlar istatistiksel olarak birbirleri ile karşılaştırıldı (Tablo 7).

PMNL yoğunluğu açısından skorum değerleri, grup 1 – 2, grup 2 – 4, grup 2 – 5 ve grup 3 – 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.0001)

Lenfosit yoğunluğu açısından skorum değerleri, grup 1 – 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.044)

Tablo 6: Kontrol ve deney gruplarının histopatolojik inceleme skorları

Gruplar ve Denekler	PMNL	Lenfosit	Damar Proliferasyonu	Ödem	Fibroblast Yoğunluğu	Kollojen Yoğunluğu	
Grup 1	1	1	2	2	2	2	1
	2	2	1	2	2	1	2
	3	1	1	1	1	1	1
	4	1	2	2	2	2	1
	5	1	1	1	1	1	1
	6	1	1	1	1	1	1
	7	1	1	1	1	1	1
	8	2	2	2	2	1	1
Grup 2	1	3	2	3	3	3	3
	2	2	2	2	2	2	3
	3	3	1	3	2	2	3
	4	3	2	3	3	3	2
	5	3	1	3	3	3	2
	6	3	2	3	3	3	3
	7	3	2	3	3	3	3
	8	2	2	3	2	3	2
Grup 3	1	1	2	3	2	2	2
	2	2	3	3	2	3	3
	3	3	3	3	2	3	2
	4	3	2	3	3	3	3
	5	3	2	3	3	3	3
	6	3	2	3	1	3	2
	7	2	2	3	2	3	2
	8	2	2	3	2	3	3
Grup 4	1	1	2	1	1	2	1
	2	1	3	2	1	2	1
	3	2	1	2	2	1	1
	4	1	1	1	1	1	1
	5	1	2	2	1	2	1
	6	1	1	1	1	1	1
	7	1	2	2	2	2	2
	8	1	2	2	1	2	1
Grup 5	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1
	3	1	1	1	1	1	1
	4	2	2	2	2	2	2
	5	1	1	1	1	1	1
	6	1	2	1	1	1	1
	7	2	2	1	2	1	1
	8	1	2	1	1	2	1

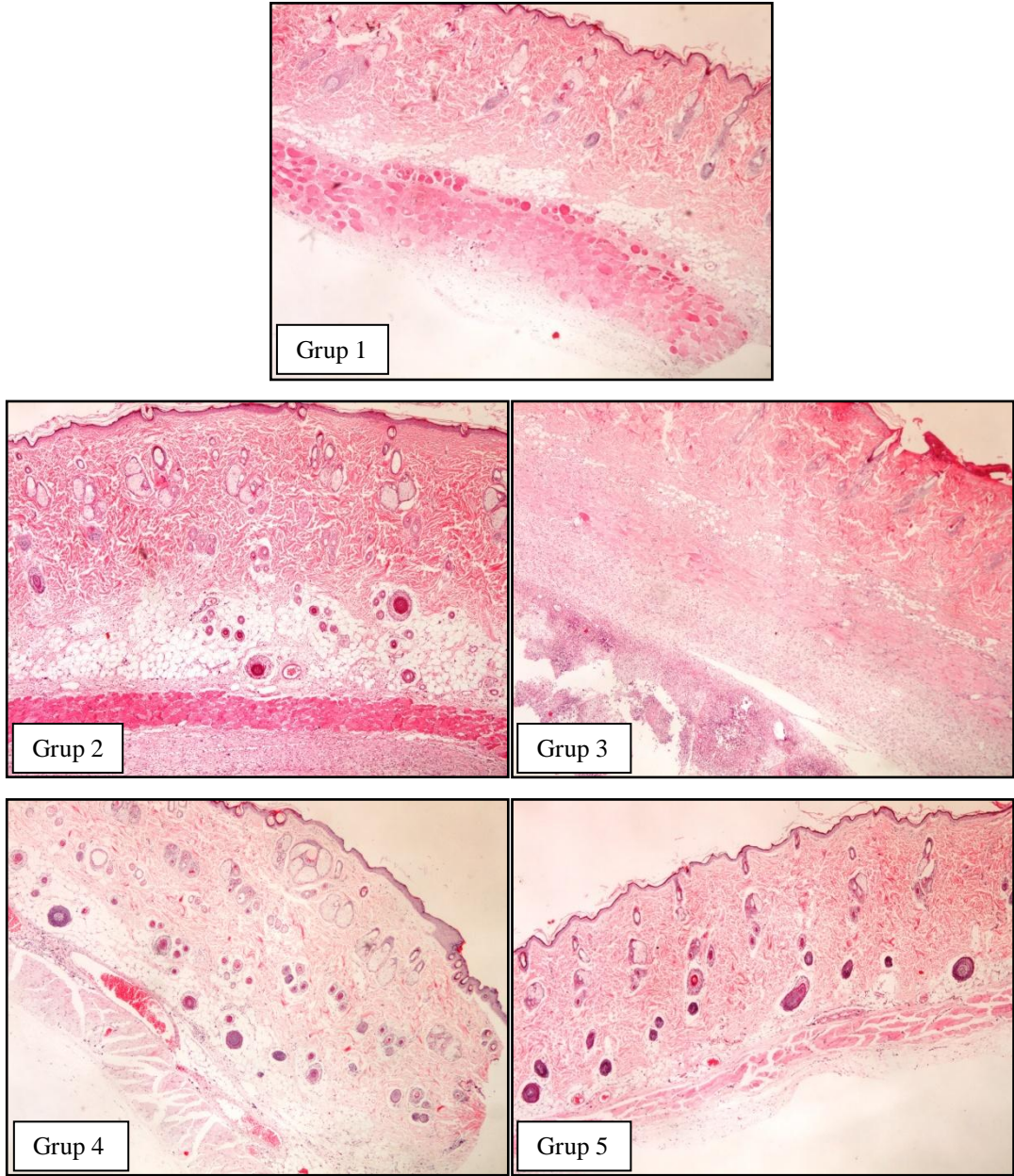
Damar proliferasyonu açısından skora göre grup 1 – 2, grup 1 – 3, grup 2 – 4, grup 2 – 5, grup 3 – 4 ve grup 3 – 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.0001)

Ödem açısından skora göre grup 1 – 2, grup 2 – 4 ve grup 2 – 5

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0.0001$)

Fibroblast yoğunluğu açısından skorumla değerleri, grup 1 – 2, grup 1 – 3, grup 2 – 4, grup 2 – 5, ve grup 3 – 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0.0001$)

Kollojen yoğunluğu açısından skorumla değerleri, grup 1 – 2, grup 1 – 3, grup 2 – 4, grup 2 – 5, grup 3 – 4 ve grup 3 – 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0.0001$)



Resim 6 : Kontrol ve deney gruplarına ait fleplerin iskemik geçiş zonlarından alınan doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi (HE, x40)

Tablo 7 : Grupların histopatolojik inceleme skorları ortalamaları ve standart sapmaları

Gruplar	PMNL	Lenfosit	Damar Proliferasyonu	Ödem	Fibroblast Yoğunluğu	Kollojen Yoğunluğu
Grup 1	1.25 ±0.46	1.38 ±0.52	1.50 ± 0.53	1.50 ±0.53	1.25 ±0.46	1.13 ±0.35
Grup 2	2.75 ±0.46	1.75 ±0.46	2.88 ± 0.35	2.63 ±0.52	2.75 ±0.52	2.63 ±0.52
Grup 3	2.68 ±0.74	2.25 ±0.46	3.0 ± 0	2.13 ±0.64	2.88 ±0.35	2.50 ±0.53
Grup 4	1.13 ±0.35	1.75 ±0.71	1.63 ± 0.52	1.25 ±0.46	1.63 ±0.52	1.13 ±0.35
Grup 5	1.25 ±0.46	1.50 ±0.53	1.13 ±0.35	1.25 ±0.46	1.25 ±0.46	1.13 ±0.35

Sonuçlara göre PMNL yoğunluğu, kontrol grubu ile postoperatif CAPE alan 4. ve 5. gruplarda düşük, diğer gruplarda yüksek bulundu.

Lenfosit yoğunluğu, hem preoperatif hem de postoperatif nikotin alan 3. grupta yüksek, kontrol grubunda çok düşük, diğer gruplarda orta düzeyde ve benzer olarak bulundu.

Damar proliferasyonu, ödem, fibroblast ve kollojen yoğunluğu, postoperatif tedavi almayan 2. ve 3. grupta yüksek, diğer gruplarda düşük ve benzer olarak bulundu.

3. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları

Postoperatif yedinci günde deneklerde, serumda ve flep nekroz-normal doku geçiş zonundan alınan doku örneklerinde lipit peroksidasyon göstergesi olan MDA çalışıldı. Çalışma sonunda tüm deneklerin sonuçları Tablo 8’de gösterildi.

Serum ve doku MDA sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 9).

Serum MDA sonuçları açısından skora göre değerleri, grup 1 – 2, grup 1 – 3, grup 2 – 4, grup 2 – 5, grup 3 – 4 ve grup 3 – 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.0001)

Doku MDA sonuçları açısından skora göre değerleri, grup 1 – 2, grup 1 – 3, grup 1 – 4, grup 2 – 4, grup 2 – 5, grup 3 – 4, grup 3 – 5 ve grup 4 – 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.0001)

Bu sonuçlara göre, serumda, lipit peroksidasyonunun diğer bir deyişle doku hasarının göstergesi olan MDA, postoperatif nikotin alan grupta en yüksek olmak üzere, 4. ve 5. grupta yüksek saptandı. Her iki tedavi grubu ve kontrol grubunda ise düşük saptandı. Dört hafta nikotin sonrası postoperatif CAPE alan grupta MDA

seviyesi kontrol grubuna çok yakın olarak saptandı. Doku MDA sonuçları değerleri ise serum düzeyleri ile paralel saptanmış olup tek farkı, postoperatif CAPE alan grupta MDA seviyesi kontrol grubundan daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 8 : Kontrol ve deney gruplarında, serum ve dokuda MDA düzeyleri

Gruplar ve Denekler	Serum MDA nmol/ml	Doku MDA nmol/gr yaş doku	
Grup 1	1	10,1	214
	2	9,3	219
	3	8,1	204
	4	6,7	184
	5	7,8	197
	6	10	232
	7	8,4	204
	8	8,5	209
Grup 2	1	11,1	265
	2	9,3	328
	3	13,5	356
	4	10,9	246
	5	11,3	339
	6	13,9	318
	7	14,5	295
	8	10,4	276
Grup 3	1	13,3	341
	2	14,8	358
	3	15,5	393
	4	13,8	319
	5	11,4	323
	6	13,7	327
	7	14,6	334
	8	16,3	406
Grup 4	1	8	155
	2	8,1	177
	3	6,9	128
	4	9,7	181
	5	9,6	129
	6	8,5	124
	7	9	163
	8	10,8	151
Grup 5	1	8,9	193
	2	9,3	217
	3	9,2	212
	4	10,5	228
	5	10,3	208
	6	9,1	183
	7	10,7	195
	8	8,2	198

Tablo 9 . Kontrol ve deney gruplarında, serum ve dokuda MDA düzeyleri ortalamaları ve standart sapmaları

Gruplar	Serum MDA nmol/ml	Doku MDA nmol/gr yaş doku
Grup 1	8.6 ± 1.1	207.8 ± 14.4
Grup 2	11.8 ± 3.4	302.8 ± 38.6
Grup 3	14.1 ± 1.4	350.1 ± 32.9
Grup 4	8.8 ± 1.2	151.0 ± 22.2
Grup 5	9.5 ± 0.8	204.2 ± 14.6

Sonuçta, güçlü antioksidan etkinliğe sahip olan CAPE'in nikotinin neden olduğu doku hasarının göstergesi olan MDA düzeylerini hem serumda hem de dokuda belirgin olarak düşürdüğü gösterildi.

TARTIŞMA

Random paternli deri flepleri, plastik cerrahide oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak herhangi bir nedenle flep dolaşımı olumsuz etkilendiği zaman flep distalinde nekrozlar gelişebilmekte, bu durum hem hasta hem de cerrah açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu tür fleplerin yaşayabilirliğinde en önemli etken flebin yeterli kan akımına sahip olmasıdır. Flep dolaşımının bozulduğu durumlarda doku oksijen seviyesinin düşmesine bağlı olarak, hücre içi metabolizma aerobikten-anaerobiğe döner. Bu, membran transport mekanizmasını bozacak olan laktat birikimine, hücredeki pH seviyesinin düşmesine ve iyonik pompalardaki ATP depolarının boşalmasına neden olur. Dolaşım normale dönüp dokuya tekrar oksijen girmesi ile birlikte serbest oksijen radikali oluşumu meydana gelir (84). Serbest oksijen radikallerinin protein, karbonhidrat ve yağ içeren bütün hücre yapılarına toksik etkileri vardır. Daha da önemlisi, meydana gelecek endotelial hasar, trombosit ve nötrofillerin damar duvarına yapışmasına yol açacak, bu da pıhtılaşma sürecini başlatacaktır (85).

Sigara günümüzün en önemli halk sağlığı problemlerinin başında gelmektedir. İçermiş olduğu çok sayıdaki oksidan ajan aracılığı ile organizmadaki tüm sistemleri olumsuz olarak etkilemektedir. Sigara içimi ile nikotin, karbon monoksit ve hidrojen siyanid gibi zararlı maddelere maruz kalınmaktadır. Nikotin eritrosit, fibroblast ve makrofaj proliferasyonunu azaltmakta ve sonuç olarak kollajen sentezini bozmaktadır. Ayrıca, trombosit adezyonunu artırır, trombotik mikrovasküler oklüzyona neden olur ve bu da doku hipoksisine yol açar. Bununla beraber, adrenalin salınmasını artırması sonucu vazokonstriksiyon oluşturması da iskemiye neden olur (86,87). Karbon monoksit, oksijen yerine hemoglobine bağlanır ve karboksi hemoglobin oluşur; bu da doku hipoksisine neden olur (86,87). Hidrojen siyanid ise, oksidatif metabolizma ve oksijen transport sisteminde gerekli enzimleri bloke eder (86,87). Bu üç faktör beraberce, yara iyileşmesini bozarlar. Nikotin, vasküler sisteme etki ile vazokonstriksiyon oluşturmakta ve dokularda iskemi yaparak hasarlı dokunun iyileşmesi için gereken beslenme desteğini önlemekte ve iyileşmeyi engellemektedir.

Nikotin sigara dumanının zararlı etkilerinden sorumlu olan majör toksik maddedir. Kronik nikotin maruziyeti, lipid peroksidasyon ürünlerinin artışıyla ve serbest radikal süpürücü enzimlerin aktivitelerinin azalmasıyla sonuçlanır. Buna rağmen diğer araştırmacılar, nikotinin oksidatif stres üzerinde koruyucu özelliği olduğunu savunmuşlardır. Bazı araştırmacılara göre nikotinin, verilen nikotin dozuna ve etki mekanizmalarındaki farklılığa bağlı olarak oksidatif stres üzerinde iki farklı rolü vardır. Bu nedenle, yüksek dozlardaki nikotin nörotoksisiteyi indükleyerek oksidatif stresi uyarabilir. Düşük dozlarda verildiğinde ise antioksidan olarak etki gösterebilir ve önemli bir nöroprotektif etkiye sahiptir (88,89).

Sigara içimi ile oluşan mikrovasküler olumsuz etkilerden nikotin sorumlu iken yara iyileşmesindeki kötü etkilerde nikotinin yanında karbon monoksit ve hidrojen siyanid de rol oynamaktadır. Karbon monoksit, hemoglobine bağlanıp karboksihemoglobin oluşturur ve dokulara yeterli oksijen dağılımını engeller. Hidrojen siyanid ise oksidatif metabolizma ve oksijen transportunu bozarak dokuda hipoksik etki oluşturur. Nikotin ise, periferik vasküler sistemdeki vazokonstriksiyon sonucu doku iskemisi yapma yanında, trombüze eğilimi artırması ve kan hücreleri üzerindeki kötü etkileri ile yara iyileşmesinin bozulmasına da neden olmaktadır (90).

Krueger ve ark. (90) sigara kullanan hastaların elektif rekonstrüktif veya estetik cerrahi açısından değerlendirilmesi ve operasyon planlanması için bir algoritma düzenlemiştir. Burada önerilen yöntem; operasyon öncesi en az dört hafta sigarasız periyodun sağlanmasıdır. Hastanın buna uyup uymamasına bağlı olarak plan yapılmalıdır. Hasta önerilere uymamış ise cerrahi ertelenir, hastaya kendine yardım veya grup terapileri ile profesyonel yardım veya farmakoterapi gibi yardımlar önerilir. Bununla beraber acil onarım gerektiren ve bu dört haftalık periyodun beklenemeyeceği durumlarda, nikotinin etkilerini sınırlayabilmek için farmakoterapinin göz önünde tutulması önerilmektedir.

Acil onarım gereken hastalar, plastik ve rekonstrüktif cerrahi hastalarının önemli bir kısmını oluşturur. Malignite hastaları, el yaralanmaları ve travmatik defekti olan hastalar bu gruptandır. Bu hastalara yapılan cerrahide random paternli flep uygulamalarından, parmak replantasyonu ve serbest fleplerdeki mikrovasküler anastomozlara kadar geniş bir yelpaze sözkonusudur. Sigaranın, yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri ile birlikte çeşitli mekanizmalarla deri fleplerinde nekroz

riski ve mikrovasküler tromboza eğilim riskini artıran etkileri mevcuttur. Sigara içen ve acil cerrahi gereken hastalarda gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde yardımcı olabilecek tek mekanizma farmakoterapi gibi görünmektedir.

Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızda sigara içimi benzeri etki oluşturmak için deneklere 2 mg/kg yüksek doz nikotin uyguladık ve oksidatif hasar oluşturmayı amaçladık. Nikotinin neden olduğu oksidatif stresin hedef dokularından birisi olan deri fleplerinde, CAPE'in antioksidan etkisiyle, serbest radikal oluşumunu ve sonuçta doku hasarını azaltmayı düşündük.

Rohrich ve ark. (91) flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik kullanılacak bir ilaç veya uygulama için ideal özelliklerinin; kolay uygulanabilir, güvenilir, ucuz, kolay ulaşılabilir ve etki mekanizması tam olarak bilinen bir ajan olması gerektiğini bildirmişlerdir.

Random paternli deri fleplerinde nekrozun azaltılması amacıyla deneysel flep modellerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), ketorolak, topikal lidokain ve prilokain, deksametazon ya da karnitin, topikal oleik asit ya da nitrik oksit gibi farmakolojik ajanların yanı sıra sempatotikler, serbest radikal süpürücüleri, hemoreolojik ajanlar ve vazodilatörler de kullanılmıştır.

Flep cerrahisinde komplikasyonlardan kaçınmak için doğru flep seçim ve planlaması ile doğru cerrahi teknik şarttır (91,92). Bununla birlikte aynı boyut ve yerleşim bölgesinden hazırlanan fleplerin arteriyel beslenmesinde farklılık olabilmektedir.

Taylor (93,94) cerrahi geciktirme işlemiyle flep aksı boyunca anastomotik bağlantılarda genişlemenin gerçekleşmesi sağlanarak komşu vasküler alanın flebe güvenle dahil edilebileceğini bildirmektedir. Cerrahi geciktirme işleminin, flep yaşam alanını, oluşturduğu hipoksiye yanıt olarak anastomotik bağlantıların açılması ile arttırdığı gösterilmekle birlikte iki ayrı operasyon gerektirmesi kullanımını sınırlamaktadır.

Stewart ve ark. (95) hiperbarik oksijenin (HBO) random paternli cilt fleplerinde sağkalımı arttırdığını göstermiştir . Ancak HBO tedavisinin yapılabileceği merkezler sınırlı sayıdadır ve pratikte kullanımı zordur. HBO tedavisinin sistemik bazı hastalıklarda kontrendike olması da her hastada kullanımını ortadan kaldırır. Bu yüzden klinikte kullanımı sınırlıdır.

Hart ve ark. (96) 2006 yılında ratlarda, fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan sildenafilin intraperitoneal olarak kullanılmasının, vazodilatasyon etkisiyle deri fleplerinde nekroz oranını %24 oranında azalttığını bildirmiştir. 2000 yılında Telliöğlu ve ark. (97) random paternli fleplerde intraperitoneal karnitin kullandılar. Karnitinin glikozun oksidatif yoldan kullanımını arttırması, adozin trifosfat sentezini arttırması ve laktat üretimi ile asidozu azaltması prensibinden yola çıkan araştırmacılar, ilacın doza bağımlı olarak flep yaşam oranını arttırdığını göstermişlerdir.

Deri fleplerinde, iskemi toleransının en az olduğu bölge flep distalidir. Bu bölge, kutanöz kan akımının en az olduğu bölgedir. Flep kaldırılmasından ancak 24 saat sonra bu bölgede kan akımı belirgin olarak artmaktadır. İskemiye takiben revaskularizasyondaki yetersizlik '*no-reflow fenomen*'i olarak tanımlanmaktadır. Cilt fleplerinde bu durum, doku nekrozundan önceki mikrovasküler tıkanma (hücreyel ödem, adrenerjik kökenli vazokonstriksiyon), lümen obstruksiyonu (trombosit tıkaçları), lökositlerin infiltrasyonu ve aktivasyonu veya bunların kombinasyonları ile olur. Flep sağkalımında tüm bu basamaklar göz önüne alınmış, geliştirilen ve geliştirilmekte olan maddelerin bu mekanizmaların bir veya birkaçını etkileyebilecek potansiyelde olması amaçlanılmış ve flep yaşamını attırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmalardan bazılarına bakıldığında; Zaccaria ve ark. (98) C vitaminin iskemi – reperfüzyon hasarını azalttığını, Axford – Gately ve ark. (99) ise yüksek doz E vitamininin iskemiye azaltıcı yönde olumlu rol oynadığını göstermişlerdir. Manson ve ark. (100) venöz oklüzyon ile iskemi oluşturdukları sıçan epigastrik ada fleplerinde reperfüzyon öncesinde tek doz süperoksid dismutaz uyguladıklarında; bu fleplerin %50'sinde sağkalım saptarken; kontrol fleplerinin hiçbirinin yaşamadığını görmüşlerdir. İm ve ark. (81) ise allopurinol ile yaptıkları çalışmada benzer sonuçları elde etmişlerdir. Angel ve ark. (82) hematoma sonucu oluşan flep nekrozunda lipid peroksidasyon ürünlerinde artış saptamışlar ve radikal temizleyiciler kullanarak nekroz oranlarında azalma elde etmişlerdir. Demir bağlayıcı ve serbest radikal temizleyici olan deferroksaminin de deri fleplerinde sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Ashoori ve ark. (103) random paternli flepler ve ada fleplerindeki kutanöz mikrozomal sistemin oksidatif bir uyarıcı FeCl₃ ile oksiradikalleri oluşturma

potansiyeline sahip olup, lipid peroksidasyonu için hedef oluşturduğunu in vitro olarak göstermişlerdir. İn vivo olarak ise lipid peroksidasyonunun yalnızca reperfüzyon sonrasında değil, iskemi sırasında da oluştuğunu, miktarının süreye bağımlı olarak değişiklik gösterdiğini ve flebin yalnızca orta kısmında oluştuğunu göstermişlerdir. Nakatsuka ve ark. (102) domuzlarda deri, kas-deri fleplerinde kapiller kan akımı ve flep yaşayabilirliği üzerine glukokortikoidlerin etkinliğini araştırmışlar ve flep yaşamına olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmalarda, sistemik olarak kullanılan ajanların ortaya çıkardığı yan etkiler olabileceği düşünülerek son yıllarda lokal etkili ajanlar da denenmektedir. Organik bir nitrat olan ve düz kaslarda relaksasyona yol açan nitrogliserin bu amaçla kullanılan ajanlardan biridir. Rohrich ve ark. (91) nitrogliserini deneysel rat ve domuz fleplerinde lokal olarak kullandılar ve dorsal cilt flepleri yaşam oranlarında anlamlı derecede artış olduğunu gözlemlediler. Buna benzer bir çalışma yavaş ve devamlı nitrogliserin salınımına yol açarak yarı geçirgen bir sistem ile kombine edilerek kullanılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (104).

Fenoksibenzamin ve fentolamin bilindiği gibi alfa reseptör blokajı yapar. Sempatik sinir sistemi ise alfa reseptörleri üzerinden vazokonstriktif etkili nörotransmitter salınımına sebep olmaktadır. Goshen ve ark. (105) alfa reseptör blokajı yapan bu iki ajanı subkutan ve lokal etkili krem formunda kullandılar. Her iki kullanım yolunun da benzer sonuçlar doğurması üzerine sistemik etkisi daha az olan krem formunun kullanılmasını önerdiler.

Lokal etkili vazodilatasyona yol açan ajanlardan biri de kapsasindir. Linuma ve ark. (106) yavaş ilaç salınımına yol açan ofloksasin emdirilmiş silikon jel ile kapsasini kombine ederek random paternli fleplerde kullandılar ve flep yaşam oranlarında artış kaydettiler.

Lidokain ve prilokain'in vazospazmı azalttığı bilinmekte ve mikrocerrahi gerektiren uygulamalarda mekanik vazokonstriktör etkiyi azaltmak amacıyla direk olarak olarak anastomoz hattına uygulanılmaktadır. Topikal etkili lidokain ve prilokain (EMLA) de random paternli fleplerin yaşam oranlarını gözlemek amacıyla deneysel olarak kullanılmış ve flep yaşam oranlarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu kaydedilmiştir (107)

Dimetilsulfoksit ve hidrojenperoksit deneysel flep modelinde lokal olarak

kullanılan ajanlardandır. Araştırmacılar dimetilsulfoksiti hücre membran geçirgenliğini arttırması, hidrojenperoksiti ise lokal oksijen satürasyonunu arttırmak amacıyla kullanmışlar ve bu iki ajanın beraber kullanıldığı flep modelinde yaşam oranlarında artış kaydetmişlerdir (108).

Deneysel olarak flep yaşam oranlarında artışa yol açan tüm bu ilaçların arasında klinikte rutin olarak kullanılan bir ajan henüz mevcut değildir.

Klinik çalışmalarda, trombolitik ajanlar, prostaglandin E1 (PG-E1), heparin, aspirin ve steroid kullanılmıştır. Tüm bu ajanlar ek tedavi maliyeti, olası yan etki ve komplikasyonlar içermektedir. Bu nedenlerle çoğu, klinik uygulamada yaygınlaşmamıştır (109,110).

Forrest ve ark. (38) rat dorsal random patern deri fleplerinde nikotinin flep yaşamı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar nikotinin, flebin yaşayan alan ve uzunluğuna, kapiller kan akımını azaltarak ve distal perfüzyonu bozarak etki gösterdiğini ve bu zararlı etkinin doza ve zamana bağlı olduğunu ileri sürmüşler, nikotinin 2 mg/kg dozunda preoperatif olarak dört hafta subkutan verilmesi ile zararlı etkinin oluştuğunu göstermişlerdir. Nikotinin vasküler yapılar üzerindeki zararlı etkileri, direk endotelial hasar yapma, sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınmasını arttırması, adrenal bezlerden katekolamin salınmasını artırması ve prostaglandinlerin lokal salınmasını veya sentezini azaltması olmak üzere dört muhtemel mekanizma ile açıklanmıştır.

Ratlarda, 2 mg/kg dozunda dört hafta süre ile uygulanan nikotin, ağır içici insan kan düzeyinin iki-üç katı kan nikotin düzeyi oluşturmaktadır. Forrest ve ark. (39) larının nikotin uygulamasından sonra fleplerde gelişen nekrozu araştıran çalışmasında, uzun dönem düşük doz nikotin verilmesi (0,6 mg/kg/24 hafta) ile kısa dönem yüksek doz nikotin (2mg/kg/4 hafta) verilmesi arasında oluşan etkiler arasında fark olmadığı ve bu etkilerin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada mikrovasküler histoloji incelenmiş ve nikotin verilen grupta arterioller ve kapiller düzeyde vazokonstriksiyon morfolojik olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızda, bu bilgiler doğrultusunda ve uygulama kolaylığı nedeniyle, nikotinin kısa dönem – yüksek doz uygulama şekli tercih edilmiştir.

Sigara içimi özellikle, vaskülarizasyonu daha zayıf olan random patern fleplerde zararlı etki göstermektedir. Bununla beraber, deneysel olarak nikotinin,

aksiyel ve serbest flepler üzerine de benzer zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (111).

Bizim çalışmamızda, deneklerde sigaranın zararlı etkilerini ortaya çıkarmak için, Forrest ve ark. tarafından tariflenen şekilde nikotin 2 mg/kg dozunda dört hafta süreyle uygulandı ve nikotinin zararlı etkileri anlamlı derecede nekroz artışı olarak izlendi.

Rees ve ark. (112), yaptıkları retrospektif çalışmada, 1186 yüz germe ameliyatında 121 cilt nekrozu olduğunu bildirmiştir. Yüz germe ameliyatında kaldırılan flepler midfasial bölgeden beslenirler ve bu nekrozların %74'ü sigara içenlerde görülmüştür. İstatistiksel olarak, sigara içenlerde nekroz gelişim oranının %7,5, içmeyenlerde ise %2,7 olduğu rapor edilmiştir. Reifkohl ve ark. (113) da benzer sonuçlar rapor etmiştir.

Goldminz ve ark. (114) yaptıkları retrospektif çalışmada sigara içen hastalarında, yapılan tam tabaka greft veya flep uygulamalarında, sigara içmeyen hastalara göre üç kat daha fazla oranda nekroz izlediklerini, nekroz oranının içilen sigara sayısı ile doğru orantılı olduğunu ve nekroz başladığı zaman sigara içenlerde, içmeyenlere göre üç kat daha geniş nekroz izlediklerini rapor etmişlerdir .

Mastektomilerde veya redüksiyon mamoplastilerde de cilt flepleri oluşturulmaktadır. Sigara içenlerde bu fleplerin beslenmeleri bozuktur ve sigara içen hastalarda yara iyileşme problemleri ve komplikasyon görülme oranı, içmeyenlere göre %30-50 oranında daha fazla izlenmektedir (87). Mastektomi sonrası serbest TRAM (transvers rektus abdominus kas-deri) flebiyle meme rekonstrüksiyonu yapılan 718 hastanın incelenmesinde, sigara içen hastalarda serbest TRAM flebi ile ilgili anlamlı nekroz bulunmazken, mastektomi flepleri ve abdominal flepler gibi random patern fleplerde nekroz artışı izlenmiştir (115).

Sigara içenlerde estetik amaçlı girişimler, nikotinin zararlı etkilerinden kaçınmak için dört hafta mutlak sigarasız geçen bir dönem sonuna ertelenebilir fakat, malign hastalık durumlarında bu şans yoktur (90,116,117). Estetik girişimler öncesi sigarasız geçen dönem sonunda nikotinin vasküler düzeydeki zararlı etkilerinin geri dönüşümü sağlanabilir. Bu süre kesin olarak belli olmamakla beraber birçok plastik cerrah tarafından dört hafta olarak uygulanmaktadır (90,116,117). Sigaranın sistemik etkilerine bağlı oluşabilecek postoperatif komplikasyonlar da göz önünde

tutulmalıdır. Sigara içenlerde postoperatif pulmoner komplikasyon riski yaklaşık altı kat artmıştır ve bu pulmoner komplikasyonların azaltılması için en az altı-sekiz haftalık sigarasız bir dönem gerektiği de bilinmektedir (119).

Sigara kullanan hastalarda estetik operasyon yapılıp yapılmaması konusu halen tartışmalıdır. Kuzey Amerika Plastik Cerrahi Derneği tarafından 2000 yılında yapılan anket tarzı çalışma sonuçlarına göre, halen birçok plastik cerrahın sigara içen hasta grubunda operasyonlarını gerçekleştirmekle beraber, bu grup hastalarda özellikle geniş diseksiyon gerektiren yüz germe, karın germe ve meme küçültme gibi operasyonlardan kaçındıkları ve bu tür operasyonlardan önce hastalarına iki-dört haftalık sigarasız bir dönem önerdikleri rapor edilmiştir (116).

Sigaranın deri üzerindeki bu zararlı etkilerini geri döndürebilmek için çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiştir. Forrest ve ark. nikotinin, norepinefrin ve vasküler direnç üzerindeki etkilerini göz önünde tutarak nikotin antagonisti olan heksametanyum, adrenarjik sinir blokörü olan guanetidin ve α_1 adrenoreseptör antagonisti olan prozasin ile çalışmalar yapmışlardır (120).

Rinker ve ark. (121) 2010 yılında yaptıkları deneysel çalışmada, sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda, kalsiyum kanal blokörlerinin etkisini araştırmışlardır. Kalsiyum kanal blokörleri, periferal vazodilatasyona neden olan, voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini engellemektedir ve bu etkisi ile hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmada, enteral olarak verilen nifedipin ve verapamilin random paternli rat dorsal deri fleplerinde nekrozu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Ancak nifedipin ve verapamil grupları arasında nekroz oranı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sonuçta, aktif sigara içen ve flep cerrahisi gerekli olan hastalarda perioperatif riski azaltmak için kalsiyum kanal blokörlerinin faydalı olabileceği rapor edilmiştir.

Aker ve ark. (122) nikotin etkisi altındaki rat dorsal random patern deri fleplerinde nekrozun önlenmesi için reolojik bir ajan olan pentoksifilini preoperatif olarak kullanmışlardır. Pentoksifilinin eritrosit deformabilitesini arttırıcı etkisi ve mikrosirkülasyonu düzeltici etkisinin yanı sıra, trombosit agregasyonu inhibe edici, prostasiklin seviyesini arttırıcı ve tromboksan A_2 sentezini azaltıcı etkileri ile nekrozu anlamlı olarak azalttığını rapor etmişler ve özellikle sigarayı bırakamayan hastalarda

preoperatif pentoksifilin uygulamasının cilt flep nekrozunun azaltılmasında yararlı olabileceğini bildirmişlerdir .

Davies ve ark. (123) sigara içen hastalarda random patern fleplerin yaşayabilirliğinin artırılmasında vazodilatör ajanların fayda gösterebileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında, fenoksibezamin ve nifedipini enteral olarak, nitrogliserini topikal olarak kullanmışlar ve fenoksibenzamin uygulaması ile anlamlı bir etki izlenmediğini, nifedipin ve nitrogliserinle ise nekrozun anlamlı olarak azaldığını rapor etmişlerdir.

Karlen ve ark. (124) nikotin etkisi altındaki fleplerde α_1 adrenoreseptör antagonist olan terazosini oral ve subkutan olarak kullanmışlar ve oral terazosin ile flep canlılığında artış rapor etmişlerdir.

Russo ve ark. (125), 2006 yılında nikotin etkisi altındaki deri flepleri üzerine '*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*' (TENS) nun etkilerini araştırmıştır. Akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan TENS, deri ısı değişiklikleri ve kan akımı artışını sağlamaktadır. Sonuçta TENS uygulanan deneklerde flep yaşayabilirliğinin arttığını rapor etmişlerdir. Ancak bu etkinin deri kan akımı artışıyla ilgili gibi görünse de mekanizmanın tam olarak anlaşılmadığını belirtmişlerdir.

Yapılan bu çalışmalarda ya nikotinin oluşturduğu hiperadrenerjik durum geri döndürülmeye ya da vazodilatörler veya reolojik ajanlarla, konstrikte olmuş vasküler sistemde dolaşım sağlanmaya çalışılmıştır. Literatür incelenmesinde, nikotin etkisi altındaki flep yaşamına antioksidan bir madde olan CAPE'in etkisi ile ilgili bir araştırma olmaması nedeniyle nikotinin oksidatif stres üzerine etkileri ve serbest radikal oluşumunu arttırıcı etkileri göz önüne alınarak çalışmamız planlanmıştır.

Çalışmamızda aynı zamanda preoperatif nikotin alan deneklerde, postoperatif dönemde nikotinin devamı ve kesilmesi durumunda oluşan değişiklikler izlendi. Postoperatif dönemde nikotine devam edilen deneklerde flep nekrozunda artışın daha fazla olduğu görüldü. Literatürde Campos ve ark. (126) tarafından yapılan ve 'nikotinin zararlı etkilerini azaltmak için flep cerrahisinden kaç gün önce nikotin kesilmeli' sorusunun cevabını araştıran bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Campos ve ark. (126) 2008 yılında aynı çalışmada, random paternli cilt fleplerinde nikotinin zararlı etkilerini önlemek için flep cerrahisinden en az beş gün

önce nikotinin kesilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Literatürde bu konuda değişik görüşler vardır. Preoperatif dönemde, bir günden dört haftaya kadar ve postoperatif dönemde beş günden dört haftaya kadar sigaranın bırakılması önerilmektedir (90). Krueger ve Rohrich (90), elektif kozmetik ya da rekonstrüktif cerrahi adaylarına, peroperatif dört hafta ve postoperatif dört hafta tütün ürünlerini ve nikotin replasman tedavisini bırakmalarını önermişlerdir. Chang ve ark. (115) yaptıkları geniş TRAM flebi serisinde operasyondan dört hafta önce sigaranın bırakılması durumunda, sigara ile ilgili komplikasyonlarla karşılaşmadıklarını sunmuşlardır.

Çalışmamızda, nikotin etkisi altındaki random paternli deri fleplerine CAPE'in etkileri incelendi. Sonuçta CAPE tedavisi alan her iki grupta nekroz oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü. Preoperatif dört hafta boyunca nikotin alan bu iki tedavi grubundan bir tanesi postoperatif sadece CAPE alırken diğeri nikotin ile birlikte CAPE tedavisi aldı. Bu iki grup, tedavi almayan nikotin grupları ile karşılaştırıldığında nekroz oranlarının anlamlı şekilde düştüğü görüldü. Tedavi grupları ile kontrol grubu arasında ise nekroz oranları benzer düzeyde idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Yapılan birçok deneysel çalışmada CAPE'in kuvvetli antioksidan etkileri olduğu gösterilmiştir (54,58,59,62). CAPE antioksidan etkisini XO enzimini inhibe ederek ve doza bağlı serbest radikalleri bağlayarak gerçekleştirmektedir (57,60).

XO enzimi lipid peroksidasyonunda rol oynayan oksidan bir enzimdir ve en önemli serbest oksijen kaynaklarından biridir (57). Vücutta özellikle iskemi esnasında, ATP'nin yıkılması sonucu hipoksantin oluşur. İskemi esnasında bol miktarda sentezlenen hipoksantin ise, reperfüzyon ile ortama oksijen sağlanması sonrası XO'nun katalizlediği bir reaksiyonla ksantine çevrilir. Bu reaksiyon esnasında ortaya süperoksit radikali çıkar ve bu radikal dokulara zararlı etki gösteren hidroksil anyonuna çevrilir.

Yapısında iki adet antioksidan özelliğe sahip hidroksil grubu taşıyan CAPE doza bağlı SOR toplayıcı olarak etki göstermektedir. CAPE'in serbest radikal toplayıcı özelliğini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 2009 yılında yapılan bir çalışmada ratlarda stres ülseri oluşturularak CAPE'nin etkileri araştırılmış ve sonuçta CAPE'in antioksidan ve antienflamatuvar etkileri ile stres ülserini %93 gibi yüksek bir oranda önlediği saptanmıştır (127). Yılmaz ve ark. (128) tarafından streptozosin

ile oluşturulan diyabetik sıçan karaciğerinde SOD ve katalaz (CAT) aktiviteleri araştırılmıştır. CAPE tedavisi verilen grupta SOD ve CAT'ın azaldığı saptanmıştır. CAPE'in SOR süpürücü etkisinden dolayı SOD ve CAT aktivitelerindeki artışı engellediğini öne sürmüşlerdir (128). Koltuksuz ve ark. (56) tarafından yapılan deneysel bir çalışmada ince bağırsak iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede CAPE'in etkisi araştırılmıştır. CAPE'in SOR oluşumunu önlediği ve lökosit infiltrasyonunu inhibe ederek dokuyu hasardan koruduğu bildirilmiştir. Böbrek iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan bir çalışmada ise CAPE'in, E vitamininden daha etkili bir şekilde iskemi-reperfüzyon hasarını baskıladığı ve lipid peroksidasyonunu SOR oluşumunu azaltarak engellediği gösterilmiştir (129).

MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve doku hasarının göstergesi olarak kullanılmaktadır. Flep nekrozunda meydana gelen doku hasarı, lipid peroksidasyonu sonucu oluşmaktadır. Süperoksit radikalleri, direkt endotel membranıyla reaksiyonu, lipid peroksidasyonuna neden olup membran proteinlerinin yıkımına ve hücre geçirgenliğinin artışına, bunların sonucunda stoplazmik şişme ve disfonksiyonun ortaya çıkarmaktadır (76).

Çalışmamızda, CAPE verilen tedavi gruplarında, MDA'nın hem serumda hem de deri dokusunda anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Nekroz oranı ve doku hasarının daha yüksek olduğu ve tedavi almayan diğer gruplarda ise MDA seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Literatürde, sonuçlarımızı destekler nitelikte birçok çalışma bulunmaktadır. Aydoğan ve ark. (130) tarafından 2006 yılında yapılan bir deneysel çalışmada, ratlarda random paternli deri fleplerinde iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine CAPE'in etkileri araştırılmıştır. Sonuçta CAPE tedavisi verilen grupta, flep nekroz oranları ve MDA seviyelerinin anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. CAPE'nin bu etkilerini antioksidan ve antienflamatuar etkisinin olması nedeniyle gerçekleştirdiği vurgulanmıştır.

Hoşnuter ve ark. (131) tarafından 2004 yılında yapılan deneysel çalışmada, yanık modeli oluşturulan ratlarda CAPE tedavisinin, lipid peroksidasyonu ve fazla üretilmesi oksidatif strese neden olan nitrik oksit seviyeleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Sonuçta plazmada MDA ve nitrik oksit seviyelerinin anlamlı şekilde düşük olduğu gösterilmiştir.

Özyurt ve ark. (132) 2007 yılında ratlarda, oksidatif stresle uyarılan iskelet kası iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine CAPE 'in antioksidan etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada aynı zamanda güçlü antioksidan etkileri önceki çalışmalarda kanıtlanan E vitamini ile CAPE tedavisi karşılaştırılmıştır. 1996 yılında Novelli ve ark. (133) yaptıkları klinik çalışmada, biyokimyasal ve morfolojik olarak insan alt ekstremitte oksidatif kas hasarını E vitamini tedavisi ile azaldığını göstermişlerdir. E vitamininin, bu etkilerini, aortik anevrizma rezeksiyonu sonrasında oluşan alt ekstremitte iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı oksidatif stresi azaltarak yaptığı öne sürülmüştür. E vitamini, kas dokusunda MDA ve nötrofil infiltrasyonunu düşürmüştür. Özyurt ve ark. (132) hem kas dokusunda hem de plazmada MDA ve nitrik oksit seviyelerini düşük olarak bulmuşlardır.

Serarslan ve ark. (134) 2007 yılında yara iyileşmesi üzerine CAPE tedavisinin etkilerini araştırmışlardır. Ratların sırt bölgesinde tam kat insizyon yapılarak sütürasyon yapılmış, daha sonra yara iyileşmesini ve doku MDA düzeylerini belirlemek amacıyla doku örnekleri alınmıştır. Sonuçlar incelendiğinde MDA düzeyleri CAPE grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Histopatolojik incelemede CAPE verilen tedavi grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde akut faz reaktanı saptanmış ve epitelizasyonun CAPE grubunda, kontrol grubuna göre bir hafta önce tamamlandığı gösterilmiştir. Normal yara iyileşmesinde, dermal monosit, nötrofil infiltrasyonu, hemoraji ve ödem, akut enflamasyon döneminde artmaktadır. Çalışmada CAPE' in erken dönemde bu aşırı artışı önleyerek yara iyileşmesini hızlandırdığı öne sürülmüştür. Bu sonuçlar, bizim histopatolojik değerlendirme sonuçlarımızla uyumluluk göstermektedir.

Literatürde, sigara ve nikotinin neden olduğu oksidatif stresi önlemek için CAPE haricinde antioksidan maddeler kullanılmış ve MDA seviyeleri çalışılmıştır. Çolakoğlu ve ark. (135) 'nın 2005'te yaptığı bir çalışmada birçok organda kanserojenik olduğu bilinen sigaranın, karaciğerde oluşturduğu hasara karşı uygulanan, güçlü antioksidan etkilere sahip melatonin ve C vitaminin koruyucu etkilerinin belirlenmesini amaçlamıştır. Sonuçta, sigara inhalasyonunun karaciğer dokusunda lipit peroksidasyonuna neden olarak MDA düzeylerini artırdığı ve karaciğer dokusunda yer yer yapısal değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir. Tedavi gruplarında ise MDA düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmış ve histopatolojik

incelemede mononükleer hücre infiltrasyonuna ve hepatosit hasarına rastlanmamıştır. Sigara inhalasyonu sonucu serbest oksijen radikallerine bağlı oluşan hücresel hasarın azaltılmasında C vitamini ve melatonin gibi antioksidanların ilave olarak verilmesinin, organizmanın koruyucu mekanizmalarına destek olacağı kanaatine varılmıştır.

Baskaran ve ark. (136) sigara kullanılmasının, karaciğer, akciğer ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonuna neden olduğunu, bu organlarda oluşan serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisine karşı antioksidan enzimlerin seviyelerinin yükseldiğini saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise Helen ve ark. (137) sigara inhalasyonu sonucu karaciğerde MDA düzeyi, hidroperoksidaz aktivitesi, serbest yağ asidinin, vitamin A, glutatyon ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin arttığını, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinin ve vitamin E ile C içeriğinin azaldığını tespit etmişlerdir. Vitamin C desteği verildiğinde koruyucu enzim aktivitesinin ve lipid peroksidasyon direncinin arttığını saptamışlardır.

Fonseca ve ark. (138) 2004 yılında nikotin etkisi altındaki rat random paternli deri flebi üzerine α_1 reseptör antogonisti olan terazosin ve beta reseptör blokörü olan propranololün antioksidan etkilerini araştırmışlardır. Daha önceki çalışmalardan terazosinin (139) nikotin etkisi altındaki deri flebi nekrozunu azalttığı bilinmekte; ancak antioksidan etkisi analize edilmemişti. Aynı şekilde, miyokard infarktüsünde etkili olduğu kanıtlanan (140) propranololün antioksidan etkinliği çalışmada tartışılmamıştı. Fonseca ve ark. teorik olarak her iki ilacın flep nekrozunu önlemede etkili olacağını düşünerek çalışmayı planlamıştır. Sonuçta yazarlar, terazosinin flep nekroz oranını azaltmasına rağmen MDA düzeylerinde anlamlı değişiklik oluşturmayarak flep üzerine antioksidan etkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir. Propranololün ise flep yaşamına istatistiksel olarak anlamlı derecede olumlu etki yapmadığını, ayrıca MDA seviyelerinde artmaya neden olarak lokal oksidan etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (138).

Pekmez ve ark. (141) 2004 yılında ratlarda sigara inhalasyonu sonucu prefrontal kortekste oluşan yapısal değişiklikler üzerine CAPE'in etkisini araştırmışlardır. İki ay süresince sigara dumanı soluyan ratların prefrontal korteks dokuları incelendiğinde moleküler tabakada vakuolizasyon, nöroglial hücre infiltrasyonu, ve yer yer piknotik hücre tespit edilmiştir. Sigara dumanı ile birlikte CAPE verilen

tedavi grubunda ise sigara maruziyetinin neden olduğu yapısal değişikliklerin büyük ölçüde azaldığı ve doku görünümünün kontrol grubuna benzediği tespit edilmiştir. Bu etkilerden, CAPE'nin antioksidan özelliğinin sorumlu olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda yapılan histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre, preoperatif nikotin alıp postoperatif serum fizyolojik ya da nikotin alan deney gruplarında PMNL ve lenfosit infiltrasyonu ile ödem formasyonunun artmış olduğu görüldü. Postoperatif dönemde CAPE tedavisi alan gruplarda ve kontrol grubunda ise bu yanıtın normal düzeyde olduğu görüldü. Bu etkiden CAPE'nin antienflamatuar etkisinin sorumlu olduğu düşünüldü.

Nötrofil infiltrasyonu, enflamatuar sürecin derecesini belirler. Ortamda toksik serbest radikallerin bulunması, nötrofillerden lipit mediatörlerin salınımına neden olur. Doku hasarının başlamasında ve devamında bu enflamatuar durumun etkileri vardır (142).

CAPE güçlü bir nükleer transkripsiyon faktörü kappa B (NF-kB) inhibitörüdür. NF-kB immün ve enflamatuar olayların düzenlenmesinde ve hücre yaşamında çok önemli role sahip bir transkripsiyon faktörüdür (55). Sitokinler, nörotransmitterler ve SOR, NF-kB'yı aktive ederler. NFkB; sitokinlerin, proteazların, adezyon moleküllerinin ve diğer enflamatuar mediyatörlerin ekspresyonunu uyarır (56). Siklooksijenaz yolda ise; CAPE siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin enzim aktivitesini suprese eder ve COX-2 gen ekspresyonunun aktivasyonunu inhibe eder. SOR, güçlü kemotaktik potansiyelleri ile IL-1, IL-6, TNF- α gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin oluşumunu ve serbestleşmesini uyarırlar. Bu mediyatörler dokuda nötrofil infiltrasyonuna neden olur. CAPE burada NF-kB aktivasyonunu potent ve spesifik olarak inhibe ederek nötrofil birikiminini ve sistemik enflamatuar mediyatörlerin serbestleşmesini engellemektedir (60,61).

Çalışmamızda da CAPE'in nötrofil infiltrasyonunu engellediği gösterilmiştir. Bu etkisini de NFkB yolağı üzerinden yapmış olabilir. Konuyla ilgili 2009 yılında yapılan bir tez (127) çalışmasında stres ile oluşturulan mide mukoza hasarlanması üzerine CAPE'in etkileri araştırılmış, stres grubunda histopatolojik olarak nötrofil infiltrasyonunun belirgin olduğu, buna karşılık CAPE grubunda infiltrasyonun engellendiği saptanmıştır. CAPE'in antienflamatuar özelliklerinin stres ülserini engellemede katkı sağlamış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki histopatolojik değerlendirme sonuçlarımıza göre, damar proliferasyonu, fibroblast ve kollojen yoğunluğu, iltihabi hücre infiltrasyonu nikotin gruplarında artmış olarak bulundu. CAPE gruplarında ise kontrol grubuna benzer ve normal düzeyde idi.

Literatür incelendiğinde, bu konuda çelişkili sonuçlar olduğu görüldü. Shervin ve ark. (86) nikotin uygulaması sonrasında yara dokusunda makrofaj ve fibroblast proliferasyonunun azaldığını sunmuştur. Başka bir araştırmacı da yine nikotinin fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek kollojen birikmesini engellediğini ve sonuçta yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini belirtmiştir (143).

Nikotin derideki etkilerini nikotinik tip asetilkolin reseptörleri (nAChR) aracılığı ile yapar ve asetilkolin agonistidir (144). Nikotin, bu yol ile deride, keratinosit adezyonunu, diferensiyasyonu ve apoptozunu artırırken keratinosit migrasyonunu inhibe ederek epitelizasyonu yavaşlatır (26)

Jacobi ve ark (145) 2002 yılında nikotinin anjiogenezi uyararak yara iyileşmesini arttırdığını öne sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada, diyabetik farelerde oluşturulan yara modelinde elde edilen histolojik skorların nikotin grubunda ve nikotinin etkisini taklit eden nAChR agonisti epibatidin grubunda yüksek, nikotin antagonisti heksametonyum grubunda ise düşük bulmuşlardır. Ayrıca başka çalışmalarda nikotinin, *in vivo* ve *in vitro* olarak, potent bir anjiogenezi stimülanı olduğu (51) ve endotel hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ile tüp formasyonu oluşumunu uyardığı (146) belirtilmektedir. Bunlar yeni damar oluşumunun temelidir.

Başka çalışmalarda, nikotinin, bFGF ve TGF- β 1 gibi büyüme faktörlerinin salınımını uyardığı gösterilmiştir (147,148). Conklin ve ark. (149) da nikotin ve nikotinin ana metaboliti olan kotininin, endotel hücrelerinden *vascular endothelial growth factor* (VEGF) salınımını uyardığını belirtmektedir.

Heeschen ve ark. (49) 2003 yılında tavşanlarda alt extremité iskemi modelinde, nikotinin anjiogenezi uyardığını, kollateral damar oluşumunu arttırdığını ve hemaodinamik defisiti azalttığını göstermişlerdir. Monositler anjiyogenezde rol almaktadır. Yazar çalışmasında nikotinin anjiogenezi uyarırken söylediği muhtemel mekanizmalar arasında monosit integrin artışını, endotel hücrelerinden *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) salınımının uyarılmasını ve endotelden monosit adezyonu ile transmigrasyonu olduğunu belirtmektedir. Sonuçta nikotinin

anjiogenezdeki rolünün bFGF ile eşdeğer olduğunu iddia etmektedir.

Bu çalışmalar nikotinin anjiyogenez üzerine uyarıcı etkisini kanıtlamaktadır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz nikotin gruplarında damar proliferasyonu, fibroblast ile kollojen yoğunluğundaki artış, nikotinin neden olduğu bFGF, TGF-b1 ve VEGF uyarılması ya da monositlerin rol aldığı mekanizmalar yoluyla olabilir. Ancak yukarıda bahsedildiği gibi bu konuda birbiri ile çelişen çalışmalar vardır.

Sonuçta çalışmamızda elde ettiğimiz bilgiler ışığında nikotin etkisine bağlı flep nekrozu artışı üzerine, antioksidan ve antiinflamatuvar bir madde olan CAPE'in olumlu etkileri olduğunu söyleyebiliriz. Ancak nikotinin birden fazla mekanizma ile flep yaşamını olumsuz etkilediği düşünüldüğünde diğer farmakolojik ajanlar ile CAPE'in kombine edilmesi, çok daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayabilir.

Ayrıca çalışmamızda CAPE'in sadece postoperatif etkileri araştırılmıştır. Ratlar nikotin bağımlısı yapıldıktan sonra cerrahi girişim yapılmış ve yalnızca postoperatif dönemde CAPE tedavisi verilmiştir. Bu model kliniğe uyarlandığında sigara içen ve acil şartlarda ya da sigaranın bırakılmaması durumunda yapılan flep cerrahisi girişimlerini çağrıştırmaktadır. CAPE'in etkileri düşünüldüğünde, sigara bağımlılarına preoperatif dönemde verilmesi durumunda da sigaranın olumsuz etkilerini azaltabilir. Bu konuda yapılacak ileri deneysel çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

SONUÇ

Yaptığımız deneysel çalışmada flep yüzey alanı ölçüm sonuçları, histopatolojik ve biyokimsal değerlendirmeler ile random paternli deri flepleri üzerine nikotinin neden olduğu olumsuz etkilerin CAPE tarafından azaltıldığını gösterdik.

Flep yüzey alanı ölçüm sonuçlarımıza göre preoperatif nikotin alan grupta nekroz oranı kontrol grubuna göre artmaktadır. Postoperatif nikotine devam edilmesi durumunda nekroz oranı daha da fazla olmaktadır. Peroperatif nikotin alıp postoperatif CAPE tedavisi ile nekroz oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmektedir. Yine preoperatif nikotin alıp postoperatif nikotine devam eden grupta CAPE tedavisi nekroz oranını düşürmüştür.

Histopatolojik değerlendirmede, PMNL ve lenfosit infiltrasyonu ile doku ödemi, kontrol grubu ve CAPE tedavisi alan gruplarda normal seviyede bulunurken, nikotin gruplarında belirgin olarak artmıştır. Dokuda kapiller damar proliferasyonu ile fibroblast ve kollojen yoğunluğu nikotin gruplarında yüksek bulunurken kontrol ve CAPE tedavi gruplarında normal düzeylerde bulunmuştur.

CAPE, biyokimyasal olarak da nikotinin olumsuz etkilerini azaltmıştır. Hem serumda hem de dokuda, lipid peroksidasyonu göstergesi olan MDA düzeyleri, kontrol ve CAPE gruplarında düşük bulunurken nikotin gruplarında yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, CAPE, antioksidan ve antiinflamatuvar etkisiyle, rat random paternli deri flepleri üzerine nikotinin neden olduğu nekroz artışını engellemektedir.

KAYNAKLAR

1. Place MJ, Herber SC, Hardesty RA. Basic techniques and principles in plastic surgery. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, eds. Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 13-25.
2. Mc Carthy JG. Introduction to plastic surgery. Mc Carthy WB, ed. Plastic Surgery. Philadelphia: Saunders Company 1990:1-42.
3. Vedder NB. Flap Physiology. Mathes Plastic Surgery. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006:483-506.
4. Taylor GI. The blood supply of the skin. Grabb & Smith's Plastic Surgery. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer 2007:33- 41.
5. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. In: Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, VanderKam VM, eds. Plastic surgery indications operations and outcomes. St. Louis: Mosby. 2000:261- 288.
6. Kayser MR, Hodges PL. Surgical Flaps. In: Barton Jr FE, ed. Selected readings in plastic surgery. Dallas (TX): Baylor University Medical Center 1995:1-58.
7. Achauer BM, Eriksson E, Guyuron B, Coleman JJ, Russell RC, Kolk CA. Plastic surgery indications, operations and outcomes. St. Louis: Missouri Mosby 2000:261-290.
8. Galiano RD and Mustoe TA. Wound care. Grabb & Smith's Plastic Surgery. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer 2007:23-32.
9. Weinzweig J. Plastik Cerrahinin Sırları. Arıncı A, Çev.Ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2007:646.

10. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. McCarthy JG, ed. Plastic surgery. Philadelphia: WB Saunders. 1990:275-327.
11. Taylor GI, Palmer JH, Mc Manamy D. The vascular territories of the body (angiosome) and their clinical applications. In: Mc carthy JG, May JW, Littler JW, eds. Philadelphia: WB Saunders company 1990:353-355.
12. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. In: Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS, eds. Georgiade plastic, maxillofacial and reconsructive surgery. 3rd ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins 1997:19-28.
13. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM, Minabe T. An anatomic review of the delay phenomenon: experimental studies. *Plast Reconstr Surg* 1992; 397: 89.
14. Jankauskass S, Cohen IK, Grabb WC. Basic technques of plastic surgery. Grabb and Smith Plastic Surgery. In: Smith, JW, Aston SJ. 4th Ed. Boston, Toronto, London: Little Brown and Company 1991:1-91.
15. Morris SF, Taylor GI. The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? An experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:526.
16. Adanali G and Seyhan T. Effects of different vascular patterns and the delay phenomenon on rat ventral island flap viability. *Ann of Plas Surg* 2002;48(6):660-664 .
17. Diaz DD, Freeman SB, Wilson JF, Parker GS. Hematoma-induced flap necrosis and free radical scavengers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(5):516-8.
18. Dunn RM, Mancoll J. Flap models in the rat: A rewiev and reappraisal. *Plast Reconst Surg* 1992;319:90.

19. Donovan WE. Experimental Models in Skin Flap Research. Grabb WC and Myers MD, eds. Skin Flaps. Boston: Little Brown and Company 1975:86.
20. McFarlane RM, DeYoung G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconst Surg* 1965;35:177-82.
21. Bayramiçli M. Deneysel mikrocerrahi, temel araştırma, doku ve organ nakli modelleri. İstanbul: Argos 1995:455.
22. Thompson FM, Berakha RJ, Guthrie RH Jr. The effective duration of the delay phenomenon in the rat. *Plast Reconst Surg* 1977;60:384.
23. Conoyer JM, Toomey JM. Dorsal skin flaps in rats as an experimental model. *Surg Forum* 1979;30:510.
24. Khouri RK, Angel MF, Edstrom LE. Standardizing the dorsal rat flap. *Surg Forum* 1986;37:510.
25. Wang M. Nicotine: The masked killer. Iowa-University Pres 2001:1-9.
26. Wu WK, Cho CH. The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *Pharmacol Sci* 2004; 94(4):348-58.
27. Black CE, Huang N, Neligan PC, Levine RH, Lipa JE, Lintlop S. Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(4):1097-104.
28. Marlow SP, Stoller JK. Smoking cessation. *Respir Care* 2003; 48(12):1238-54.
29. Jones RW. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:7-13.

30. Quik M, Kulak JM. Nicotine and nicotinic receptors; relevance to Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002;23(4-5):581-94.
31. Misery L. Nicotine effects on skin: are they positive or negative? *Exp Dermatol* 2004;13(11):665.
32. Wolf R, Wolf D, Ruocco V. The benefits of smoking in skin diseases. *Clin Dermatol* 1998;16(5):641-7.
33. Kanekura T, Kanzaki T. Successful treatment of urogenital ulceration with transdermal nicotine patches. *Br J Dermatol* 1999;141(6):1140-1.
34. Usuki K, Kanekura T, Aradono K, Kanzaki T. Effects of nicotine on peripheral cutaneous blood flow and skin temperature. *J Dermatol Sci* 1998;16(3):173-81.
35. Morris SF, Taylor GI. The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? An experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1995;95(3):526-33.
36. Kaufman T, Eichenlaub EH, Levin M, Hurwitz DJ, Klain M. Tobacco smoking: impairment of experimental flap survival. *Ann Plast Surg* 1984;13(6):468-72.
37. Forrest CR, Xu N, Pang CY. Evidence for nicotine-induced skin flap ischemic necrosis in the pig. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72(1):30-8.
38. Forrest CR, Pang CY, Lindsay WK. Dose and time effects of nicotine treatment on the capillary blood flow and viability of random pattern skin flaps in the rat. *Br J Plast Surg* 1987;40(3):295-9.
39. Forrest CR, Pang CY, Lindsay WK. Pathogenesis of ischemic necrosis in random-pattern skin flaps induced by long-term low-dose nicotine treatment in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1991;87(3):518-28.

40. Lawrence WT, Murphy CR, Robson MC, Hegger JP. The detrimental effect of cigarette smoking on flap survival: an experimental study in the rat. *Br J Plast Surg* 1984; 37:216–219.
41. Karien RG, Maisel RH. Terazosin blockade of nicotine-induced skin flap necrosis in the rat. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(8):837-40.
42. Hansson L, Choudry NB, Karlsson JA, Fuller RW. Inhaled nicotine in humans: effect on the respiratory and cardiovascular systems. *Ap Physiol* 1994;76(6):2420-7.
43. Halimi JM, Philippon C, Mimran A. Contrasting renal effects of nicotine in smokers and nonsmokers. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(4):940-4.
44. Smith EW, Smith KA, Maibach HI, Andersson PO, Cleary G, Wilson D. The local side effects of transdermally absorbed nicotine. *Skin Pharmacol* 1992;5(2):69-76.
45. Macklin KD, Maus AD, Pereira EF, Albuquerque EX, Conti-Fine BM. Human vascular endothelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287(1):435-9.
46. Guyton AC. *Medical Physiology*. 7th edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 1986:1;990- 996.
47. Cooke JP, Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Ann Med* 2004; 36(1):33-40.
48. Natori T, Sata M, Washida M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth. *Mol Cells* 2003;16(2):143-6.

49. Heeschen C, Weis M, Cooke JP. Nicotine promotes arteriogenesis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(3):489-96.
50. Heeschen C, Weis M, Aicher A, Dimmeler S, Cooke JP. A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Clin Invest* 2002;110(4):527-36.
51. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001;7(7):833-9.
52. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food Chem Toxicol* 1998;36: 347-363.
53. Koksel O, Ozdulger A, Tamer L, Cinel L, Ercil M, Degirmenci U, et al. Effects of CAPE on lipopolisaccharide-induced lung injury in rats. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:90-95.
54. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia* 2002;73:21-29.
55. Natarajan K, Singh S, Burke TR, Grunberger D, Aggrawal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF kappa B. *Proc Natl Acad Sci* 1996;20:9090–9095.
56. Koltuksuz U, Ozen S, Uz E. Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1458-62.
57. Irmak MK, Fadillioglu E, Sogut S, Erdogan H, Gulec M, Ozer M, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester and alpha-tocopherol on reperfusion injury in rat brain. *Cell Biochem Funct* 2003;21:283-89.

58. Ilhan A, Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, Ciralik H, Akyol O. The effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on spinal cord ischemia / reperfusion injury in rabbits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 458-463.
59. Ozyurt B, Gulec M, Ozyurt H, Ekici F, Atis O, Akbas A. The effect of antioxidant caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on some enzyme activities in cisplatin-induced neurotoxicity in rats. *Eur J Gen Med* 2006; 3: 167-172.
60. Fadilloğlu E, Erdoğan H, Söğüt S, Kuku I. The effects of caffeic acid phenethyl ester on DNA-turnover rates and nitric oxide level in Doxorubicin-induced myocardial injury. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003;23:366-370.
61. Chen MF, Keng PC, Lin PY, Yang CT, Liao SK, Chen WC. Caffeic acid phenethyl ester decreases acute pneumonitis after irradiation in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 2005;158:1-9.
62. Rossi A, Longo R, Russo A, Borrelli F, Sautebin L. The role of the phenethyl ester of caffeic acid (CAPE) in the inhibition of rat lung cyclooxygenase activity by propolis. *Fitoterapia* 2002;73:30-37.
63. Michaluart P, Masferrer JL, Carothers AM, Subbaramaiah K, Zweifel BS, Koboldt C, et al. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on the activity and expression of cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation. *Cancer Res* 1999;59:2347-52.
64. You KM, Jong HG, Kim HP. Inhibition of cyclooxygenase/lipoxygenase from human platelets by polyhydroxylated/methoxylated flavonoids isolated from medicinal plants. *Arch Pharm Res* 1999;1:18-24.
65. Natale G, Lazzeri G, Lubrano V, Colucci R, Vassalle C, Fornai M, et al. Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pretreatment against experimentally induced injury in rats: role of mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds.

Toxicol Appl Pharmacol 2004;195:62-72.

66. Wang D, Xiang DB, He YJ, Li ZP, Wu XH, Mou JH, et al. Effect of caffeic acid phenethyl ester on proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells in vitro. World J Gastroenterology 2005;11(26):4008-4012.

67. Lee YJ, Kuo HC, Chu CY, Wang CJ, Lin WC, Tseng TH. Involvement of tumor suppressor protein p53 and p38 MAPK in caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis of C6 glioma cells. Biochem Pharmacol 2003;12:2281-89.

68. Zheng ZS, Xue GZ, Grunberger D, Prystowsky JH. Caffeic acid phenethyl ester inhibits proliferation of human keratinocytes and interferes with the EGF regulation of ornithine decarboxylase. Oncol Res 1995; 9:445-52.

69. Dündar Y, Aslan R. Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. Afyon: Afyon Kocatepe Üniv yay 2000, yayın no:29

70. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza yayınları, 1995:3-95.

71. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan biyokimyası, Ankara: Palme yayınları, 2002:21-56.

72. Herken H, Uz E, Özyurt H, Söğüt S, Virit O, Akyol Ö. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. Molecular Psychiatry 2001;6:66-73.

73. Lata H, Ahuja GK, Narang APS. Effect of immobilitation stress on lipid peroxidation and lipid profile in rabbits. Indian J Clin Biochem 2004;19:1-4.

74. Cohen BE, Harmon CS, Phizackerley PJ: Glucose metabolism in experimental skin flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* 1983;71:79-86.
75. Im MJ, Su CT, Hoopes JE, Anthenelli RM: Skin flap metabolism in rats: oxygen consumption and lactate production. *Plast. Reconstr. Surg.* 1983;71:685-688.
76. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:990-997
77. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM. The critical relationship between free radicals and degrees of ischemia: evidence for tissue intolerance of marginal perfusion. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:233-239.
78. Angel MF, Narayanan K, Swartz WM. Deferoxamine increases skin flap survival: additional evidence of free radical involvement in ischemic flap surgery. *Br J Plast Surg* 1986;39:469-472.
79. Manson PN, Narayan KK, Im MJ. Improved survival in free skin flap transfers in rats. *Surgery* 1986;99:211-215.
80. Suarez Nieto C, Suarez Garcia MJ, Barthe Garcia P. A comparative study on the effect of various pharmacological agents on the survival of skin flaps in the rat. *Br J Plast Surg* 1992;45:113-116.
81. Im MJ, Shen W-H, Pak CJ. Effect of allopurinol on the survival of hyperemic island skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:276-278.
82. Angel MF, Haddad J Jr, Abramson M. A free radical scavenger reduces hematoma induced flap necrosis in Fischer rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;96:96-98.

83. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95(2):351-8.
84. Knight KR. Review of postoperative pharmacological infusions in ischemic skin flaps. *Microsurgery* 1994;15(10):675-84.
85. Russell RC, Roth AC, Kucan JO, Zook EG. Reperfusion injury and oxygen free radicals: A review. *J Reconstr* 1989;5(1):79-84.
86. Sherwin MA, Gastwirth CM. Detrimental effects of cigarette smoking on lower extremity wound healing. *The J Foot Surg* 1990;29(1): 84-87.
87. Silverstain P. Smoking and wound healing. *The Am J Med* 1992;93(suppl 1A): 22-24.
88. Tunez I, Montilla P, Munoz MC, Drucker-Colin R. Effect of nicotine on 3-nitropropionic acid-induced oxidative stress in synaptosomes. *Eur J Pharmacol* 2004; 504, 169-175.
89. Newman MB, Arendash GW, Shytle RD. Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sci* 2002;71:2807-2820.
90. Krueger JK, Rohrich RJ. Clearing the smoke: The scientific rationale for tobacco abstinence with plastic surgery *Plast Reconstr Surg* 2001;108(4):1063-1073
91. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984;73(6):943-8.
92. Karacaoğlu E, Yuksel F, Turan S, Zienowicz R. Chemical delay : an alternative to surgical delay experimental study. *Ann Plast Surg* 2002;49(1):73-81.

93. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-1136.
94. Morris SF, Taylor I. Predicting the survival of experimental skin flap with a knowledge of the vascular architecture. *Plast Reconstr Surg* 1993;92(7):1352-1361.
95. Stewart RJ, Moore T, Bennett B. Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps. *Arch. Surg* 1994;129(9):982.
96. Hart K, Baur D, Hodam J, Lesoon-Wood L, Parham M, Keith K, et al. Short and long-term effects of sildenafil on skin flap survival in rats. *Laryngoscope* 2006;116(4):522-8.)
97. Tellioglu AT, Uras KA, Yilmaz T, Alagozlu H, Tekdemir I, Karabag O. The effect of carnitine on random-pattern flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg* 2001;15;108(4):959-62.
98. Zaccaria A,Weinzweig N, Yoshitake M, Matsuda T, Cohen M. Vitamin C reduces ischemia – reperfusion injury in rat epigastric island skin flap model. *Ann Plas Surg* 1994;33:620-3.
99. Axfort – Gately RA, Wilson GJ. Myocardial infarct size reduction by single high dose repeated log dose vitamin E supplementantation in rabbits. *Can J Cardiol* 1993;9:94-8.
100. Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ. The role of oxygen radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg* 1983; 198:87-90.
101. Karacaoglan N, Akbas H. Effect of parenteral pentoxiphylline and topical nitroglycerine on skin flap survival. *Otolary Head and Neck Surg* 1999; 120(2):272.
102. Nakatsuka T, Pang CY, Neligan P. Effect of glucocorticoid treatment on skin

capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. *Plas Reconstr Surg* 1985;76:374.

103. Ashoori F, Suzuki S, Zhou JH, Isshiki N. Involvement of lipid peroxidation in necrosis of skin flaps and its suppression by ellagic acid. *Plas Reconstr Surg* 1994;94(7) :1027-1037.

104. Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT. Efficacy of topical nitroglycerin for random pattern skin flap salvage. *Plast Reconst Surg* 1985;75(6):847-52.

105. Goshen J, Wexler MR, Peled IJ. The use of two alpha blocking agents, phenoxybenzamine and phentolamine in ointment and injection form to improve skin flap survival in rats. *Ann Plast Surg* 1985; 15(5):431-5.

106. Linuma T, Sawada Y. Topical application of capsaicin and flap survival. *Br J Plast Surg* 1996;49(5):319-20.

107. Karacal N, Ambarcioglu O, Topal U, Mamedov T, Kutlu N. Enhancement of dorsal random-pattern skin flap survival in rats with topical lidocaine and prilocaine (EMLA): enhancement of flap survival by EMLA. *J Surg Res* 2005;124(1):134-8.

108. Raposio E, Santi PL. Pharmacological enhancement of cutaneous flap survival with topical dimethyl sulphoxide and hydrogen peroxide. *Br J Plast Surg* 1998;51(7):551-4.

109. Vural E, Key M. Complications, salvage, and enhancement of local flaps in facial reconstruction. *Otolaryngol Clin North Am* 2001;34:739–751.

110. Akyurek M, Kayıkcıoğlu A, Safak T. The arteriovenous crossflow flap of the rat. *Plast Reconstr Surg* 1998;101(7):2012-2013.

111. van Adrichem LNA, Hoegen R, Hovius SER. The effect of cigarette smoking

on the survival of free vascularized and pedicled epigastric flaps in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 86-96.

112. Rees TD, Liverett DM, Guy CI. The effect of cigarette smoking on flap survival in the face lift patient. *Plast Reconst Surg* 1984; 73: 911-915.

113. Riefkohl R, Wolfe JA, Edwin BC, McCarthy KS. Association between cutaneous occlusive disease, cigarette smoking and skin slough after rhytidectomy. *Plast Reconst Surg* 1986; 77(4): 592-595.

114. Goldminz D, Benett RG. Cigarette smoking and flap and full thickness graft necrosis. *Arch Dermatol* 1990;127:1012-1015.

115. Chang DW, Reece GP, Baoguang W. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconst Surg* 2000;105:2374 -2380.

116. Rohrich RJ, Coberly DM, Krueger JK, Brown SA. Planing elective operations on patients who smoke: Survey of North American plastic surgeons. *Plast Reconst Surg* 2002;109:350-355.

117. Rohrich RJ. Cosmetic surgery and patients who smoke: should we operate? *Plast Reconst Surg* 2000;105:137-138.

119. Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998;113:883-889.

120. Forrest CR, Ning X, Pang CY. Evidence for nicotine induced skin flap necrosis in the pig. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:30-38.

121. Rinker B, Fink BF, Barry NG, Fife JA, Milan ME. The effect of calcium channel blockers on smoking-induced skin flap necrosis. *Plast Reconstr Surg*

2010;125(3):866-71.

122. Aker JS, Mancoll J, Lewis B, Colen LB. The effect of pentoxifylline on random pattern skin flap necrosis induced by nicotine treatment in the rat. *Plast Reconst Surg* 1997;100(1):66-71.

123. Davies BW, Lewis RD, Pennington G. The impact of vasodilators on random pattern skin flap survival in the rat following mainstream smoke exposure. *Ann Plast Surg* 1998;40(6):630-636.

124. Karlen, RG, Maisel RH. Terazosin blockade of nicotine-induced skin flap necrosis in the rat. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:837-840.

125. Russo CR, Leite MT, Gomes HC, Ferreira LM. Transcutaneous electrical nerve stimulation in viability of a random skin flap in nicotine-treated rats. *Ann Plast Surg* 2006;57(6):670-2.

126. Campos JH, Gomes HC, dos-Santos WL, Cardeal M, Ferreira LM. Effect of nicotine treatment and withdrawal on random-pattern skin flaps in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2008;60(6):449-52.

127. Savran B. Sıçanlarda gelişen stres ülserini önlemede Caffeic acid phenethyl ester'in etkileri. (Tıpta uzmanlık tezi) Denizli, Pamukkale Üniversitesi, 2009.

128. Yılmaz HR, Uz E, Yucel N, Altuntas I, Ozcelik N. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *Biochem Mol Toxicol* 2004;18:234-238.

129. Irmak MK, Koltuksuz U, Kutlu NO, Yagmurca M, Ozyurt H, Karaman A, et al. The effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury in comparison with α -tocopherol in rat kidneys. *Urol Res* 2001;29:190-193.

130. Aydogan H, Gurlek A, Parlakpinar H, Askar I, Bay-Karabulut A, Aydogan N, et al. Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the ischaemia-reperfusion injury in rat skin flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60(5):563-8.
131. Hosnuter M, Gurel A, Babuccu O, Armutcu F, Kargi E, Isikdemir A. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns* 2004;30(2):121-5.
132. Ozyurt H, Ozyurt B, Koca K, Ozgocmen S. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects rat skeletal muscle against ischemia-reperfusion-induced oxidative stress. *Vascul Pharmacol* 2007;47(2-3):108-12.
133. Novelli GP, Adembri C, Gandini E, Orlandini SZ, Papucci L, Formigli L, et al. Vitamin E protects human skeletal muscle from damage during surgical ischemia-reperfusion. *Am J Surg* 1997;173(3):206-9.
134. Serarslan G, Altug E, Kontas T, Atik E, Avci G. Caffeic acid phenethyl ester accelerates cutaneous wound healing in a rat model and decreases oxidative stress. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(6):709-15.
135. Çolakoğlu N, Ozan E, Sönmez MF, Yılmaz S, Ozan G. Sigaranın karaciğerde oluşturduğu yapısal değişiklikler üzerine melatonin ve C vitamininin etkileri. *Fırat Tıp Derg* 2005;10(3):108-112.
136. Baskaran S, Lakshmi S, Prasad PR. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. *Indian J Exp Biol* 1999;37:1196-2000.
137. Helen A, Vijayammal PL. Vitamin C supplementation on hepatic oxidative stress induced by cigarette smoke. *J Appl Toxicol* 1997;17:289-295.

138. Fonseca AV, Ferreira LM, Gomes HC, Percário S. Terazosin and propranolol as blockers to the deleterious effect of nicotine in a random skin flap, in the rat. *Acta Cir Bras* 2004;19:3.
139. Karlen RG, Maisel RH. Terazosin blockade of nicotine induced skin flap necrosis in the rat. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:837-40.
140. Gottlieb SS and McCarter RJ. Comparative effects of three beta blockers (atenolol, metoprolol, and propranolol) on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 823-6.
141. Pekmez H, Kuş I, Çolakoğlu N. Sıçanlarda sigara inhalasyonu sonucu prefrontal kortekste oluşan yapısal değişiklikler üzerine kafeik asit fenetil ester (CAPE)'in etkisi. *Erciyes Üniv Sağlık Bilimleri Derg* 2004; 13: 18-25.
142. Eskitascioglu T, Karaci S, Canoz O, Kılıc E, Gunay GK. The impact of lidocaine on flap survival following reperfusion injury. *J Surg Res* 2011;15;167(2):323-8.
143. Kinsella JB, Rassekhh CH, Hokanson JA, Wassmuth ZD, Calhoun KH. Smoking increases facial skin complications. *Ann Otol Laryngol* 1999;108,2:139-142.
144. Kelley AE. Nicotinic receptors: addiction's smoking gun? *Nat Med* 2002; 8:447-449.
145. Jacobi J, Jang JJ, Sundram U, Dayoub H, Fajardo LF, Cooke JP. Nicotine accelerates angiogenesis and wound healing in genetically diabetic mice. *Am J Pathol* 2002;161:97-104.
146. Folkman J, Shing Y: Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992;267:10931– 10934.

147. Cucina A, Corvino V, Sapienza P, Borrelli V, Lucarelli M, Scarpa S, et al. Nicotine regulates basic fibroblastic growth factor and transforming growth factor 1 production in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:306–312.
148. Carty CS, Soloway PD, Kayastha S, Bauer J, Marsan B, Ricotta JJ, et al. Nicotine and cotinine stimulate secretion of basic fibroblast growth factor and effect expression of matrix metalloproteinases in cultured human smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 1996;24:927–934.
149. Conklin BS, Zhao W, Zhong DS, Chen C. Nicotine and cotinine up-regulate vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells. *Am J Pathol* 2002;160:413–418.