

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ
ANABİLİM DALI

RAT DERİ FLEPLERİNDE NİKOTİN İLE KİMYASAL
GECİKTİRME UYGULAMASININ İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümit ALSANCAK

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

ELAZIĞ-2005

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr......

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında göreve başladığım ilk günümünden itibaren benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. A. Mustafa YILDIRIM' a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. M. İhsan OKUR' a daima minnettar kalacağım.

Tez çalışmalarımnda benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Mustafa KIYAR, Dr. Zübeyir ÖRTER, Dr. Baki DURU ve Dr. Mustafa ÖZKAN' a özellikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1 DERİ FLEPLERİ.....	3
3.1.1. Flep ve deri flepleri tanımları.....	3
3.1.2. Deri fleplerinin plastik cerrahideki yeri.....	3
3.1.3. Deri flepleri sınıflandırmaları.....	3
3.1.3.1. Kanlanmasına göre deri flepleri sınıflandırması.....	3
3.1.3.2. Mobilizasyonuna göre deri flepleri sınıflandırması.....	4
3.1.3.2.1. Lokal flepler.....	4
3.1.3.2.2. Uzak flepler.....	5
3.1.3.3. İçerdiği dokulara göre deri flepleri sınıflandırması.....	5
3.1.4. Deri kan dolaşımı.....	5
3.1.5. Deri mikrosirkülasyonu.....	7
3.1.6. Deride kan akımı kontrolü.....	8
3.1.7. Flep cerrahisi ve iskemi.....	10
3.2. FLEP GECİKTİRMESİ (DELAY FENOMENİ).....	11
3.3. NİKOTİN.....	13
3.4. GECİKTİRME YÖNTEMİ VE TRANSDERMAL NİKOTİN FLASTERİ.....	15
3.5. ÇALIŞMANIN AMACI.....	16
4. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4.1. DENEKLER.....	17
4.1.1. Barınma.....	17
4.1.2. Beslenme.....	17
4.2. DENEYSEL PROTOKOL.....	17
4.2.1. Ön çalışma.....	17
4.2.2. Esas çalışma.....	18
4.3. DEĞERLENDİRME.....	22
4.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	23
5. BULGULAR	24
5.1. FLEPLERİN YAŞAYAN ALANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
5.1.1. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları.....	24
5.1.2. Kimyasal geciktirme grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları.....	26
5.1.3. Nikotin ile yapılan kimyasal geciktirmenin fleplerin yaşamına etkisi.....	19
6. TARTIŞMA	30
7. SONUÇ	37
8. KAYNAKLAR	38
9. ÖZGEÇMİŞ	44

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler.....	8
Tablo 2. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm ² olarak belirlenmiş değerleri.....	24
Tablo 3. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının yüzde olarak belirlenmiş değerleri.....	25
Tablo 4. Kimyasal geciktirme grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm ² olarak değerleri.....	26
Tablo 5. Kimyasal geciktirme grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının yüzde olarak değerleri.....	27

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Deriyi besleyen pleksuslar	6
Şekil 2. Nötral nikotinin moleküler yapısı.....	13
Şekil 3. flep kaldırılması planlanan alanın çizilmiş hali.....	18
Şekil 4. Transdermal nikotinin piyasa formu.....	19
Şekil 5. 1 cm ² olarak hazırlanmış transdermal nikotin flasteri uygulaması.....	20
Şekil 6. Hipoallerjen flaster uygulaması.....	21
Şekil 7. Kaldırılmış 7x2 cm boyutlu random deri flepi.....	22
Şekil 8. Kontrol grubu sıçanların fleplerinde gözlenen nekroz oranı örneği....	25
Şekil 9. Kimyasal geciktirme grubu sıçanların fleplerinde gözlenen nekroz oranı örneği.....	27
Şekil 10. Her iki grubun yaşayan ve nekroz alanlarının ortalama cm ² olarak kıyaslaması.....	28
Şekil 11. Her iki grubun yaşayan ve nekroz alanlarının yüzde olarak kıyaslaması.....	28

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	:	Adenozin difosfat
A-V	:	Arteriyel-venöz
Cm²	:	Santimetre kare
Gr	:	Gram
Mg / kg	:	Miligram / kilogram
Mg / ml	:	Miligram / mililitre
Mm	:	Milimetre
TRAM	:	Transvers rektus abdominus muskulokutan flebi
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. ÖZET

RAT DERİ FLEPLERİNDE NİKOTİN İLE KİMYASAL GECİKTİRME UYGULAMASININ İNCELENMESİ

Flepler plastik cerrahide sıklıkla kullanılmaktadır. Flep cerrahisinde kullanılan tekniklerde ve flep kan dolaşımı bilgilerindeki gelişmelere rağmen flep nekrozları halen önemli bir sorundur. Flep nekrozunu engellemede çeşitli ilaçlar ve yöntemler denenmiştir. Fakat fleplerde nekrozu engellemek için ideal bir yöntem bulunamamıştır. Nekrozu engellemede bilinen en etkili yöntem cerrahi geciktirme tekniğidir.

Cerrahi geciktirme tekniği, flebin parsiyel kaldırılmasıyla yaratılan kontrollü iskemik ortam ile kan akımının ve iskemiye toleransın artırılmasıdır. Cerrahi geciktirme yöntemi operasyon öncesi ek bir cerrahi işlem olması nedeni ile tercih edilmemektedir. Bu nedenle cerrahi geciktirme tekniğinin yerini alabilecek daha pratik bir yöntem için birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda cerrahi geciktirme tekniğine rakip bir yöntem henüz bulunamamıştır.

Bu çalışmada nikotinin vazokonstriktör ve anjiyogenetik etkisinden faydalanarak kimyasal yolla geciktirme işlemi yapıldı. Sıçanlarda deri flebi planlan alanın distaline 1 cm² nikotin flasteri 14 gün uygulanarak kimyasal geciktirme yöntemi başarıldı.

Çalışmada kontrol grubunda yaşayan flep alanı ortalaması % 48.71 nikotinle yapılan kimyasal geciktirme grubunda % 81.42 saptanmıştır. Her iki grup yaşayan flep alanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Anahtar kelimeler : Nikotin, geciktirme, deri flebi

2. ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF CHEMICAL FLAP DELAY BY APPLICATION OF NICOTINE IN RAT SKIN FLAPS

Flaps are used often in plastic surgery. Flap necrosis is important problem still despite developments in knowledges of blood flow of flaps and techniques which are used in flap surgery. Several drugs and methods had been tried to detain flap necrosis. But it couldn't found an ideally method to impede flap necrosis. The surgical delay is the most effective technique which known to prevent necrosis.

Surgical delay tecnique is improving of blood flow and tolerance of flap to ischemia by creating controlled ischemic environment which done by partially elevation of flap. Surgical delay technique is not preferred because of it was an additional procedure before operation. Therefor many trials had been maken which will able to take stay of surgical delay technique and is more practical. It hadn't been found any rival method to surgical delay technique in results of studies yet.

In this study chemical delay was performed benefit by vasoconstrictor and angiogenetic effects of nicotine. Chemical delay was achieved by application of nicotine plaster to distal of areas which are skin flaps planned in rats.

In the study mean lived flap areas were found %48.71 in control group and %81.42 in the chemical delay group which are performed by nicotine. The difference between survived areas of flaps of two groups has been found statistically significant ($p < 0.05$).

Key words: Nicotine, delay, skin flap

3. GİRİŞ

3.1 Deri flepleri

3.1.1. Flep ve deri flepleri tanımları

Flepler plastik cerrahinin temelini oluşturan konulardan biridir. Genel olarak flep, vasküler desteği olan bir doku aktarımı anlamında kullanılmaktadır. Bu vasküler destek aktarım esnasında korunur ya da yeniden oluşturulur.

Deri ve deri altı dokuları içeren fleplere deri flepleri denmektedir. Çeşitli şekillerde olabilen deri flepleri mobilizasyonuna, kanlanmasına ve içerdiği dokulara göre sınıflandırılmaktadır (1).

3.1.2. Deri fleplerinin plastik cerrahideki yeri

Bilinen ilk flep kullanımı milattan önce 1000 yılındadır. Hindistan'da Kanghiara ailesi burun defektlerini pediküllü alın flebiyle onarmıştır (1,2). Tarihi çok eski olan flep cerrahisi asıl sıçramayı yirminci yüzyılın ikinci yarısında deri kan dolaşımı bilgilerinin artması ve cerrahi operasyon mikroskopunun kullanıma girmesiyle yapmıştır. Bu dönemde deri flepleri arasındaki farklar net biçimde ortaya konmuş ve vücudun çeşitli bölgelerinde çok sayıda farklı flep tarif edilmiştir (1,2).

Deri flepleri cerrahide vasküler yönden fakir olan alıcı alanların kapatılması, göz kapaklarının tam kat rekonstrüksiyonu, dudaklar, kulaklar, burun, yanaklar ve vücut deri kayıplarının kapatılmasında sıklıkla kullanılmaktadır (3).

3.1.3. Deri flepleri sınıflandırmaları

3.1.3.1. Kanlanmasına göre deri flepleri sınıflandırması

Kanlanmasına göre deri flepleri rastgele (random) ve aksiyel (arteriyel) flepler olarak ikiye ayrılır.

Rastgele flepler spesifik bir arteriyel-venöz (A-V) sistem içermez. Bu nedenle boy/en oranına bağlı olarak önemli sınırlılıklar gösterirler.

Aksiyel flepler bir A-V anatomik sistemli deri flebidir. Flep spesifik bir direk kütanöz arteri longitudinal aksı içerisinde bulundurur. Aksiyel flep içinde seyreden A-V sistemin uzunluğu kadar; hatta distalinin rastgele bir deri flebi kanlanması şeklinde olacağı düşünülerek daha uzun kaldırılabilir. Aksiyel flep altındaki subkütan dokuyu da içerir. Bu nedenle kalınlığı kişinin içerdiği yağ dokusuna göre değişkenlik gösterir (1,2).

3.1.3.2. Mobilizasyonuna göre deri flepleri sınıflandırması

Mobilizasyonuna göre deri flepleri lokal ve uzak oluşlarına göre ayrılır.

3.1.3.2.1. Lokal flepler

Defekte erişmek için bir nokta etrafında dönenler ve defekte doğru ilerletilenler olarak iki grupta toplanırlar.

Sabit bir nokta etrafında hareket eden fleplerden rotasyon flebi sabit bir nokta etrafında döndürülerek kullanılan bir semisirküler fleptir.

Transpozisyon flepleri bir pivot nokta etrafında dönme hareketi ile kullanılan dikdörtgen şekilli fleplerdir.

İnterpolasyon flebinde ise donör bölge ile alıcı bölge bitişik değildir. Flebin pedikülü alıcı alana erişmek için aradaki dokunun üstünden veya altından geçirilerek alıcı bölgeye ulaştırılır.

İlerletme fleplerinden tek pediküllü ilerletme flebi dörtgen şekillidir. bu deri flebi derinin elastikiyetinden faydalanarak ileri doğru hareket ettirilir.

Çift pediküllü ilerletme flebinde defekte paralel yapılan kesi sonrası aradaki doku dekole edilerek defekte doğru ilerletilir. Sıklıkla donör saha greftle kapatılır.

V-Y ilerletme flebinde ise deride V şeklinde bir kesi yapıp Y şeklinde dikilerek ilerletme sağlanır.

3.1.3.2.2. Uzak flepler

Uzak flepler kanlanması bakımından rastgele veya aksiyel olabilir. Donör saha ile alıcı saha farklı anatomik yerlerde dir. Örneğin kasıktan eldeki defekti kapatmak için kaldırılan deri flepi buna örnektir.

3.1.3.3. İçerdiği dokulara göre deri flepleri sınıflandırması

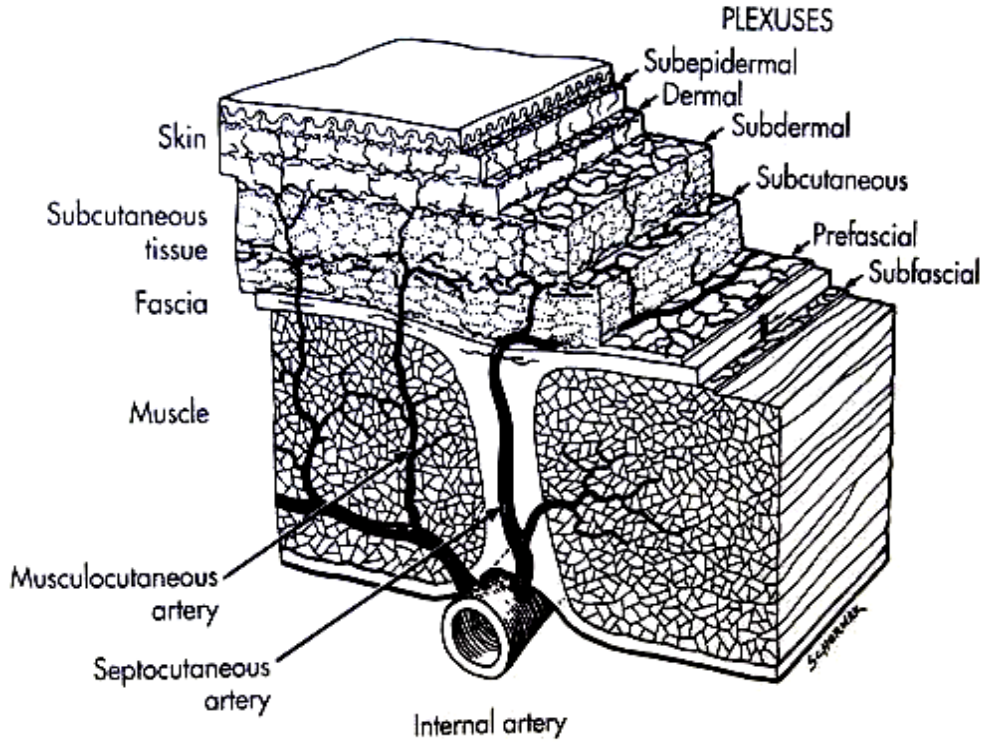
Deri flepleri deri ve derialtı dokudan ibarettir. Deri flepleri başka dokuları da içerirse değişik isim alır. Flep deri ile beraber kas dokusu da içeriyorsa muskulokütan flep olarak isimlendirilir. Buna transversus abdomis kası ve üzerindeki deriyi içeren transversus abdominis muskulokütan flebi (TRAM) örnek verilebilir. Yine deri ve fasyayı birlikte içeriyorsa fasyokütan flep, kemik ve deri dokusunu içeriyorsa osteokütan flep olarak isimlendirme yapılır (1-4).

3.1.4. Deri kan dolaşımı

Deri kan dolaşımını bilmek ve flep planlamasını bu bilgiye göre yapmak deri flepleri cerrahisinde başarı göstermenin temel kuralıdır (4).

Aortadan köken alan segmental, anastomotik ve aksiyel arterler kas ve deriyi direk kütanöz damarlarla, muskulokütanöz damarlarla veya her ikisiyle beslerler. Direk kütanöz damarlar kas fasyasıyla subkütan dokunun süperfisiyel fasyası arasında ilerleyip deri dokusunu besler. Muskulokütanöz damarlarsa kasın içerisinde seyredip kası ve derin fasyayı perfore ederek deriye uzanan dallarla kasın üzerindeki deriyi beslerler. Genel olarak kütanöz venler arterlerle birlikte yol alırlar (1,2,4).

Derin damarlardan kan içerden dışarıya fasya, derialtı ve deri dokusuna altı adet pleksusla dağılır. Şekil 1 'de deriyi besleyen pleksuslar gösterilmiştir.



Şekil 1. Deriyi besleyen pleksuslar (1).

Subfasiyal pleksus en derinde olan, nisbeten küçük bir pleksustur. Fasyanın üzerinde seyrederek.

Prefasiyal pleksus büyük bir pleksustur ve özellikle ekstremitelerde baskındır. Daha çok fasyokütanöz damarlardan kan alır.

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

Subdermal pleksus pleksusların temelini oluşturur ve deriyi besleyen ana pleksustur. Deriyi insizyon yapıldığında gözlenen kanama asıl bu pleksustandır. subkütan yağ dokusu ile retiküler dermis arasında yerleşen çok geniş 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 (1,4).

Dermal pleksusu temel olarak arterioller oluşturur ve termoregülasyonda rol alır.

Subepidermal pleksus ise damar duvarında kas dokusu bulunmayan küçük damarlardan oluşmuştur. Cildi besleme ve termoregülasyon görevi vardır (1,4).

Deri ve deri altıyla ilgili yapılmış olan çalışmaların sonucuna göre vücut anjiyozom adı verilen vasküler bölgelere ayrılır. Her bir anjiyozom bir arterden köken alıp ona eşlik eden venlere boşalır. Anjiyozomlar da daha küçük ünitelere yani kendisini oluşturan arteriyozomlar ve venozomlara bölünür. Anjiyozomların bir kısmı derin dokuları besleyip deriye çok az dal verirken bir kısımda geniş bir deri alanını besleyip yüzeysel bulunur. Komşu anjiyozomlardaki damarlar birbirlerine ya gerçek anastomozlarla ya da düşük çaplı anastomotik damarlarla bağlıdırlar (1).

3.1.5. Deri mikrosirkülasyonu

Terminal arterler retiküler dermiste kapiller ağa girerek sonlanırlar. Prekapiller sfinkterler duvarlarında kas bulunan damar ağının son noktasıdır. Kapiller ağdaki kan dolaşımını düzenlemede rol oynarlar.

A-V anastomozlar arteriyol ve efferent venlerle bağlantıyı sağlar. A-V anastomozlardan olan kan akımı kapiller yatağa uğramaz ve deriyi beslemekten çok termoregülasyonda rol alır.

İki tip anastomoz vardır. İndirek anostomoz glomerül gibi kıvrımlı yapıda ve dar çaplıdır. Yoğun olarak otonomik sinirlerle innerve olur. Direk anastomoz daha az kıvrımlıdır ve gerçek anastomozdur. Daha seyrek otonomik innervasyonu vardır (1,4).

3.1.6. Deride kan akımı kontrolü

Deri kan akımını etkileyen etkenler damarın kendisinden kaynaklı, kanda dolaşan elementlerden kaynaklı veya her ikisinin etkileşiminden kaynaklı olabilmektedir (4). Derideki dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler nöral innervasyon faktörleri, hümorale faktörler, metabolik faktörler, fiziksel faktörler olarak sınıflandırılabilir (1). Tablo 1’de deri dolaşımını etkileyen sistemik ve lokal etkenler topluca gösterilmiştir.

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

NÖROLOJİK	Nörolojik Vazokonstriktörler	Alfa adrenerjik, Seratonerjik
	Nörolojik Vazodilatörler	Beta adrenerjik, Kolinerjik
HÜMORAL	Hümorale Vazokonstriktörler	Nörepinefrin, Epinefrin, serotonin, Prostaglandin F2, Tromboksan A2, Endotelinler
	Hümorale Vazodilatörler	Nitrik oksit, Bradikinin, Histamin, Prostaglandin, Adenozin difosfat, Trombin
METABOLİK	Metabolik Vazokonstriktörler	–
	Metabolik Vazodilatörler	Hipoksi, Asidoz, Hiperkarbi
FİZİKSEL	Fiziksel Vazokonstriktörler	Viskozite, Hipotermi, Myojenik refleks
	Fiziksel Vazodilatörler	Hipertermi, Sempatektomi

β adrenerjik ve kolinerjik stimulus, nitrik oksit, bradikinin, histamin, prostaglandin E1, adenzin 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 vazodilatator etkisi için Nitrik oksit üreten intakt endotel şarttır. Serotonin, trombin, ADP ve histamin Nitrik oksit salgısını stimüle ederek vazodilatasyona sebep olurlar. Endotelinler endotel tarafından sentezlenen bir grup polipeptiddir ve Nitrik oksitten bağımsız direkt vazokonstriktör etki gösterirler (1,2,4).

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 (1, 4).

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 (1,4). 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 Nitrik oksit 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 (4).

3.1.7. Flep cerrahisi ve iskemi

Deri fleplerindeki gözlenen iskemi, ekstrensek ya da intrensek etkenlerden oluşabilmektedir. Genel ekstrensek nedenler sistemik vasküler hastalık, yüksek tansiyon, düşük tansiyon, şeker hastalığı, kronik tıkalıcı akciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, ritim bozukluğu, kötü beslenme, obezite, sigara kullanması, immünosupresyon, radyasyon tedavisi görmüş olmak ve yaşlılıktır. Lokal ekstrensek nedenlerse flebin yanlış planlanmış olması, kötü teknik, flebe baskı, gerilim, pedikülde vasküler trombus olması, pedikülün katlanması ve enfeksiyondur. İskemiye yol açan çok sayıda Ekstrensek neden olmasına karşın yetersiz kan akımı tek intrensek nedendir (1,2,4-6).

Çoğu vakada ekstrensek faktörler ameliyat öncesi iyi hazırlık, doğru teknik seçimi ve ameliyat sonrası dikkatli takip ile azaltılabilmektedir. Fakat intrensek kaynaklı iskeminin patogenezi sayısız çalışmaya rağmen henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle flepte gelişen akut bir iskemi karşısında kan akımını arttırmaya yada bir başka deyişle flepteki yetmezlik halini ortadan kaldırmaya yönelik yapılabilecek şeyler çok azdır.

Yapılan farmakolojik araştırmalarda akson blokerleri (rezerpin, dopamin, guanetidin), reseptör blokerleri (fenoksibenzamin, fentolamin, talazolin, timaksamin epinefrin, izoproteronol, metaproteronol, terbutalin, izoksuprin, propranolol, klorpromazin), direkt düz kas gevşeticileri (hidralazin, nitrogliserin, diazoksid, dimetilsulfoksid), çeşitli kalsiyum kanal blokerleri, prostaglandinler ve blokerleri, kan reolojisini değiştiren çeşitli ajanlar, steroidler, hiperbarik oksijen ve serbest oksijen radikallerini temizleyen çeşitli ajanlar çalışılmış fakat hiçbir çalışmanın sonucunda anlamlı bir fayda saptanamamıştır (1,4).

Günümüzde halen flepteki kan akımını etkileyerek, flep yaşayabilirliğini arttırıp iskemi ve nekrozu engellemede bilinen en etkili uygulama flep geciktirmesi (delay fenomeni) dir (4,7).

3.2. Flep geciktirmesi (Delay fenomeni)

Cerrahi flep geciktirmesi flep cerrahisinden önce yapılan ve flepte oluşabilecek nekrozu önlemeye yönelik bir girişimdir. Cerrahi flep geciktirmesi ilk kez onaltıncı yüzyılda Tagliacozzi tarafından koldan kaldırılıp burun rekonstrüksiyonunda kullanılan deri flebinde kullanılmıştır (4). Tanımlanması ise 1967 yılında Myers ve Chery tarafından yapılmıştır. 1974 yılında Reinisch distal flep kaybında kanın nutrisyonel kapiller yataktan A-V şantlara geçtiğini gösteren bir mekanizma tanımlamış ve geciktirme prosedürü kullanılarak flep yaşamını etkili bir biçimde arttırılabileceğini bildirmiştir (7).

Klasik cerrahi geciktirme tekniği flep kaldırılacak alana yapılan iki adet paralel insizyonla yapılır (8). Günümüzde genellikle uygulanan cerrahi geciktirme tekniği ise kaldırılması planlanan flepin distal kısmının önceden kaldırılmasıyla yapılır. Cerrahi delay tekniği, operasyondan belli bir süre önce flebin bir kısmını kaldırıp kontrollü iskemi yaratarak asıl operasyon öncesi dokuda kanlanmayı ve iskemiye toleransı arttırmak şeklinde ifade edilebilir.

Geciktirme yöntemi (delay fenomeni) birçok teoriyle açıklanmaya çalışılmıştır. İskemiye tolerans teorisinde random deri flebinin periferinde kan akımı kesildiğinde flep pedikülünün aksı boyunca kan akımının güçlendiği ve delay prosedürü sonrasında hücrelerin hipoksik ortama alışmış olduğu, böylece asıl operasyondan sonra doku nekrozu azaldığı belirtilmektedir (1,2,7,9,10).

Sempatektomiye bağlı vazodilatasyon teorisinde prosedür esnasında yapılan kesi sayesinde sempatik lifler flebin sınırından kesilmiş olduğundan vazodilatasyon olduğu ve kan desteğinin arttığı belirtilmektedir (9,11,12).

Flep içine şant hipotezi insizyonlar sonrası oluşan sempatektominin A-V anastomozları prekapiller sfinkterlerden daha fazla dilate ettiği varsayımına dayanır. Kapiller yatak bypass edilerek sonuçta besleyici olmayan kan akımı artar. Böylece oluşan iskemik duruma doku alışır (1,9,11,12).

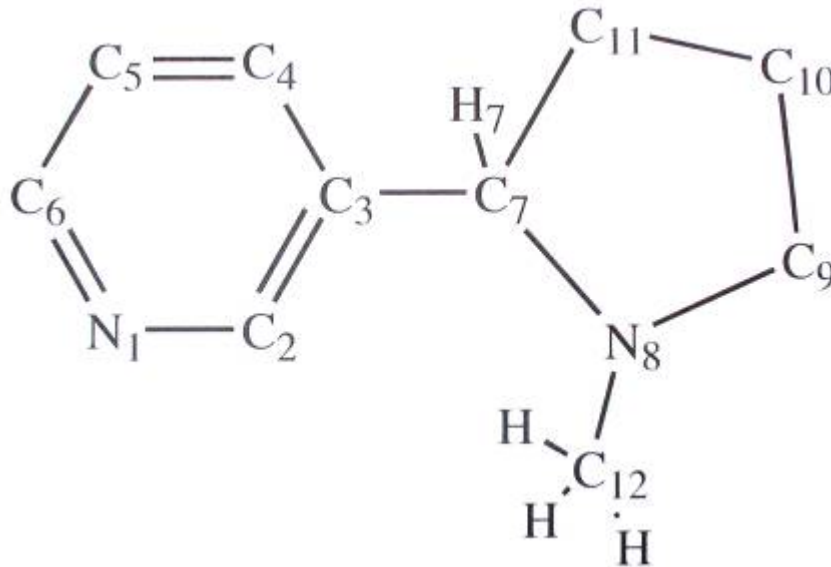
Hiperadrenerjik durum teorisine göre cerrahi sonrası adrenalin ve nöradrenalin gibi vazokonstriktör ajanların doku konsantrasyonları artar. Geciktirme prosedüründen sonra kan desteği azalır; fakat doku nekrozuna yol açacak lde değildir. İkinci prosedür öncesine kadar vazokonstriktör maddelerin seviyesi normale döner. İkinci prosedürde vazokonstriktör maddelerdeki yükselme, geciktirmesiz kaldırılan fleplerdeki kadar değildir. Bu yüzden geciktirme yapılan fleplerde distal nekroz gelişimi daha azdır (2, 4).

Günümüzde geciktirme yöntemi obez, sigara alışkanlığı olan, radyasyon tedavisi alan, operasyon sahasında skarlı olan ve operasyonda daha fazla deri gereksinimine ihtiyaç duyulan riskli vakaların flep cerrahisi öncesinde kullanılır (13,14). Bu yöntem sıklıkla TRAM flebinde ve baş boyun cerrahisinde kullanılır (14,15). Gelişen flep teknikleri nedeniyle geciktirme yönteminin popülaritesi azalmıştır. Bunun bir başka nedeni de cerrahi geciktirmenin operasyon öncesi ek bir cerrahi işlem olmasıdır. Bu nedenle cerrahi geciktirme yöntemine alternatif olarak daha basit ve cerrahi gerektirmeyen veya minimal cerrahi gerektiren yöntemler yönünde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Yapılan araştırmalarda vasküler pedikülün ligasyonu (12,16) veya embolizasyonu (17), flep alanı çevresine sütür atma (18),

flep alanına çeşitli sistemik ve topikal kimyasal ajanlar uygulama (1), lazer (19,20), gibi çeşitli yöntemler denenmiştir.

3.3. Nikotin

Kimyasal adı (S)-3-(1-metilpirolidin-2-yl)piridin olan nikotin, tadı acı ve hafif alkali özellikte bir maddedir (21). Nikotin muköz membran, deri, alveoller ve gastrointestinal sistemden hızla emilir. Eliminasyon ömrü çeşitli kaynaklara göre 30 dakikayla 2 saat arasında değişmektedir (21,22). 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 2'de nikotinin moleküler yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2. Nötral nikotinin moleküler yapısı

Tıpta nikotin sigarayı bırakmada replasman tedavisinde kullanılmaktadır (23). Replasman tedavisi için nikotinin sakız, nazal sprey ve transdermal flaster formları üretilmiştir. Nikotin ayrıca Alzheimer hastalığı (24), Parkinson hastalığı

(25), Eritema nodozum, Malign atrofik papülozis, Nötrofilik dermatozis, Piyoderma gangrenozum, Ülseratif kolit, Ürogenital ülserasyonlar, ve Behçet hastalığında gözlenen aftların tedavisinde denenmiş ve bazı başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (26-28).

Nikotinin bu hastalıklardaki iyileştirici etki mekanizmalarının çoğu açıklanamamıştır. Açıklanabilen etki mekanizmalarının çoğu ise tartışmalıdır. Nikotin parkinson hastalığında azalmış dopamin seviyesini arttırarak iyileştirici etkide bulunur (25). Psöriyaziste keratinosit diferiyasyonunu arttırarak, pemfigusta ise keratinosit adezyonunu arttırarak iyileştirici etkide bulunur (26).

İlginç olarak, 1999 yılında orogenital ülserasyonların transdermal nikotinle tedavisi ile ilgili yapılan bir çalışmada uzun yıllardır yara iyileşmesini yavaşlattığı bilinen nikotinin ülsere lezyonları derideki dolaşımı arttırarak iyileştirdiği iddia edilmektedir. Çalışmada nikotinin bifazik etkili olduğu; önce deride vazokonstriksiyon yaparak deri sıcaklığını ve deri dolaşımını düşürdüğü fakat sonrasında deri sıcaklığını arttırarak dolaşımı arttırdığı rapor edilmektedir (28). 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 (29). Oysa literatürde çeşitli deri flepleri üzerinde yapılan çalışmalarda nikotinin vazokonstriktör etkisi nedeniyle flep nekrozu riskini önemli ölçüde arttırdığını vurgulayan bir çok çalışma bulunmaktadır (30-36).

Nikotinin deri dolaşımı üzerine etkisi tam anlaşılamamıştır. Nikotinin deri dolaşımında bilinen etkilerini şöyledir:

Nikotin deride endotelial fonksiyona etkisiyle nöradrenalin salınımını arttırıp vazokonstriksiyon yaratır (22,26,37-40). Deri damarlarındaki relaksasyonu

nöradrenalini arttırıp; asetilkolin, bradikinin ve Nitrik oksiti azaltarak bozar (26,40). Ayrıca endotelyumun kendisine de hasar verir. Böylece derideki nütrisyonel kan akımını azaltarak deride iskemi yaratır. Bunun yanında trombosit adhezyonunu arttırır ve mikrovasküler oklüzyon yapar (26). Nikotin derideki etkilerini nikotidik tipteki kolinerjik reseptörler üzerinden yapar (21,26,41). Kolinerjik reseptörler sinir kas kavşağı haricinde periferik ve santral sinir sisteminde ayrıca nöronal olmayan ve deride yaygın bulunan keratinositlerde fibroblastlarda ve kan damarlarında bulunur (26,40). 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 (26,40). Derideki bu etkilerinin yanında son yıllarda yapılan birçok çalışmada nikotinin aynı zamanda etkili bir anjiyogenetik madde olduğunu vurgulanmaktadır (42-46). Nikotinin anjiyogenetik etkisinin yine nikotidik tipteki kolinerjik reseptörleri üzerinden yaptığı düşünülmektedir (46).

3.4. Geciktirme yöntemi ve transdermal nikotin flasteri

Cerrahi geciktirmeye alternatif olarak kimyasal ajanlarla yapılmaya çalışılan geciktirme yöntemleri genel olarak kimyasal geciktirme yöntemi olarak isimlendirilir. Kimyasal geciktirme yöntemlerinde amaç geciktirme yönteminin primer etkisi olan iskemiye dengeli bir şekilde sağlamaktır (10). Bu nedenle gerek cerrahi gerek kimyasal geciktirme olsun geciktirme yöntemini basitçe dokuyu postoperatif oluşacak iskemiye preoperatif kontrollü iskemiyle hazırlamak yani bir anlamda iskeminin zararını iskemiyle engellemek şeklinde tariflenebilir. Bu mantıkla hareket ederek flep kaldırılacak sahaya uygulanacak nikotinin vazokonstriktör etkisiyle sağlanan bir iskeminin hastanın postoperatif flepinde gelişmesi muhtemel iskeminin zararlarını engelleyebileceği fikri geciktirme

prosedürüne paralel bir düşüncedir. Ayrıca nikotinin anjiyogenetik etkisi yaratılan iskemik ortamlara ortaya çıkan yeni damar oluşumunda ek bir fayda sağlayabilir.

Nikotin vücutta geniş ölçüde dağılır ve çabuk metabolize edilir. Bu nedenle lokal kullanımı zordur. Sigarayı bırakmada replasman tedavisinde kullanılan transdermal nikotin flasterleri, içerisinde barındırdıkları nikotini yavaş bir hızda 24 saatte saldıklarından lokal kullanım için idealdir (47). Ayrıca salınan nikotin miktarı nikotin barındıran yüzeyin büyüklüğüyle doğru orantılı olduğu için doz ayarlaması kolaylıkla yapılmaktadır.

3.5. Çalışmanın amacı

Bu çalışmada nikotinin başta vazokonstriksiyon olmak üzere deri dolaşımına olan etkilerinden ortaya çıkan iskemik durumdan faydalanarak kimyasal geciktirme yapılması planlandı. Ayrıca nikotinin son yıllarda keşfedilen anjiyogenetik etkisinin de geciktirme işleminin başarısına ek bir fayda sağlayacağı düşünüldü.

Bu amaçla çalışmamızda piyasada bulunan nikotinin transdermal flaster formunun nikotinle lokal olarak iskemik ortam yaratmak ve yeni damar oluşumunu tetiklemek için pratik ve etkili bir materyal olup olmadığı denenmiştir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Denekler

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen 255-305 gram (gr) ağırlığında 12-16 haftalık 20 adet Wistar cinsi sıçan kullanıldı. Çalışmadaki deneylerin tümü Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alınarak yapıldı.

4.1.1. Barınma

Denekler, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde sıcaklığı 22-24 °C olan ve 12 saat ışıklı odalarda barındırıldı. Deneklere her birinde beş denek bulunacak şekilde gruplar halinde dört kafeste bakıldı.

4.1.2. Beslenme

Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen standart sıçan yemi kullanıldı. İçme suyu olarak musluk suyu verildi. İstedikleri kadar yem yemelerine ve su içmelerine izin verildi. Sıçanların ağırlıkları haftalık olarak elektronik tartı (Chyo MP-300 electronic balance) ile gr olarak ölçüldü.

4.2. Deneysel protokol

4.2.1. Ön çalışma

Ön çalışmada transdermal nikotin flasterinin denekler üzerinde uygulanabilirliği 5 adet denekle denendi. Hazırlanmış olan 1 santimetre kare (cm²) flaster ek bir uygulama yapılmadan sırtlarına yapıştırıldığında deneklerin bunları kolaylıkla çıkardığı gözlemlendi. Röntgen filmi uygun ölçülerde kesilerek tel zımba yardımı ile ratların sırtını örtecek bir giysi tasarlandı. Fakat günlük flaster değişiminde zorluk yarattığı gözlemlendi. En uygun yöntemin ratların gövdesinin çepeçevre hipoallerjen flasterle sarmak olduğu saptandı. Hipoallerjen flaster rahat uygulanabiliyor ve

alkolle ıslatılmış gazlı bez yardımıyla kolaylıkla çıkarılabiliyordu. Ayrıca deneklerin hareket yeteneklerini engellemiyordu.

4.2.2. Esas çalışma

Denekler, her grupta n = 10 denek olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Deneklerde 100 miligram/kilogram (mg/kg) ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorid'le (Rompun® flakon, Bayer, Leverkusen-Almanya) anestezi sağlandıktan sonra flep kaldırılacak alan tıraş edildi. Flep sınırları 7x2 cm olacak şekilde operasyon işaretleme kalemi kullanılarak belirlendi. Şekil 2'de planlanmış olan flepin çizimi gösterilmiştir.



Şekil 3. Flep kaldırılması planlanan alanın çizilmiş hali



Şekil 4. Transdermal nikotinin piyasa formu

Deney grubundaki sıçanlara flebin distalinde olacak şekilde 1cm² kesilerek hazırlanmış transdermal nikotin flasteri (Nicotinel®TTS, 0.7mg/cm²/24 Novartis, İstanbul-Türkiye) yapıştırıldı. Şekil 3’de transdermal nikotin flasterinin piyasa formu, şekil 4’te ise kesilip hazırlanmış nikotin flasterinin uygulanışı gösterilmiştir.



Şekil 5. 1 cm² olarak hazırlanmış transdermal nikotin flasteri uygulaması

denekler tarafından nikotin flasterinin sökülmemesi için sıçanların gövdesi yaklaşık 7 cm eninde kesilen hipoallerjen flasterle çepeçevre sarıldı. Kontrol grubuna ise nikotin flasteri uygulamadan sadece çepeçevre hipoallerjen flaster uygulandı. Şekil 5'te hipoallerjen nikotin flasteri uygulaması gösterilmiştir. Uygulamalar 14 gün boyunca günde bir kez nikotin flasterleri değiştirilerek sürdü. Cerrahi işlem öncesi nikotin flasteri uygulamayıp 2 gün beklenerek nikotin uygulanan deney grubundaki sıçanlarda nikotinin vücuttan atılması beklendi.



Şekil 6. Hipoallerjen flaster uygulaması

İki gün sonra deneklere 100 mg/kg ketamin hidroklorid ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorid intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı. Polyvinyl pyrolidone-iyod Solüsyonuyla (Batticon®, Adeka, Samsun-Türkiye) dezenfeksiyon yapıldı. Daha önceden operasyon işaret kalemi ile çizilen 7. Servikal vertebra hizasında kranial tabanlı, pannikulus karnosus içeren 7 x 2 cm boyutlarında random flepler kaldırıldı. Şekil 6'da kaldırılmış olan random deri flepi gösterilmiştir. Daha sonra flepler 1 cm aralıklarla koyulan cilt stapleri ve 4/0 keskin iğneli ipek dikişler ile kaldırıldıkları yere dikildi. Kanama kontrolü için koterizasyon ya da hemostatik madde kullanılmadı. Ameliyatı takip eden 3 gün boyunca günde bir kez polyvinyl pyrolidone-iyod solüsyon ile cerrahi alanlara pansuman yapıldı.



Şekil 7. Kaldırılmış 7x2 cm boyutlu random deri flepi

4.3. Değerlendirme

Her iki gruptaki deneklerin flepleri kaldırıldıktan bir hafta sonra 100 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® flakon, Bayer, Leverkusen-Almanya) intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı. Fluoressein sodyum (Sigma, Deishofen-Almanya) tozundan 100 miligram/mililitre (mg/ml) olacak şekilde serum fizyolojik ile steril solüsyon hazırlandı. Bu solüsyondan sıçanlara 0.5 ml intraperitoneal olarak enjekte edildi. Flepler 20 dakika sonra wood lambası altında değerlendirildi. Asetatlı kağıt üzerine fleplerin yaşayan ve nekroz olan kısımları işaretlendi. Yaşayan kısımlar bu kağıtlar üzerinden dijital planimetre (Ushikata x- plan 360C+) yardımıyla hesaplandı.

4.4. İstatiksel analiz

Elde edilen sonuçlar ortalamalar \pm standart hata (SH) olarak hesaplandı. Ortalamalar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılık düzeyleri SPSS bilgisayar programı ile (SPSS Inc., ABD) yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Grupların fleplerindeki yaşayan alanların ortalamaları \pm SH'nin karşılaştırılması için Student's t testi ve ANOVA testleri kullanıldı.

5. BULGULAR

5.1. Fleplerin Yaşayan Alanlarının Değerlendirilmesi

Sıçanların sırtlarından kaldırılan fleplerin yaşayan kısımları intraperitoneal yoldan uygulanan fluoressein sodyum ile boyanarak wood lambası ışığı altında asetatlı kağıtlara çizildi. Asetatlı kağıtlar üzerindeki çizimlerle belirlenen yaşayan ve nekroza giden flep kısımlarının alanları dijital planimetre kullanılarak cm^2 olarak hesaplandı. Cm^2 olarak hesaplanan alanlar daha sonra flepin toplam alanına göre % olarak hesaplandı.

5.1.1. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları

Kontrol grubundaki flepler kaldırıldıktan sonra bir hafta beklenerek nekrozun tam oturması beklendi. Yapılan hesaplamalarla yaşayan alanların yüzde olarak ortalaması hesaplandığında toplam flep alanının ortalama $\% 48.71 \pm 2.98$ oranında yaşadığı bulundu. Tablo 2’de kontrol grubunun yaşayan ve nekroz alanlarının cm^2 olarak tablo 3’te yüzde olarak oranları gösterilmiştir.

Tablo 2. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm^2 olarak belirlenmiş değerleri

Kontrol grubu denekleri	Fleplerin toplam alanı (cm^2)	Fleplerde yaşayan alan (cm^2)	Fleplerde nekroze alan (cm^2)
1	14.19	6.73	7.46
2	15.34	6.86	8.48
3	14.68	7.03	7.65
4	14.95	7.26	7.69
5	13.73	3.77	9.96
6	16.02	9.39	6.63
7	14.45	9.17	5.28
8	15.33	7.34	7.99
9	16.11	7.85	8.26
10	15.38	8.05	7.33
ORTALAMA	15.02	7.32	7.70

Tablo 3. Kontrol grubundaki flelerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının yüzde olarak belirlenmiş değerleri

Kontrol grubu denekleri	Flelerde yaşıyan alan (%)	Flelerde nekroze alan (%)
1	% 47.43	%52.57
2	% 44.75	%55.25
3	% 47.90	%52.10
4	% 48.59	%51.41
5	% 27.43	%72.57
6	% 58.60	%41.40
7	% 63.49	%36.51
8	% 47.86	%52.14
9	% 48.72	%51.28
10	% 52.35	%47.65
ORTALAMA	% 48.71	%51.29



Şekil 8. Kontrol grubu sıçanların fleplerinde gözlenen nekroz oranı örneği

5.1.2. Kimyasal geciktirme grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları

Flep planlanan bölgenin distal yarısına 14 gün boyunca günde bir defa değiştirilen 1 cm² transdermal nikotin uygulanan kimyasal geciktirme grubunda kaldırılan fleplerdeki yaşayan alan yüzde olarak ortalama % 81.42 ± 3.39 ölçüldü. Gruptaki 1 rat fleplerin kaldırılması aşamasında anestezi sırasında öldü. Ölen denek çalışma dışı bırakıldı. Bu grupta yapılan gözlemlerde 5 denekte nekroz flebin tam distalindeyken 4 denekte nekroz flebin distal yarısında fakat küçük alanlar şeklinde flep kenarında değişik yerlerdeydi.

Tablo 4. Kimyasal geciktirme grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm² olarak değerleri

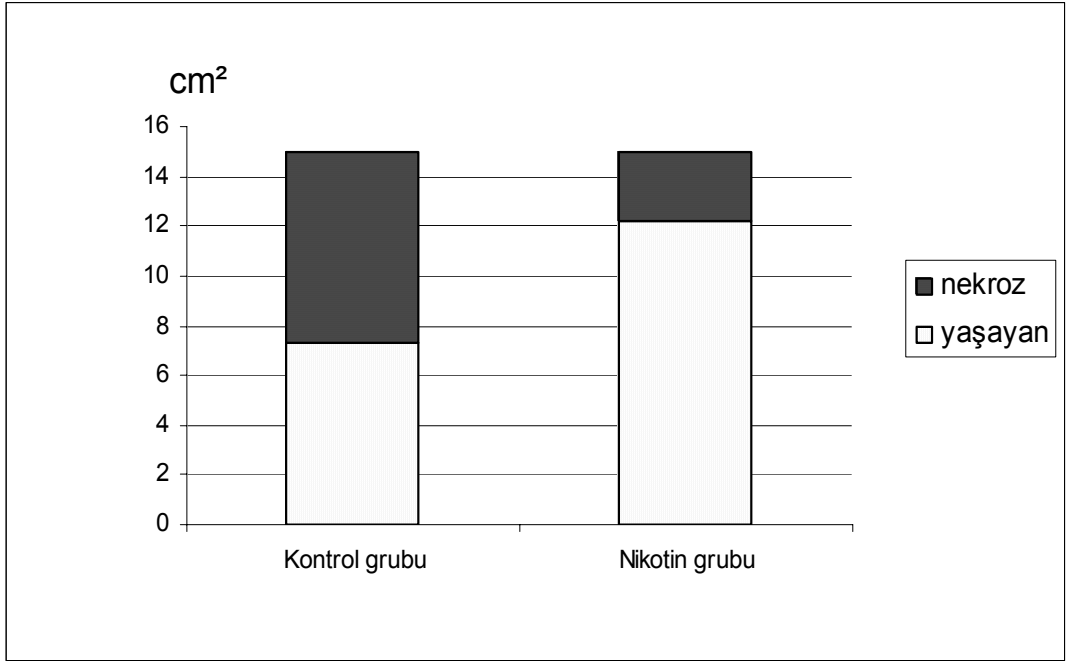
Transdermal nikotin Uygulanmış denekler	Fleplerin toplam alanı (cm ²)	Fleplerde yaşayan alan (cm ²)	Fleplerde nekroze alan (cm ²)
1	14.59	12.87	1.72
2	15.74	10.96	4.78
3	14.38	13.22	1.16
4	14.45	10.86	3.59
5	13.53	11.55	1.98
6	15.32	11.87	3.45
7	14.35	12.00	2.35
8	15.63	14.97	0.66
9	16.21	10.62	5.59
ORTALAMA	14.91	12.14	2.77

Tablo 5. Kimyasal geciktirme grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının yüzde olarak değerleri

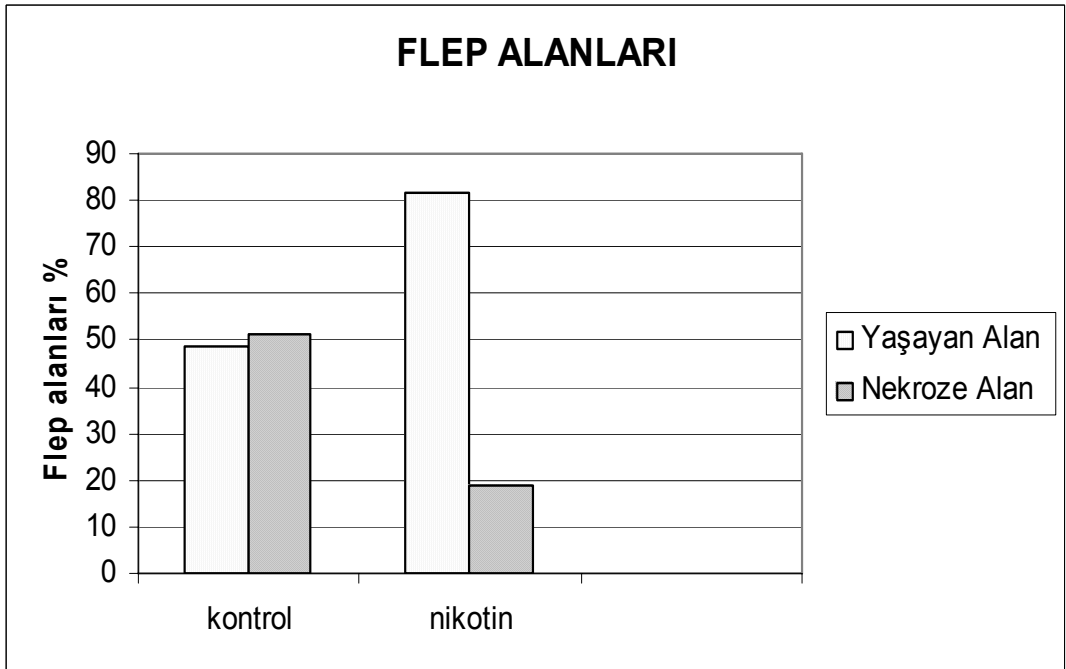
Transdermal nikotin uygulanmış denekler	Fleplerde yaşayan alan (%)	Fleplerde nekroze alan (%)
1	% 88.23	%11.77
2	% 69.65	%30.35
3	% 91.92	%8.08
4	% 75.17	%24.83
5	% 85.34	%14.66
6	% 77.51	%22.49
7	% 83.62	%16.38
8	% 95.79	%4.21
9	% 65.53	%34.47
ORTALAMA	% 81.42	%18.58



Şekil 9. Kimyasal geciktirme grubu sıçanların fleplerinde gözlenen nekroz oranı örneği



Şekil 10. Her iki grubun yaşayan ve nekroz alanlarının ortalama cm² olarak kıyaslaması



Şekil 11. Her iki grubun yaşayan ve nekroz alanlarının yüzde olarak kıyaslaması

5.1.3.Nikotin ile yapılan kimyasal geciktirmenin fleplerin yaşamına etkisi

Transdermal nikotin ile flep geciktirilmesi yapılan gruptaki fleplerin yaşayan alanlarının ortalama yüzdesi ve bu alanların cm^2 olarak ortalaması kontrol grubuyla kıyaslandığında p değeri 0.05'ten küçük olarak hesaplandı. İstatiksel olarak fark anlamlı bulundu. İstatiksel değerlendirme ANOVA ve Student's t testi ile yapıldı. Şekil 9 ve 10'da her iki grubun yaşayan ve nekroz alanlarının ortalamalarının cm^2 ve yüzde olarak karşılaştırması grafik olarak gösterilmiştir.

6. TARTIŞMA

Günümüz flep cerrahisinde en büyük sorun mikro cerrahinin gelişmesi, deri kan dolaşımı hakkında çok daha fazla bilgi olması ve uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen flep nekrozudur (1,2,4,15,48-50). Flep cerrahisinde ortaya çıkan komplikasyonun nedeni ne olursa olsun komplikasyon flebin parsiyel veya tam nekrozu ile sonuçlanmaktadır (1).

Kerrigan, Pang ve arkadaşları 1980'de post operatif deri flebi kaybının primer etiolojisinin arteriyel yetmezlik olduğunu göstermişlerdir (51). Bu nedenle günümüze kadar flepte kan akımını arttırmaya yönelik sayısız çalışmalar yapılmıştır. Deneysel olarak kan akımını arttırıp flepte iskemiye engellemeye yönelik denenen akson blokerleri, reseptör blokerleri, direkt düz kas gevşeticileri, prostoglandinler ve blokerleri, kan reolojisini değiştiren çeşitli ajanlar, steroidler, hiperbarik oksijen ve serbest oksijen radikallerini temizleyen çeşitli ilaçların çoğu faydasız bulunmuştur. Kalan bir kısım ilacın ise klinik kullanıma girmesi konusunda bir uzlaşıya varılamamıştır (1,4,52). Flep cerrahisinde flep yaşamını arttırdığı konusunda üzerinde uzlaşılan tek yöntem cerrahi geciktirme tekniği olarak kalmıştır (2,9,50,53).

Cerrahi flep geciktirmesindeki temel düşünce flebin tamamını kaldırmadan önce flebin distal kısmının kaldırılarak oluşan iskemik ortam aracılığıyla flebin kalan kısmının kanlanması arttırmak veya iskemiye toleransı arttırmaktır. Bu durum doğal olarak asıl flep cerrahisi öncesi yapılan ek bir operasyon anlamına gelmektedir. Bu nedenle cerrahi geciktirme tekniğinin yerini alabilecek daha basit ve cerrahi gerektirmeyen veya minimal cerrahi gerektiren bir yöntem geliştirmek yönünde birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan araştırmalarda expander kullanımı, vasküler pedikülün ligasyonu veya embolizasyonu, flep çevresine sütür atma, klemp kullanımı, infrared ışın veya lazer uygulama, vakum uygulama, çeşitli sistemik ve

topikal kimyasal ajanlar gibi çeşitli yöntemler denenmiştir (8). Yöntemler çok çeşitli olsa da flep geciktirmesini başarabilmek için üç temel yaklaşım vardır. Çalışmaların bir kısmında flep sahasında fiziksel etki ile, bir kısmında fiziksel ve kimyasal etki ile, kalan kısımda ise kimyasal etki ile geciktirme işlemi denenmiştir. Fiziksel etki ile yapılmaya çalışan geciktirme yöntemlerinde amaç flep kaldırılacak sahada invaziv veya minimal invaziv girişimlerle kanlanmayı azaltıp iskemi yaratmaktır.

Macionis tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada geciktirme amacıyla sıçanların derisi sırttan kaudale doğru özel dizayn edilmiş bir klempile sıkıştırılarak iskemi yaratılmıştır. Sekiz gün süren klempleme sonrasında klemplenen deriden kaldırılan flep, işlem yapılmadan kaldırılan kontrol grubu ve klasik paralel insizyonlarla yapılan cerrahi geciktirme tekniği ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda yapılan değerlendirmede flebin yaşayan alanının uzunluğu ölçülmüş. Klempile geciktirmede yaşayan flep uzunluğu ortalama 40.5 milimetre (mm) cerrahi geciktirmede 41.3 mm kontrol grubunda ise 26.3 mm saptanmıştır. Sonuçta klempleme tekniği ile kontrol grubu arasında anlamlı, cerrahi geciktirme grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız fark tespit edilmiştir. Çalışmacı klempin gevşek deri dokusu olan sahalara uygulanabileceğini ve bunun cerrahi geciktirmeye göre tek dezavantaj olduğunu belirtmiştir (8).

Cohen ve arkadaşları tarafından 1999 yılında sıçanların sırt derisinde flash lamb pulsed dye lazer ile yapılan çalışmada, flep kaldırılacak alan çevresine 585 nanometre dalga boyunda 6 Joule/cm² oranında ışın uygulamış. Böylece uygulama sahasında selektif olarak subdermal ve subpapiller kan damarlarına termokoagülasyon yapılarak iskemik ortam yaratılmıştır. İki hafta sonra kaldırılan flepler aynı yerlerine dikilmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubuna göre %15.5 daha az nekroz gözlenmiştir. Çalışmacılar cerrahi geciktirmede gözlenen ağrı,

kanama, enfeksiyon, skar gibi komplikasyonların kendi yöntemlerinde olmamasının bir avantaj olarak bildirilmişlerdir (54).

Barker ve arkadaşları tarafından 1999 yılında kulak damar ve sinir yapısı direk gözlenebilen homozigot tüysüz fareler üzerinde ligasyonla geciktirme yöntemi denenmiştir. Geniş kapsamlı çalışmada fare kulağı distalinde iskemi yaratarak geciktirme yöntemi uygulanmış ve sonrasında kulak aksiyel flep olacak şekilde kesilmiştir. Çalışmada fare kulağı distaline giden 3 damar sinir paketinden ortada olanına arter ligasyonu, ven ligasyonu ve süperior servikal gangliondan sempatektomi yapılmıştır. Çalışma grupları sadece arter ligasyonu, ven ligasyonu, her ikisi olarak belirlenmiş ve bu gruplar birlikte sempatektomi yapılan ve yapılmayan olarak alt gruplara ayrılmıştır. Alt gruplar da geciktirme işlemi süresi 0 (kontrol), 2, 4, 6, 8, 10, 20, 40, 80 gün olacak şekilde daha alt gruplara ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda tüm gruplarda direk yapılan gözlemede 6. gün ve sonraki gruplarda yeni damar oluşumunda net artma ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak flep nekroz oranında da anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Ana gruplarda nekroz oranı düşürmedeki başarı her iki damar ligasyonu yapılan grup, arteriyel grup ve ven grubu olarak sıralanmıştır. Ayrıca sempatektomiye de beraberinde içeren gruplardaki nekroz oranını düşürmedeki başarı içermeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (9).

Bu çalışmalarda görüldüğü gibi dokulara yapılan fiziksel etki klemp, termokoagülasyon veya ligasyon gibi çok farklı olsa da hedef, dokuda iskemi yaratarak cerrahi geciktirmede görülen fiziksel ve kimyasal değişiklikler sağlanmaya çalışmaktır. Bazı çalışmalarda ise fiziksel etki ile kimyasal etki birlikte kullanılarak cerrahi geciktirme yönteminin süresini azaltmak ve etkinliğini arttırmak

amaçlanmıştır. Bu çalışmalarda amaç hem iskemi yaratmak hemde flepteki dolaşımın erken düzelmesini sağlamaktır. Bu çalışmalara örnek şunlardır:

Hoşnuter ve arkadaşlarının 2003 yılında sıçanlar da bipediküler deri flebinde klemp ve lokal deksametazon injeksiyonu içeren kısa süreli bir geciktirme yöntemini araştırmışlardır. Bu çalışmada klemple gerçekleştirilen iskemi ve deksametazonun ödemi ve nötrofil birikimini engellemesi, nitrik oksit sentaz indüklemesi, dokudan salınan serbest oksijen radikallerini azaltması özellikleri kombine edilmiştir. Çalışma kontrol, klemp, deksametazon ve her ikisini de içeren grup olmak üzere 4 grupta yapılmıştır. Her iki yöntemi içeren grupta 2.5 mg/kg deksametazonun lokal injeksiyonu sonrasında kraniyal taraftaki pedikül 20 dakika klempenmiş ve 40 dakikalık reperfüzyon sonrasında kraniyel taraftan flep kaldırılmış ve aynı yerine sütürize edilmiştir. Sonuçta flepte yaşayan alanın oranı kontrol grubunda % 58.85 deksametazon grubunda % 73.63 klemp grubunda % 69.63 ve her iki yöntemi içeren grupta % 83 olarak saptanmıştır (50).

Cho ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmada tavşan kulağında yapılan arteriyelize venöz flep üzerinde doksazosin mesilat ve nitrogliserini cerrahi geciktirme yöntemi ile birlikte kullanmışlardır. Çalışmada her ikisi de vazodilatör olan ilaçların ödem ve konjesyonu azaltıp dolaşımı düzenleyerek cerrahi geciktirmenin süresi ve başarısına etkisi olacağı düşünülmüştür. Çalışmada 5 grup kullanılmıştır. Gruplar kontrol, cerrahi geciktirme, cerrahi geciktirme ile doksazosin mesilat, cerrahi geciktirme ile nitrogliserin ve her iki ilaçla birlikte cerrahi geciktirme olarak belirlenmiştir. Bu gruplar cerrahi geciktirmenin 4 ve 7 gün uygulandığı alt gruplara ayrılmıştır. Çalışma sırasında nitrogliserin dozu belirtilmeyen transdermal flaster şeklinde günde bir kez doksazosin mesilat ise oral yoldan 1mg/kg/gün şeklinde uygulanmıştır. Kombine gruplarda 3 gün ilaç

kullanımını takiben 4 ve 7 gün sürecek olan cerrahi geciktirme işlemi yöntemine eklenmiştir. Sonuçta cerrahi öncesi işlem yapılmayan kontrol grubundaki fleplerin tümü nekroza gitmiştir. Cerrahi geciktirme grubunda 4 günlük cerrahi geciktirmede flepte yaşam oranı %36.6, 7 günlük cerrahi geciktirmede % 59.7 olarak saptanmıştır. Dört günlük cerrahi geciktirmenin yapıldığı kombine çalışmalarda doksazosin mesilatla % 81.1 nitrogliserin flasterle %72.8 her ikisinin birlikte kullanımıyla %92.9 flep yaşam oranı saptanmıştır. Yedi günlük cerrahi geciktirmenin yapıldığı kombine gruplarda çalışmalarda doksazosin mesilatla %94 nitrogliserin flasterle %90.2 her ikisinin birlikte kullanımıyla %99 flep yaşam oranı saptanmıştır (13).

Güncel bazı çalışmalarda ise sadece kimyasal etki ile dokuda cerrahi geciktirmenin sonuçlarını taklit eden hem fiziksel hemde kimyasal değişiklikler sağlanmaya çalışılmıştır.

Seify ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada vasküler endotelial büyüme faktörünün anjiyogenetik etkisini cerrahi geciktirme yöntemine etkisini incelemiştir. Çalışma sıçanlarda TRAM flebi kullanılarak yapılmıştır. Kontrol grubu, cerrahi geciktirme grubu, cerrahi geciktirmeyle birlikte intramusküler infiltrasyonla verilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), cerrahi geciktirmeyle birlikte arter içine verilen VEGF, sadece intramusküler VEGF ve sadece arter içine verilen VEGF şeklinde 6 grup kullanılmıştır. Çalışmada deneklere 100 µg VEGF verilmiştir. On gün sonra flep kaldırılarak aynı yere sütürize edilmiştir. Sonuçta kontrol grubunda %50, cerrahi geciktirme grubunda %83, cerrahi geciktirme ile intramusküler VEGF grubunda %96.6, cerrahi geciktirme ve arter içine verilen VEGF grubunda %90.6, sadece intramusküler VEGF grubunda %90.6, sadece arter içine verilen VEGF %87 flep yaşayan alan oranı saptanmıştır (55).

Çalışmamızda nikotinin kimyasal etkisi ile geciktirme yöntemi sağlamaya çalışıldı. Nikotinin vazokonstriktör etkisinin flep kaldırılacak sahada yeterli iskemi sağlayacağı, ayrıca nikotinin kendi anjiyogenetik etkisinin iskemi ile ortaya çıkacak yeni damar oluşumunda fayda sağlayacağı düşünüldü. Çalışmada nikotin flasteri sıçanlarda flep kaldırılması planlanan sahaya günde bir kez 1 Cm² (0.7 mg/kg) uygulandı. Bu doz sıçanlarda flep çalışmalarında kullanılan dozların yaklaşık ortalamasıydı (32-34). Geciktirme yöntemlerinde önerilen uygulama süresi genellikle 1-3 hafta arasında değişmektedir (2,9,13-15,46,55,56). Bu nedenle Nikotin flasterleri 14 gün uygulandı. Ardından cerrahi operasyona geçmeden önce transdermal nikotin kullanımının lokal etkileri ve deriden nikotin salınımı 2 gün sürebileceğinden dolayı (57) iki gün uygulama yapılmadı. Sıçanların transdermal nikotin flasterini düşürmemeleri için ek olarak hipoallerjen flaster gerekli oldu. Çalışmanın sonucunda kontrol grubunda yaşayan flep alanı %48.71 nikotin grubunda %81.42 olarak saptandı.

Fiziksel etki kullanılan yöntemleri içeren çalışmalara baktığımızda cerrahi insizyonun yerine klempleme, ligasyon, sütür, termokoagülasyon ve benzeri yöntemler denenmiştir. Ligasyon ve sütür atma gibi yöntemler her ne kadar kendini minimal invaziv olarak adlandırırsa da sonuçta hastaya bir girişim yapılmaktadır (8,9). Doğal olarak kanama, enfeksiyon, ağrı gibi cerrahi komplikasyonları içerirler. Bu nedenle cerrahi geciktirme yöntemiyle anlamlı bir farklılıkları yoktur. Klempleme yöntemi ve lazerle termokoagülasyon yönteminde cerrahi işlem yoktur. Bu nedenle cerrahi riskleri barındırmazlar. Fakat klempleme yönteminin klinik kullanımı büyük olasılıkla çok ağırlı olacaktır. Ayrıca sadece gevşek derilere uygulanabilen bir yöntemdir (8) ve klempin kendisinin nekroz geliştirme riski vardır. Lazerle

gerçekleştirilen yöntemde en büyük sorun özel cihazların gerekliliğidir (54). Bu nedenle pratikte yaygın kullanımı olası değildir.

Cerrahları cerrahi geciktirme yönteminden uzaklaştıran en büyük neden bu yöntemin asıl cerrahi öncesinde ek bir cerrahi manipülasyon olmasıdır. Bu nedenle hem cerrahi geciktirme hem de kimyasal geciktirmenin kombine kullanıldığı çalışmalara da cerrahların istekle yaklaşması beklenemez. Bu çalışmalar cerrahi geciktirmenin yerini alacak çalışmalar değil cerrahi geciktirme tekniğini geliştiren çalışmalardır.

Kimyasal yöntemlerle yapılan geciktirme yöntemleri İdeal bir geciktirme yöntemi fikrine daha yakındır. Çünkü hem pratiktir hemde cerrahi riskleri içermezler. Cerrahi geciktirme yöntemi uygulamadan yapılan VEGF'nin arter içine veya intramusküler verilmesini içeren geciktirme yöntemi çalışması, flep nekrozunu azaltan pratik ve başarılı bir yöntemdir. Fakat yöntemin dezavantajı VEGF'nin klinikte kullanılan ve kolay bulunur bir madde olmamasıdır (55).

Nikotinle yapılan geciktirme yöntemi sadece transdermal nikotinin flep kaldırılacak sahaya günde 1 kez yapıştırılması ile yapılır. Bu nedenle çok pratiktir. Transdermal nikotin flasterleri her yerde bulunabilen ucuz materyaller olduğundan yöntemin maliyeti azdır. Yöntem tamamıyla kimyasal olduğundan cerrahi geciktirme yönteminde olduğu gibi enfeksiyon, ağrı, kanama ve uygulama yerinde skar oluşumu gibi riskleri içermez

7. SONUÇ

Asıl cerrahi operasyon öncesi ek bir manipülasyon olan cerrahi geciktirme yönteminin yerine geçebilecek bir yöntem henüz bulunamamıştır. Rakip yöntem kolay uygulanabilir, az maliyetli, komplikasyon yaratmayan ve kısa süren bir yöntem olmalıdır.

Bu çalışmada transdermal nikotin flasteri ile flep geciktirilmesi uygulaması flep yaşamını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) arttırmıştır. Nikotin ile flep geciktirilmesi yöntemi uygulaması kolay, maliyeti az, ekipman gerektirmeyen, flep uygulanacak sahada ağrı, kanama, enfeksiyon, skar yaratma gibi komplikasyonlarının olmaması yönünden diğer yöntemlere göre avantajlıdır.

Bu çalışmada 14 gün nikotin flasteri kullanılarak başarılı sonuç alınmıştır. Fakat başarılı bir sonuç için minimum kaç gün kullanılması gerektiği bilinmemektedir. Benzer çalışmalarla nikotin flasterinin daha kısa süreli kullanımıyla başarılı sonuçlar alınması olasıdır.

8-KAYNAKLAR

1. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. McCarthy JG (editor). Plastic surgery. Philadelphia. W.B. Saunders. 1990; Vol.1:275-327.
2. Fisher J, Gingrass MK. Basic Principles of Skin Flaps. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS (editors). Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Third edition. Baltimore, Maryland. Williams& Wilkins. 1997:19-28.
3. Place MJ, Herber SC, Hardesty RA. Basic techniques and principles in plastic surgery. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (editors). Grabb and Smith's plastic surgery. Fifth edition. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1997:20-21.
4. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, VanderKam VM (editors). Plastic surgery indications operations and outcomes. St. Louis, Missouri. Mosby. 2000; Vol. 1:261-288.
5. Chang DW, Wang B, Robb GL, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, et al. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:1640-1648.
6. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72:766-777.
7. Pratt MF. Evaluation of random skin flap survival in a porcine model. *Laryngoscope*. 1996;106(6):700-12.
8. Macionis V. Clamp delay: an effective new method of nonsurgical delay. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106(6):1321-5.
9. Dhar SC, Taylor GI. The Delay Phenomenon: The Story Unfolds. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104:2079-2091.
10. Karacaoglu E, Yuksel F, Turan SO, Zienowicz RJ. Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study. *Ann Plast Surg*. 2002; 49(1):73-80.
11. Jurell G. Adrenergic nerves and the delay phenomenon. *Ann Plast Surg*. 1986; 17(6):493-7.

12. Cutting C, Bumsted R, Bardach J, Mooney M, Johnson S. Changes in quantitative norepinephrine levels in delayed pig flank flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 69(4):652-5.
13. Cho BC, Lee MS, Lee JH, Byun JS, Baik BS, The Effect of Surgical and Chemical Delay Procedures on the Survival of Arterialized Venous Flaps in Rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102:1134-1143.
14. Erdmann D, Sundin BM, Moquin KJ, Young H, Georgiade GS. Delay in Unipedicled TRAM Flap Reconstruction of the Breast: A Review of 76 Consecutive Cases. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110:762-767.
15. Lineaweaver WC, Lei M-P, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular Endothelium Growth Factor, Surgical Delay, and Skin Flap Survival. *Annals of Surgery* 2004; 239:866-87.
16. Barker JH, Frank J, Bidiwala SB, Stengel CK, Carroll SM, Carroll CM, et al. An animal model to study microcirculatory changes associated with vascular delay. *Br J Plast Surg.* 1999; 52(2):133-42.
17. Scheufler O, Andresen R, Kirsch A, Banzer D, Vaubel E. Clinical results of TRAM flap delay by selective embolization of the deep inferior epigastric arteries. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(4):1320-9.
18. Odland, R. M, Kim, P, Nadler, D, Poole, DV. Nonsurgical delay of skin flaps: Effect of a suture delay technique on blood flow and survival. *Laryngoscope* 1995; 105:523-8.
19. Smith RJ, Birndorf M, Gluck G, Hammond D, Moore WD. The effect of low-energy laser on skin-flap survival in the rat and porcine animal models. *Plast. Reconstr. Surg.* 1992; 89:306-310.
20. Odland RM, Poole DV, Rice RD, Koobs DH. Use of the tunable dye laser to delay McFarlane skin flaps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121:1158-61.
21. Wu WK, Cho CH. J The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *Pharmacol Sci.* 2004; 94(4):348-58.
22. Black CE, Huang N, Neligan PC, Levine RH, Lipa JE, Lintlop S, et al. Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 281(4):1097-104.

23. Marlow SP, Stoller JK. Smoking cessation. *Respir Care*. 2003 Dec; 48(12):1238-54.
24. Jones RW. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(Suppl 1):7-13.
25. Quik M, Kulak JM. Nicotine and nicotinic receptors; relevance to Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2002; 23(4-5):581-94.
26. Misery L. Nicotine effects on skin: are they positive or negative? *Exp Dermatol*. 2004; 13(11):665-70.
27. Wolf R, Wolf D, Ruocco V. The benefits of smoking in skin diseases. *Clin Dermatol*. 1998; 16(5):641-7.
28. Kanekura T, Kanzaki T. Successful treatment of orogenital ulceration with transdermal nicotine patches. *Br J Dermatol*. 1999; 141(6):1140-1.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

35. Black CE, Huang N, Neligan PC, Levine RH, Lipa JE, et al. Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 281(4):1097-104.
36. 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.
37. Hansson L, Choudry N. B, Karlsson J. A, Fuller R. W. Inhaled nicotine in humans: effect on the respiratory and cardiovascular systems. *Appl Physiol*. 1994;76(6):2420-7.
38. Halimi JM, Philippon C, Mimran A. Contrasting renal effects of nicotine in smokers and non-smokers. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13(4):940-4.
39. 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.
40. 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.
41. Guyton AC. *Medical Physiology*. Seventh edition. Philadelphia. W.B. Saunders. 1986; Vol.1:990-996.
42. Cooke JP, Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Ann Med*. 2004; 36(1):33-40.
43. Natori T, Sata M, Washida M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. *Mol Cells*. Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth. 2003; 16(2):143-6.
44. Heeschen C, Weis M, Cooke JP. Nicotine promotes arteriogenesis. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(3):489-96.
45. 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.
46. 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.

47. Olivier JC, Rabouan S, Couet W. In vitro comparative studies of two marketed transdermal nicotine delivery systems: Nicopatch and Nicorette. *Int J Pharm.* 2003; 252:133-40.
48. Kuru B, Dinç S, Çamlıbel M, Durmuş E, Alagöl H. Efficacy of Postoperatif Steroids on Ischemic Skin Flap Survival in Rats. *Eur J Plast Surg* 2003; 26: 79-81.
49. Matsumura H, Yoshizawa N, Vedder NB, Watanabe K. Preconditioning of the Distal Portion of a Rat Random-Pattern Skin Flap. *Br J Plast Surg* 2001; 54: 58-61.
50. Hoşnuter M, Babuççu O, Kargı E, Altınyazar C. Dual Preconditioning: Effects of Pharmacological Plus Ischemic Preconditioning on Skin Flap Survival. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 398-402.
51. Hochberg J, Raman M, Cilento E, Kemp K, Barrett M, Thomas R, et al. Development and evaluation of an in vivo mouse model for studying myocutaneous flap microcirculation and viability before and after suturing or stapling. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1994; 14:67-72.
52. Ghavami A, Nutt MP, Hardy SP. Heat Shock Protein and High-Dose Aspirin: Effects on Random Skin Flap Survival in a Rat Model. *Ann Plast Surg* 2002; 48: 60-67.
53. Valdas M. Clamp Delay: An Effective New Method of Nonsurgical Delay. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106:1321-1325.
54. Cohen M, Kattan A, Gat A, Almogi N, Katzir A, Villan A, et al. Comparison of flash lamp pulsed-dye laser (585 nm) and conventional surgery in the delay of random dorsal rat flaps. *Lasers Surg Med.* 1999; 25(2):178-86.
55. Seify H, Bilkay U, Jones G. Improvement of TRAM Flap Viability Using Human VEGF-Induced Angiogenesis: A Comparative Study of Delay Techniques. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112:1032-1039.
56. Yang D, Morris S. Comparison of Two Different Delay Procedures in a Rat Skin Flap Model. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1591- 1597.
57. Fant RV, Henningfield JE, Shiffman S, Strahs KR, Reitberg DP. A pharmacokinetic crossover study to compare the absorption characteristics of three transdermal nicotine patches. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000; 67(3):479-82.

9. ÖZGEÇMİŞ

1973 Yılında Adana'da doğdum. İlkokulu Adana Karşiyaka ilkokulunda, ortaokulu Adana Sabancı ilköğretim okulunda, liseyi Adana Karşiyaka lisesinde okudum. 1991 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimine başladım. 1998 Yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 1999 Yılında tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim dalında asistanlık eğitimine başladım. Halen bu görevde çalışmaktayım. Bekarım.