

**Türkiye Cumhuriyeti
Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi**

**ROSUVASTATİNİN SIÇAN RANDOM CİLT FLEBİ YAŞAYABİLİRLİLİĞİ
ÜZERİNE PLEİOTROPİK ETKİLERİ**

Dr. AHMET DEMİR

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Haziran 2017

**Türkiye Cumhuriyeti
Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi**

**ROSUVASTATİNİN SIÇAN RANDOM CİLT FLEBİ YAŞAYABİLİRLİLİĞİ
ÜZERİNE PLEİOTROPİK ETKİLERİ**

Dr. AHMET DEMİR

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Şahin Alagöz
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. M. Şahin Alagöz

Etik Kurul Onayı
Karar Tarihi: 20.10.2016 Karar No: KOÜ HADYEK 6/3-2016

Haziran 2017

İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

İÇİNDEKİLER DİZELGESİ	3
ÖNSÖZ.....	7
TEŞEKKÜR.....	8
KISALTMALAR DİZELGESİ.....	9
ÇİZELGELER DİZELGESİ	12
ÇİZİMLER DİZELGESİ	13
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Flep Cerrahisi Tanımı ve Tarihçesi.....	4
2.2. Derinin Yapısı ve Fonksiyonu.....	6
2.2.1. Epidermis.....	6
2.2.2. Dermis	8
2.2.3. Derinin Vasküler Anatomisi	8
2.2.4. Deri Kan Akımının Regülasyonu	9
2.3. Fleplerin Sınıflandırılması	10
2.3.1. Doku İçeriğine Göre Sınıflandırma	10
2.3.1.1. Fasyal ve Fasyokütan Flepler.....	10
2.3.1.2. Kas ve Miyokütan Flepler	10
2.3.1.3. Vaskülarize Kemik Flepleri	10
2.3.1.4. Visseral Flepler.....	10
2.3.1.5. Sinir İnnervasyonu Olan Fonksiyonel Kas Flepleri.....	10
2.3.1.6. Bileşik ve Kompozit Flepler	10
2.3.1.7. Önüretimli Flepler	11
2.3.2. Deri Fleplerinin Sınıflandırılması.....	11
2.3.2.1. Perforatörün Anatomik Seyrine Göre Sınıflandırma	11
2.3.2.2. Vasküler tasarımına Göre Sınıflandırma	12
2.3.2.2.1. Random Tasarımlı Flepler	12
2.3.2.2.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Flepler	12
2.3.2.2.3. Ters Akımlı Aksiyel Tasarımlı Flepler.....	12
2.3.2.2.4. Ada Flepleri	12
2.3.2.3. Hareketlerine Göre Sınıflandırma.....	13

2.3.2.3.1. Lokal Flepler.....	13
2.3.2.3.1.1. İlerletme Flepleri.....	13
2.3.2.3.1.2. Transpozisyon Flepleri.....	13
2.3.2.3.1.3. Rotasyon Flepleri.....	13
2.3.2.3.1.4. İnterpolasyon Flepleri.....	13
2.3.2.3.2. Uzak Flepler.....	13
2.3.2.3.2.1. Direkt Flepler.....	13
2.3.2.3.2.2. Endirekt Flepler.....	14
2.3.2.3.2.3. Serbest Flepler.....	14
2.3.2.4. Pedikülün Vasküler Anatomisine Göre Sınıflandırma.....	14
2.3.2.4.1. Perforatör Flepler.....	14
2.3.2.4.2. Nörokütan ve Venokütan Flepler.....	15
2.3.2.4.3. Venöz Flepler.....	15
2.4. Deri Fleplerinin Avantaj ve Dezavantajları.....	16
2.5. Flep Tercihi ve Dizayn Prensipleri.....	16
2.6. Flep Fizyolojisi ve Patofizyolojisi.....	17
2.6.1. Anjiyozom ve Perforazom Kavramları.....	17
2.6.2. Flebin Geciktirilmesi Yöntemi.....	20
2.6.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarı, ‘ <i>No-Reflow Fenomeni</i> ’ ve Flep Kaybı.....	21
2.7. Flep Canlılığına Etki Eden Koşullar.....	24
2.7.1. Fiziksel Koşullar.....	25
2.7.2. Farmakolojik Koşullar.....	25
2.7.2.1. Antikoagülanlar.....	25
2.7.2.1.1. Dekstran.....	25
2.7.2.1.2. Heparin ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin.....	26
2.7.2.1.3. Trombolitik Ajanlar.....	26
2.7.2.1.4. Medikal Sülükler (<i>Hirudo Medicinalis</i>).....	26
2.7.2.2. Vazodilatörler.....	27
2.7.2.2.1. Kalsiyum Kanal Blokörleri.....	27
2.7.2.2.2. Topikal Nitrogliserin.....	28
2.7.2.2.3. Topikal Lidokain ve Pentobarbital.....	28
2.7.2.3. Antiinflamatuvar Ajanlar.....	28

2.7.2.3.1. Steroidler.....	28
2.7.2.3.2. Aspirin.....	28
2.8. Statinler.....	28
2.8.1. Statinlerin Sınıflandırılması.....	29
2.8.2. Statinlerin Yan Etkileri ve Güvenilirliği.....	30
2.8.3. Statinlerin Pleiotropik Etkileri.....	30
2.8.3.1. Statinlerin Antiinflamatuvar Etkileri.....	32
2.8.3.2. Statinlerin Antitrombotik Etkileri.....	33
2.8.3.3. Statinlerin Damar Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri.....	33
2.8.3.4. Statinlerin Antioksidan Etkileri.....	34
2.8.4. Rosuvastatin.....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1. Deney Modeli ve Deney Hayvanlarının Gruplandırılması.....	37
3.2. Deneyde Kullanılan Gereçler.....	37
3.2.1 Temel Cerrahi Gereçler.....	37
3.2.2 Yardımcı Gereçler.....	38
3.2.3 Anestezi için Gerekli İlaçlar.....	38
3.2.4 Örneklerin Toplanması için Gereçler.....	38
3.3. Hayvanların Bakımı ve Barınma Koşulları.....	39
3.4. Sıçan Deri Flebinin Hazırlanması.....	39
3.4.1. Anatomi.....	39
3.4.2. Anestezi.....	40
3.4.3. Cerrahi Yöntem.....	41
3.5. Postoperatif Bakım.....	41
3.6. Hayvanların Sakrifiye Edilmesi ve Örneklerin Alınması.....	42
3.7. Değerlendirme.....	43
3.7.1. Klinik-Makroskopik Değerlendirme.....	43
3.7.2. Histopatolojik-Mikroskopik Değerlendirme.....	45
3.7.3. İstatiksel Değerlendirme.....	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Klinik-Makroskopik Değerlendirmelerin Sonuçları.....	48
4.2. Histopatolojik-Mikroskopik Değerlendirmelerin Sonuçları.....	49

4.3. İstatistiksel Değerlendirmelerin Sonuçları.....	50
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	59
7. ÖZET.....	60
8. ABSTRACT.....	62
9. KAYNAKÇA.....	64



ÖNSÖZ

Tezim ile ilgili söylemek isteyeceğim tespitlerden ilki bu tez ile Amerika'yı yeniden keşfetme çabamın olmadığıdır. Literatürde var olan benzer çalışmaları değerlendirdikten sonra var olan rol-modeller üzerinden özgünlüğe sahip olmasını sağlayacak şekilde farklı bir ajanın kullanılması ile hayvan deneyi çalışması yaptık. Deney her ne kadar stereotip modeller referans alınarak yapıldıysa da yapacağım ikinci önemli tespit çalışmanın her aşamasının etik kurallara uygunluğu açısından vicdanımın rahat olduğudur. Genel anlamda tez çalışmaları okuyucu açısından çok sürükleyici olmasa da tez çalışmamın sonuç kısmı, konu ile ilgili genel geçer olan kanılara karşı koyduğu şerhten ötürü tezim benzersizlik taşımaktadır. Tez çalışmamın bilime bir noktalık da katkısı söz konusu olduysa ya da olacaksa ne mutlu bana. Çünkü hayatı değiştiren ayrıntılar noktaların kendisidir.

Dr. Ahmet Demir

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim hayatımdaki bilgi ve beceri dönüşümüne katkıda bulunan ve aynı zamanda tez danışmanım olan anabilim dali başkanımız Prof. Dr. Murat Şahin Alagöz'e, cerrahi potansiyelimde gelişmesinde ve tez ile ilgili duraksadığım zamanlarda desteğine başvurduğum Yrd. Doç. Dr. Emrah Kağan Yaşar'a, ayrıca Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi anabilim dalından ayrılımlarına kadar çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan Ağır ve Prof. Dr. Mustafa Tonguç İşken'e ve son olarak da tezimin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde katkıda bulunan Prof. Dr. Demir Kürşat Yıldız'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca uzmanlık eğitim hayatımda birlikte çalışmış olduğum ve yardımlarını gördüğümü inkâr edemeyeceğim hastane personellerine, mesai arkadaşım olan hemşirelere ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Öte yandan hayatımdaki ilerlemelerde her zaman imzası olan ve her zaman imzası olacak olan annem Güzide Demir ve babam Mahmut Demir'e sonsuz şükranlarımı sunarım. Aynı şekilde ilerlemelerimde öncü olan tüm abilerim ve ablama sonsuz sevgilerimi sunarım.

Asistanlık hayatımın ilk dönemlerinde tanıştığım sevgili eşim Naciye Ceyda Demir'e bütün zor anlarımda yanımda olduğu ve beni hep desteklediği için şükranlarımı sunarım. Ayrıca iş ve çalışma hayatımdaki bütün sıkıntıları bir gülüşü ile silebilen ve hayata karşı her zaman umutla bakmamın kaynağı olan kızımız Beyza Ceren'e de teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak da uzmanlık eğitimimizin bir numaralı baş kahramanı olan hastalarımıza saygılarımı ve teşekkürlerimi en içten şekilde sunarım.

Dr. Ahmet Demir

KISALTMALAR DİZELGESİ

- LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein
H&E: Hematoksilen-Eozin
NBYT: Negatif Basıncı Yara Tedavisi
HBOT: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
İÖ: İsa'dan Önce
UV: Ultraviyole
TXA₂: Tromboksan A₂
PGF₂α: Prostaglandin F₂ alfa
PGE₁: Prostaglandin E₁
RT: Radyoterapi
Hct: Hematokrit
Ark: Arkadaşları
ATP: Adenozin Trifosfat
NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
AMP: Adenozin Monofosfat
KDH: Ksantin Dehidrojenaz
KO: Ksantin Oksidaz
O₂: Oksijen
H₂O₂: Hidrojen Peroksit
Na⁺: Sodyum
K⁺: Potasyum
PMNL: Polimorfonükleer Lökosit
Ca²⁺: Kalsiyum
PI₃K-Akt: Fosfatidil İnozitol 3 Kinaz-Protein Kinaz B
MAPK: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör
TTB₄: Trifluorobutanediyon
NO: Nitrik Oksit
PGI₂: Prostosiklin
LTB₄: Lökotrien B₄
IL-1: İnterlökin 1

IL-6: İnterlökin 6
IL-1 β : İnterlökin 1 beta
HMG-KoA: 3-hidroksimetil-3-metil–glutaril–koenzim A
VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
PP: Pirofosfat
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrojen
GTP: Guanozin Trifosfat
NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrojen
CRP: C-Reaktif Protein
NF- κ B: Nükleer Faktör Kappa B
MHC-II: Majör Histokompatibilite Kompleksi 2
VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
ICAM-1: Hücrelerarası Adezyon Molekülü 1
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
VLA₄: *Very Late Antigen 4*
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein 1
RANTES: *Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted*
TLR-4: *Toll Like Receptor 4*
LFA-1: Lenfosit Fonksiyonu İlişkili Antijen 1
iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
PAI-1: Plazminojen Aktive Edici İnhibitörü 1
EPH: Endotelyal Progenitor Hücreler
mg/kg: miligram/kilogram
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
TG: Trigliserit
KOÜ: Kocaeli Üniversitesi
HADYEK: Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu
DETAB: Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi
cc: Santimetre küp
mg/ml: miligram/mililitre
HCL: Hidroklorür

cm: Santimetre

cm²: Santimetre kare

gr: Gram

hs-CRP: Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein

COX-2: Siklooksijenaz 2

DIEP: Derin inferior epigastrik perforatör

DM: Diabetes Mellitus



ÇİZELGELER DİZELGESİ

1. Çizelge: Örneklemelerin histopatolojik olarak bulgulara göre skorlanması.....	45
2. Çizelge: İlaç grubunun istatistiksel verilerinin analizi	48
3. Çizelge: Kontrol grubunun istatistiksel verilerinin analizi.....	48
4. Çizelge: İlaç ve kontrol grubunun istatistiksel analizlerinin karşılaştırılması.....	49
5. Çizelge: İlaç grubunun zonlara göre histopatolojik olarak ortalama skorlaması	49
6. Çizelge: Kontrol grubunun zonlara göre histopatolojik olarak ortalama skorlaması....	50
7. Çizelge: İlaç ve kontrol grubunun histopatolojik parametrelerinin ortalama skorlarının karşılaştırılması	50



ÇİZİMLER DİZELGESİ

1. Çizim: Rekonstrüksiyon asansörü ve içerdiği teknikler.....	2
2. Çizim: Susruta'nın <i>Ayurveda</i> 'sının 1846 yılında Latince çevirisinin kapağı	4
3. Çizim: Susruta'nın burun rekonstrüksiyon tekniğinin 1794 yılı çizimleri.....	4
4. Çizim: Gaspare Tagliacozzi (1545–1599) portresi	5
5. Çizim: Tagliacozzi'nin kitabı <i>De Curtorum Chirurgia per insitionem</i> 'in kapağı	5
6. Çizim: Derinin tabakaları	7
7. Çizim: Derinin yapısal elemanları.....	7
8. Çizim: Derinin 10x büyütmede histolojik kesiti	7
9. Çizim: Kütanöz kan dolaşımı.....	8
10. Çizim: Cilt ve kas kan akımı düzenlenmesindeki farklılıklar	9
11. Çizim: Derinin direkt kütanöz, direkt septokütan ve endirekt kas perforatörleri.....	11
12. Çizim: Random tasarımlı cilt flebinin kaldırılması.....	12
13. Çizim: Aksiyel tasarımlı cilt flebinin kaldırılması.....	12
14. Çizim: Derin fasyanın 6 ayrı perforatörü	14
15. Çizim: Flep tercihinde göz önünde tutulması gereken faktörler	17
16. Çizim: Kaynak arterin perforatörüne göre derinin vasküler sahalarının sınırları	18
17. Çizim: Perforazom konsepti.....	19
18. Çizim: Süperoksit radikallerinin açığa çıkmasına neden olan biyokimyasal olaylar dizisi.....	22
19. Çizim: İskemi-Reperfüzyon hasarında yer alan olaylar dizisi	23
20. Çizim: Serbest flep cerrahisinde kullanılan antikoagülanların etki mekanizmasına genel bakış	24
21. Çizim: Kolesterol sentezinin basamakları ve bu basamaklardaki ara ürünlerin hücriçi ulaklar ile olan etkileşimi.....	29
22. Çizim: Statinlerin etki mekanizmalarına genel bakış.....	31
23. Çizim: Statinlerin pleiotropik özellikleri.....	32
24. Çizim: Statinlerin %30-40 LDL düşüşü sağlamaları için gerek doz miktarlarının karşılaştırılması	35
25. Çizim: Statinlerin serum lipit düzeylerindeki azaltma oranları	36
26. Çizim: Temel cerrahi gereçlerin ve cerrahi alanın hazırlanması.....	38
27. Çizim: Kafesinde cerrahi işlem sonrasında takibi yapılan sıçan.....	39

28. Çizim: Önceden hazırlanmış kalıp ile sıçan dorsumunun işaretlenmesini takiben sıçanın cerrahiye hazır hale getirilmesi.....	40
29. Çizim: Sıçan deri flebinin kaldırılması	41
30. Çizim: Sıçan deri flebinin yerine sütüre edilmiş görüntüsü.....	42
31. Çizim: Postoperatif dönemde hayvanlara orogastrik sonda ile ilacın verilmesi	42
32. Çizim: Sıçanın postoperatif 7. günde sakrifiye edilmeden önceki cilt flebin makroskopik görüntüsü.....	43
33. Çizim: İlaç grubu sıçanların dorsal cilt flebinin postoperatif 7. gün görüntüsü.....	44
34. Çizim: Kontrol grubu sıçanların dorsal cilt flebinin postoperatif 7. gün görüntüsü	44
35. Çizim: Sıçan deri flebindeki nekrotik alanın dijital ortamda işaretlenmesi.	44
36. Çizim: Zon 1'in 100x büyütmede H&E boyanma sonrası görüntüsü.....	46
37. Çizim: Zon1'in 100x büyütmede Masson'un trikrom boyası ile boyanması sonrası görüntüsü.....	46
38. Çizim: Zon 2'nin 100x büyütmede H&E boyanma sonrası görüntüsü.....	46
39. Çizim: Zon2'in 100x büyütmede Masson'un trikrom boyası ile boyanması sonrası görüntüsü.....	46
40. Çizim: Zon 3'in 100x büyütmede H&E boyanma sonrası görüntüsü.....	47
41. Çizim: Zon3'ün 100x büyütmede Masson'un trikrom boyası ile boyanması sonrası görüntüsü.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mevcut dokunun kaybı sonrası oluşan defektin ortadan kaldırılması ve embriyolojik süreçte birtakım nedenlerden ötürü gelişemeyen veya eksik gelişen yapıların yeniden oluşturulması Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi'nin görev alanları arasında en temel olanlarıdır. Kuşkusuz Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi'de bu görevler yerine getirilirken en önemli nokta onarımın olabildiğince basit ve fonksiyonel olmasıdır. Ama ne yazık ki birçok koşulda mevcut problemin çözümü için sunulan öneriler, problemin karmaşık yapısından ötürü yüksek beceri gerektiren cerrahi yaklaşımları gerekli kılmaktadır.

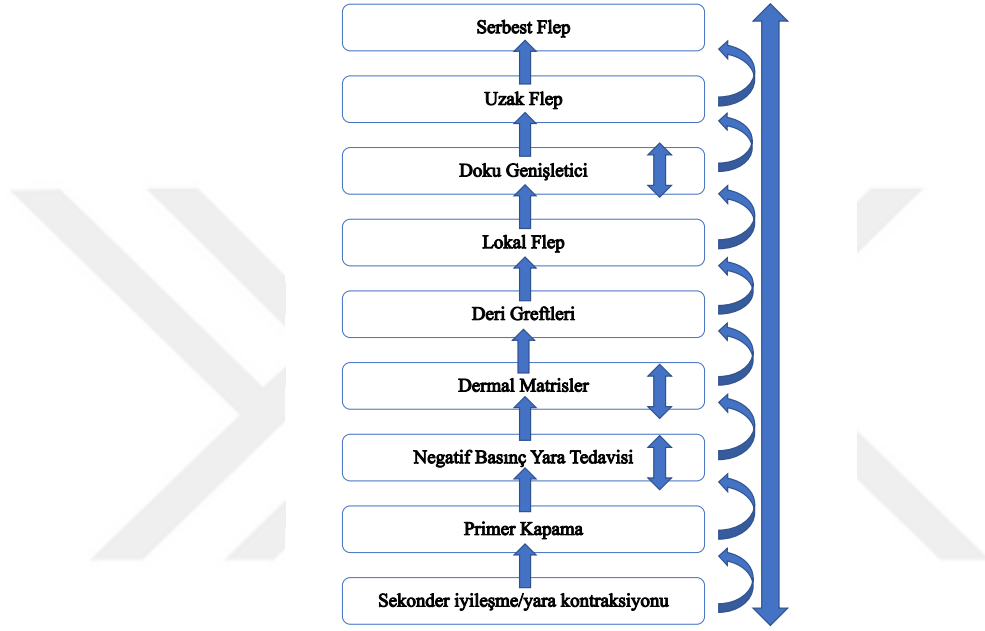
Günümüzde, bilindiği üzere var olan bir defektin onarımı için rekonstrüksiyon asansörü konsepti önerilmektedir (**1. Çizim**). Bu konseptte var olan defektin basitliğine veya karmaşıklığına bağlı olarak ve hastanın tıbbi durumuna bakılarak uygun onarım tekniği seçilmektedir.^{1,2}

Bu teknikler basitten karmaşığa gidecek şekilde primer onarımı, defektin ikincil iyileşmeye bırakılmasını, deri greftleri ile onarımı, flepler (lokal, uzak, serbest...) ile onarımı ve yardımcı teknikleri (negatif basınç yara tedavisi (NBYT), dermal yara bakım matrisleri ve doku genişletici) veya bunların kombinasyonunu kapsamaktadırlar.^{3,4}

Tüm bu onarım teknikleri içerisinde flepler ile onarımların payı hatırı sayılır ölçüde büyüktür. Flepler içerisinde de kuşkusuz en sık kullanılanı cilt flepleridir. Cilt flebi ile onarımda karşılaşılan en önemli problemlerden bir tanesi flebin özellikle distal kısımlarının marjinal nekrozudur. Örneğin rastgele tasarımlı cilt flepleri için flep dizaynlarında flebin pedikül boyunun, pedikül eninin 3 katını aşmaması önerilmektedir.⁴ Çünkü flep boy/genişlik oranı arttıkça flebin distalindeki nekroz miktarı da artmaktadır. Hatta bazı deri fleplerinde orandan bağımsız olarak hastanın lokalize ve sistemik koşullarından ötürü deri flebinde beklenmedik zamanlarda bile nekrozlar görülebilmektedir.

Flep teknikleri açısından deri flepleri diğer fleplere göre daha basit ve temel olması ve ayrıca diğer karmaşık fleplere geçişte öğrenme eğrisinde basamak görevi görmesinden

ötürü bu flep grubu ile ilişkili olarak hatırı sayılır ölçüde hayvansal deney çalışması yapılmaktadır. Bu deneylerle amaçlanan, elde edilen veriler sayesinde fleplerin perfüzyonunun nasıl daha iyi hale getirilebileceği, iskemi-reperfüzyon hasarının nasıl azaltılabileceği, fleplerin iyilik halinin nasıl sürdürülebileceği ve yukarıda bahsi geçtiği üzere nekrozun miktarının nasıl azaltılabileceği ortaya konarak fleplerin yaşayabilirliklerinin artırılmasıdır.^{5,6}



1. Çizim: Rekonstrüksiyon asansörünü ve içerdiği teknikleri göstermektedir. Bunlardan yardımcı araçlar olarak kullanılan NBYT'nin, dermal matrislerin ve doku genişleticilerin sıralaması tercihen de değişiklik olabileceği gibi temel tekniklerin sıralaması da asansör mantığına uygun değişiklik gösterebilir.^{3,4}

Günümüzde flep yaşayabilirliğini arttırmak için flep dolaşımını arttıran sempatotik, vazodilatör, antitrombotik ve antikoagülan ajan kullanımı, antioksidan madde kullanımı, hiperbarik oksijen tedavisi ve flep geciktirme yöntemi gibi farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımlar mevcuttur.⁷⁻¹²

Tüm bu yöntemler içerisinde flep yaşayabilirliğini klinik olarak arttırdığı defalarca gösterilen tek gerçekçi yöntem flep geciktirme yöntemidir.¹³⁻¹⁶ Öte yandan medikal

ajanların hücresele düzeyde perfüzyonu arttırıcı ve iskemiye önleyici etkilerini destekleyen çalışmalar literatürde mevcuttur ve yeni ajanlar bu etkileri gözlemlemek açısından sürekli hayvanlarda denenmektedir.^{17,18}

Bu noktadan hareketle kolesterol düzeyi yüksek olan insanlarda kolesterol düzeyini düşürmek için tedavi amacı ile kullanılan statin grubu ilaçlardan biri olan rosuvastatinin flep yaşayabilirliği üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu nedenle sıçanlarda oluşturduğumuz cerrahi model üzerinden rosuvastatinin cilt flebi yaşayabilirliği üzerine olan etkilerine baktık.

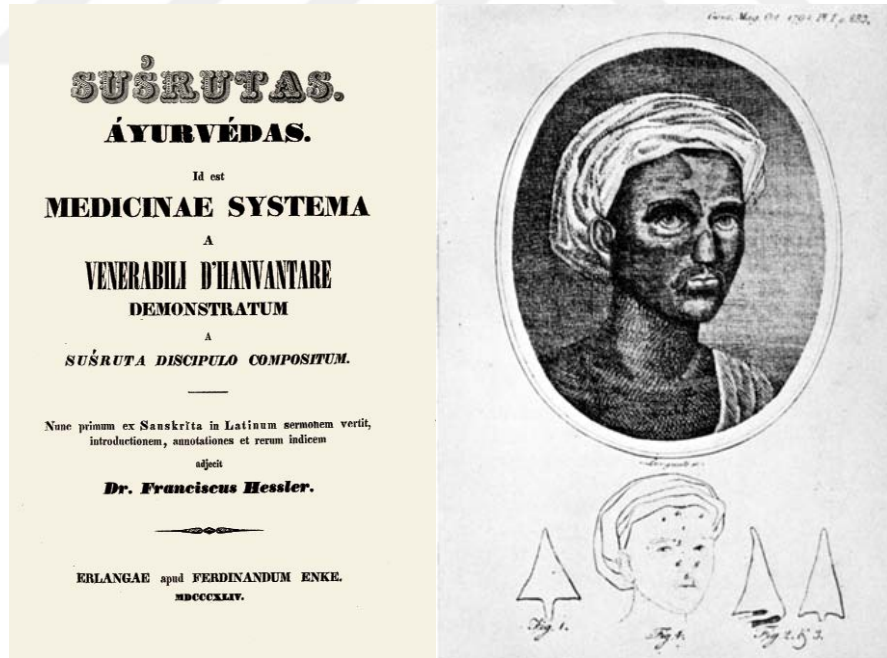


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Flep Cerrahisi Tanımı ve Tarihçesi

Flepler basitçe kan dolaşım sistemi korunarak verici alandan alıcı alana aktarılan doku birimi olarak tariflenebilirler.⁴ Flepler ile defektin onarılması hedefinde doku aktarımının aynı zamanda estetik ve fonksiyonel olması da elzemdir.

İlk cilt flebinin ne zaman yapıldığı tam olarak bilinmez ise de plastik cerrahide söz konusu fleplerin tarihçesi oduğunda istisnasız her plastik cerrahın adını mutlaka bildiği iki isim *Susruta* (yaklaşık 800-600 İÖ) ve *Gaspare Tagliacozzi*'dir (1545–1599). Bilindiği üzere her iki isim de cilt flebi ile burun ucu defekt rekonstrüksiyonunu yaşadıkları dönem koşullarında başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir. *Susruta* Antik Hindistan'da tarihte bilinen *ilk lokal flep cerrahisini* gerçekleştirmiştir ve görüşlerini *Samhita*'da açıklamıştır (2. ve 3. Çizim).¹⁹⁻²¹



2. Çizim ve 3. Çizim: Soldaki 1. Çizimde *Susruta*'nın *Ayurveda*'sının 1846 yılında Latince çevirisinin kapağı görülmektedir. Sağdaki 2. Çizimde *Susruta*'nın burun rekonstrüksiyon tekniğinin 1794 yılı çizimleri görülmektedir.^{20,21}

Aslına bakılırsa son zamanlarda yapılan araştırmalarda Samhita'nın Susruta haricinde sonraki yüzyıllar boyunca birden fazla yazar tarafından eklemeler ile kaleme alınarak genişlediği öne sürülmüştür.²⁰

Öte yandan Tagliacozzi Orta Çağ Rönesans İtalya'sında bu alanda çalışmalar ortaya koymuş bir anatomisttir. İçerik olarak Plastik Cerrahiye adanmış ilk kitap olarak kabul edilen '*De Curtorum Chirurgia per insitionem (1597)*' de burun rekonstrüksiyonu, kulak rekonstrüksiyonu ve dudak onarımı üzerine görüşlerini bildirmiştir (**4. ve 5. Çizim**).²⁰



4. Çizim ve 5. Çizim: Soldaki 4. çizimde Gaspare Tagliacozzi (1545–1599) portresi görülmektedir. Sağdaki 5. çizimde Tagliacozzi'nin kitabı *De Curtorum Chirurgia per insitionem*'in kapağı görülmektedir.²⁰

Bununla birlikte Taglaicozzi öncesi dönemde *Celsus*'un, *Katanya'lı Branca Ailesi* ve *Kalabriya'lı Viano Ailesi* rekonstrüktif cerrahi ve cilt flebi alanında çok önemli çalışmalarda bulunmuşlar ve bu alana katkı sağlamışlardır.²⁰

Tagliacozzi sonrası 19. yüzyılda *Delpech*, *Labat*, *Dieffenbach*, *Blasius*, *Sedillot*, *Fritze* ve *Riche* yaptıkları çalışmaları kitap halinde yayınlayarak plastik cerrahinin literatürünün gelişmesine katkıda bulunmuşlardır.

Deri kanlanması anatomik olarak tanımlanması 19. yüzyıl sonlarında Strasbourg Üniversitesinden anatomist *Carl Manchot* tarafından yapılmıştır. Manchot o dönemde çalışmalarındaki başarısından ötürü *300 Alman Markı* ile ödüllendirilmiştir.^{19,20}

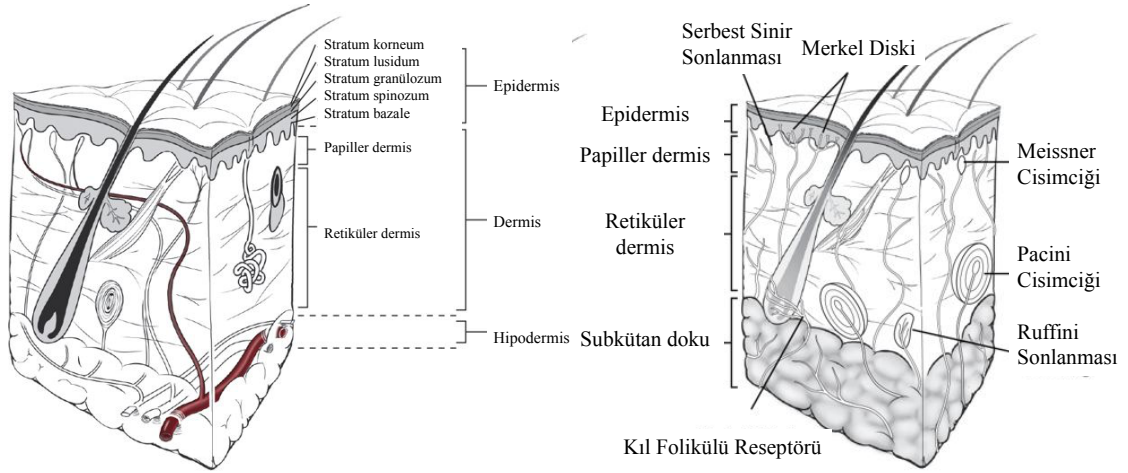
Sonraki dönemlerde 1. ve 2. Dünya savaşları yeni cerrahi tekniklerin ortaya çıktığı kırılma noktaları olarak tarihteki yerlerini almıştır. Deri flepleri açısından sofistike kavramların ortaya atılması 20. yüzyılın 3. çeyreğinde *McGregor ve Morgan* öncülüğünde olmuştur. Lokal flepleri takiben pediküllü uzak fleplerin ortaya konması ve sonrasında da gelişen mikrocerrahi prensipler sayesinde serbest fleplerin yaygınlaşması ve perforatör fleplerin popülerite kazanması ile flep cerrahisi plastik cerrahinin greftleme ile beraber temel enstrümanı olmuştur.²⁰

Son olarak, yukarıda anlatılan flep cerrahisi geçmişine sahip olan plastik cerrahi bölümü tıp tarihinde ilk defa *Prag'daki Charles Üniversitesi* tarafından 1929 yılında uzmanlık alanı olarak kabul edilmiştir.²⁰

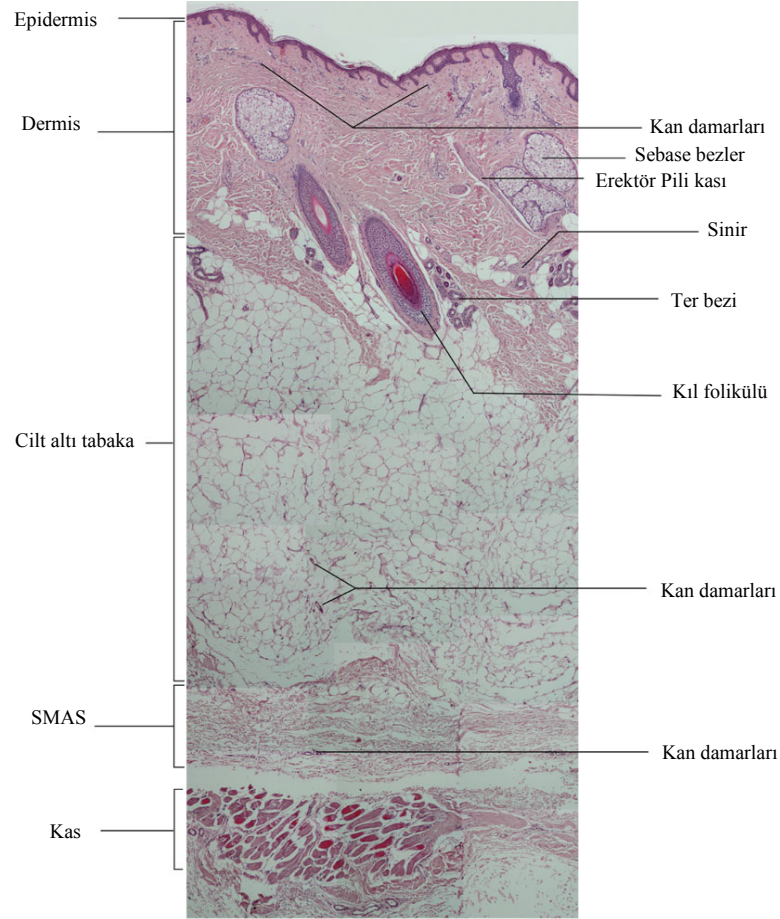
2.2. Derinin Yapısı ve Fonksiyonu

Cilt bilindiği üzere vücudun en büyük organıdır ve vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını oluşturur. İç organları ve iskelet-kas sistemini UV radyasyon, ısı değişiklikleri, kimyasal ve fiziksel travmalara ve mikroorganizmalara karşı koruyucu bir bariyerdir. Bununla birlikte bağışıklık regülasyonu, hissedilmeyen sıvı kaybının azaltılması, vücut ısı regülasyonu, dokunma duyusu ve D vitamini sentezi gibi önemli başka görevler de üstlenmektedir. Tüm bunların yanında bir de plastik cerrahlar için yedek parça deposu olarak görev görmektedir. Kalınlık ve yapı olarak vücutta bölgesel farklılıklar gösterebilir **(6. ve 7. Çizim).**⁴

2.2.1. Epidermis: Epidermis ektoderm kaynaklıdır. Keratinosit, melanosit, Langerhans ve Merkel hücrelerine ev sahipliği yapar. Bunlardan melanositler ve Merkel Hücreleri nöral krest kökenli iken Langerhans hücreleri kemik iliği mezenşimi kaynaklıdır. Temel yapı elemanı keratinositlerdir.^{22,23}



6. Çizim ve 7. Çizim: Soldaki 6. çizimde derinin tabakaları görülmektedir. Sağdaki 7. çizimde ise derinin yapısal elemanları görülmektedir.⁴



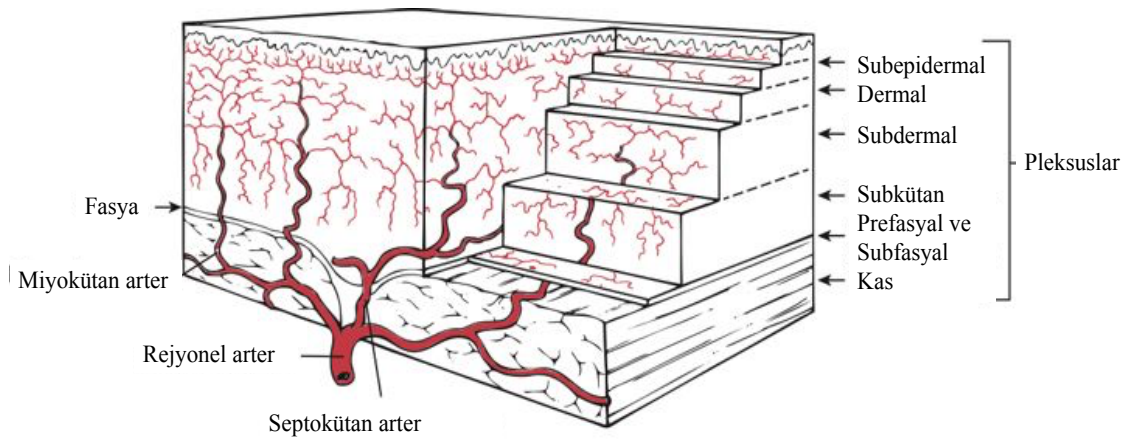
8. Çizim: Derinin 10x büyütmede histolojik kesiti görülmektedir.²⁴

2.2.2. Dermis: Dermis mezoderm kaynaklıdır. Papiller ve retiküler dermisten oluşur. Fibroblast, makrofaj ve mast hücrelerine ev sahipliği yapar. Ayrıca saç folikülü, sebace bezler, ektrin ve apokrin ter bezleri, çıplak sinir sonlanmaları, Meissner cisimciği, Pacini cisimciği, Krause cisimciği ve Ruffini sonlanmaları bu tabakada yer alırlar. Embriyolojik gelişim sırasında başlangıçta tek katman olan bu yapılar çok tabakalı yapılar haline gelirler **(8. Çizim)**.^{22,23}

Derinin dolaşım sistemi, derinin beslenmesi ve oksijenizasyonu ile birlikte vücudun ısı regülasyonunu ve bağışıklık ile ilgili görevlerini de yerine getirir. Derinin epidermal tabakasında damar yapıları bulunmaz ve bu tabaka dermisten difüzyon yoluyla beslenir. Derinin asıl beslenmesinden sorumlu olan yapı *dermal-subdermal pleksustur*. Bu yapının asıl amacı vücudun ısı regülasyonunu sağlamaktır.^{22,23}

2.2.3. Derinin Vasküler Anatomisi

Deri dolaşımı anatomik olarak dermis, subkütan yağ dokusu ve fasya olacak şekilde tabakalanmıştır. Bu 3 anatomik yapı bölgesinde septokütan ve miyokütan perforatörler tarafından subepidermal, dermal, subdermal, subkütanöz ve fasyal (prefasyal ve subfasyal) olacak şekilde 5 adet pleksus oluşturulmuştur **(9. Çizim)**.²¹ Derinin damarsal yapılanması bölgesel olarak farklılaşmalar gösterir. Deri fleplerinin arteriyel anatomisi literatürde fasyokütanöz arterler, muskülokütanöz perforatör arterler ve direkt kütanöz arterler şeklinde tanımlanmıştır.⁴



9. Çizim: Kütanöz kan dolaşımı görülmektedir.⁴

2.2.4. Deri Kan Akımının Regülasyonu

Deri kan akımını mikrosirkülasyon seviyesinde sistemik ve lokal faktörler etkilemektedir. Sistemik kontrol nöral ve hümorale düzenleme aracılığı ile olur (**10. Çizim**).⁴

Nöronal düzenleme öncelikli olarak sempatetik adrenerjik inervasyon aracılığı ile olur. Sempatetik adrenerjik inervasyon damar düz kasının bazal tonusunun sağlanmasından sorumludur. Alfa-adrenerjik olan reseptör yanıtı vazokonstrüksiyona neden olurken, beta-adrenerjik reseptör yanıtı ise vazodilatasyona neden olmaktadır. Ayrıca kolinerjik inervasyonun reseptör düzeyinde neden olduğu bradikinin salınmasına reseptör yanıtı da vazodilatasyona neden olmaktadır.^{25,26}

Hümorale regülasyonda sistemik olarak epinefrine, norepinefrine, serotonine, TXA2 ye ve PF2 α 'ya yanıt vazokonstrüksiyon olurken, bradikine, histamine ve PGE1'e yanıt vazodilatasyon olmaktadır. Mikrosirkülasyonun lokal kontrolü aslında bir otheregülasyondur ve özellikle lokal metabolik faktörler öncelikli olarak vazodilatasyonun ortaya çıkmasını sağlar. Bunlar arasına hiperkapni, hipoksi, asidoz ve hiperkalemi sayılabilir.^{25,26}

	Cilt	Kas
Nöronal Kontrol	Çok önemli	Az önemli
Simpatetik Vazokonstrüksiyon		
Hümorale Kontrol	Vazokonstrüksiyon	Vazodilatasyon
Epinefrin		
Metabolik Faktörler	Önemli	Çok önemli
Otheregülasyon		
Fiziksel Faktörler	Önemli Az Önemli	Önemsiz Çok önemli
Sıcaklık		
Miyojenik tonus		

10. Çizim: Cilt ve kas kan akımı düzenlenmesindeki farklılıklar görülmektedir.⁴

Lokal regülasyonda rol alan diğer bir dikkat noktası fiziksel faktörlerdir. Arteriyel basınçtan bağımsız olarak miyojenik refleksi izole kütanöz damarların distansiyonuna cevap olarak vazokonstrüksiyonu tetikleyerek kapiller kan akımının sabit düzeyde kalmasını sağlar. Lokal hipotermi damar düz kası üzerine direkt etki ederek kan akımının azalmasına neden olur. Ayrıca kanın vizkozitesinin artmış olduğu durumlarda (Hct > %45) kan akımında azalmaya bağlı olarak perfüzyonda düşüş meydana gelir.^{25,26}

2.3. Fleplerin Sınıflandırılması: Flepler kanlanmasına, doku içeriğine ve hareket/ilerletme yöntemine göre genel anlamda 3 ana başlık altında toplanabilirler.^{3,4}

2.3.1. Doku İçeriğine Göre Sınıflandırma:

2.3.1.1. Fasyal ve Fasyokütan Flepler: Deri flepleri bu grupta yer alır.

2.3.1.2. Kas ve Miyokütan Flepler: Rektus kası veya latisimus dorsi kası gibi dokuların damarsal yapılarının korunarak transferi sağlanan fleplerdir. Vasküler beslenmesine göre Mathes-Nahai tarafından 5 grup altında sınıflandırılmışlardır. Ayrıca Taylor tarafından da motor innervasyonlarına göre kas flepleri 4 grup altında sınıflandırılmışlardır.^{27,28}

2.3.1.3. Vaskülarize Kemik Flepleri: Peroneal arter pediküllü fibula kemik grefti gibi kemiğin besleyici damarı ile kaldırıldığı fleplerdir. Direkt (endosteal) ve indirekt (periosteal) olmak üzere Serafin tarafından iki alt grup altında toplanmışlardır.²⁹

2.3.1.4. Visseral Flepler: Omentum gibi intraabdominal yapıların vasküler arkları boyunca kaldırılıp kullanıldığı fleplerdir.

2.3.1.5. Sinir İnnervasyonu Olan Fonksiyonel Kas Flepleri: Duyu veya motor fonksiyonun istendiği durumlarda kas flebi ile sinirinin de transfer edildiği fleplerdir.

2.3.1.6. Bileşik ve Kompozit Flepler: Farklı doku tiplerinin birbiri ile ilişkili olacak şekilde kompleks defektlerin onarımı için tek aşamada kullanılan flep çeşitleridir. Cilt

adası ile birlikte taşınan serbest fibula flebi bu gruba örnek olarak verilebilir.

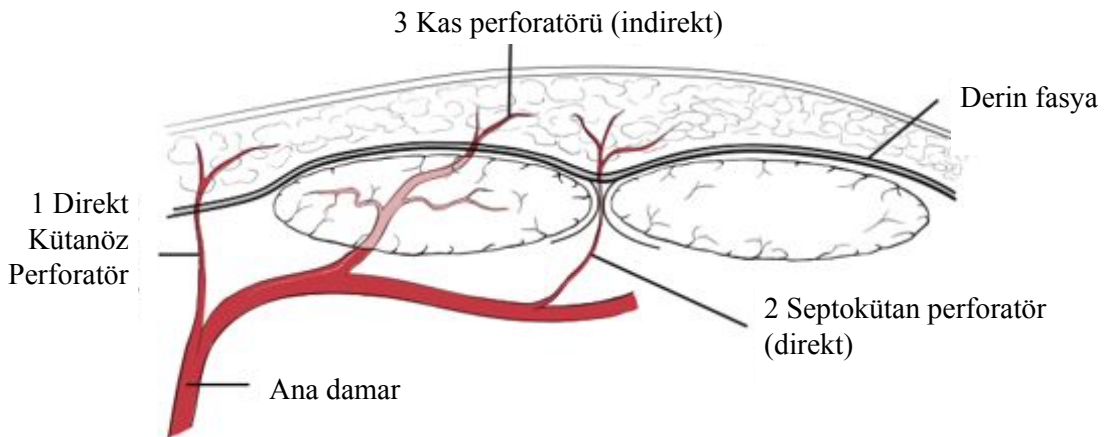
Vaskülezasyonuna göre soliter ve karmaşık olmak üzere iki grup altında toplanırlar.³⁰

2.3.1.7. Önüretimli Flepler: Önüretim iki aşamadan oluşup ilk aşamada flep kısmi olarak kaldırılıp yapısal değişikliklerin yapılması ve istenen diğer doku bileşimlerinin flebe dahil edilmesi sonrası özel kompozit flep oluşturulur. Geciktirme yöntemi yapılmış olan flep uygun koşullar altında istenilen yere ikinci aşamada transfer edilir.⁴

2.3.2. Deri Fleplerinin Sınıflandırılması

2.3.2.1. Perforatörün Anatomik Seyrine Göre

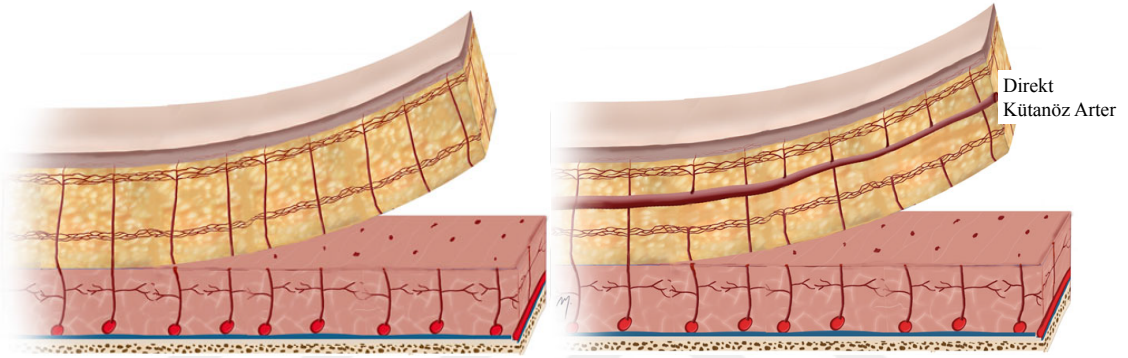
Deri fleplerinin çok çeşitli sınıflandırmaları söz konusudur. Cormack ve Lamberty deri fleplerini, dolaşımlarının *fasyal pleksustan olan orijinine göre* 4 gruba ayırmışlardır.³¹ Nakajima ise deri fleplerini *derin fasyanın birbirinden farklı perforatörlerini* referans alarak 6 grup altında sınıflamıştır.³² Deri fleplerinin kompozisyon olarak fasyokütan olanlarının dolaşımları pedikülün seyrine göre Mathes tarafından Tip A direkt kütanöz, Tip B septokütanöz ve Tip C miyokütanöz olarak 3 gruba ayrılmıştır (**11. Çizim**).³³



11. Çizim: Derinin direkt kütanöz, direkt septokütan ve endirekt kas perforatörleri görülmektedir. Deri perforatörlerinin yaklaşık %40'ı direkt iken %60 kadarı endirektir.^{4,21}

2.3.2.2. Vasküler Tasarımına Göre Sınıflandırma: McGregor ve Morgan tarafından yapılmıştır.³⁴

2.3.2.2.1. Random Tasarımlı Flepler: Subdermal pleksustan beslenmesi öngörülerek belli bir arteriyel beslenme dikkate alınmadan planlanan fleplerdir. İsminden de anlaşılacağı üzere rastgele (random) olarak kaldırılırlar. Geleneksel olarak flebin pedikül en/boy oranı 3:1 ile sınırlıdır. Bu oran arttıkça flep distalinde nekroz görülme riski de artmaktadır (**12. Çizim**).⁴



12. Çizim ve 13. Çizim: Soldaki 12. çizimde random tasarımlı cilt flebinin kaldırılması görülmektedir. Sağdaki 13. çizimde ise aksiyel tasarımlı cilt flebinin kaldırılması şematize edilmiştir.²⁴

2.3.2.2.2. Aksiyel Tasarımlı Flepler: Direkt kütanöz arterinin uzun aksı boyunca planlanan fleplerdir. Arterleri ismi ile bilinen fleplerdir. Bu fleplerde arter ve ven pedikülden flebe girer. Bu flepler random fleplere oranla daha güvenilirlerdir ve flep en/boy oranı 6/1 olacak şekilde bile kaldırılabilirler (**13. Çizim**).²⁴

2.3.2.2.3. Ters Akım Aksiyel Tasarımlı Flepler: Kaynak damarın proksimalden ayrılarak damarın distal aksı boyunca kaldırılan fleplerdir. Bu fleplerde kan akımı ters yönde distal damardan olur. Bu akım vena komitantesin olduğu koşullarda sağlanabilir.

2.3.2.2.4. Ada Flepleri: Flebin daha uzağa transfer edilebilmesi için pedikülünün ciltten yoksun olduğu aksiyel tasarımlı fleplerdir.

2.3.2.3. Hareketlerine Göre Sınıflandırma

2.3.2.3.1. Lokal Flepler: Defekt alanına komşu alandan kaldırılan cilt flepleridir. Lokal fleplerin sahip olduğu en büyük avantaj defekt alanının benzer yapıyla onarılmasıdır. Ayrıca uzak fleplere oranla operasyon süresi daha kısa sürer. Defekte flebin ilerletilmesi prensibine göre ilerletme, interpolasyon, rotasyon ve transpozisyon flepleri olarak isimlendirilebilirler.

2.3.2.3.1.1. İlerletme Flepleri: Tek yönlü olarak rotasyon ya da lateral hareket olmadan dokunun ilerletilmesidir. Tek pediküllü, bipediküllü ve V-Y flebi olarak kaldırılabilirler. Alında kullanılan *Shutter* ve *Hatchett tasarımı flepler* de bu grupta yer alır.

2.3.2.3.1.2. Transpozisyon Flepleri: Bir pivot noktasına göre flebin komşu defekte lateral olarak ilerletilmesidir. Z-plasti tekniği ile fleplerin defekt olmaksızın transpoze edilerek kontraktür tedavisinde kullanıldığı flepler buna örnektir. Ayrıca defekte yönelik yapılan Limberg, Bilobe, Estlander ve Dufourmentel flepler bu grupta yer alır.

2.3.2.3.1.3. Rotasyon Flepleri: Bir pivot/dönme noktasına göre defekt yakınından semisirküler flep ile defektin kapatılmasıdır. Donör saha primer veya deri grefti ile onarılır. Flebin rahat bir şekilde döndürülebilmesi için geriye doğru kesim yapılabilir. Worthen alın flebi, McGregor flebi ve Karapandzic flebi de bu grupta yer alır.

2.3.2.3.1.4. İnterpolasyon Flepleri: Diğer lokal fleplerden en büyük farkı defekt ile lebin kaldırıldığı alan komşu değıllerdir ve aralarında köprü olan sağlam deri dokusu vardır. Deltopektoral flep (Bakamjian) ve Littler nörovasküler ada flebi bu gruba örnek olabilecek fleplerdir.

2.3.2.3.2. Uzak Flepler: Dönör saha ve defektin olduğu alıcı sahanın birbirinden uzak olduğu fleplerdir.

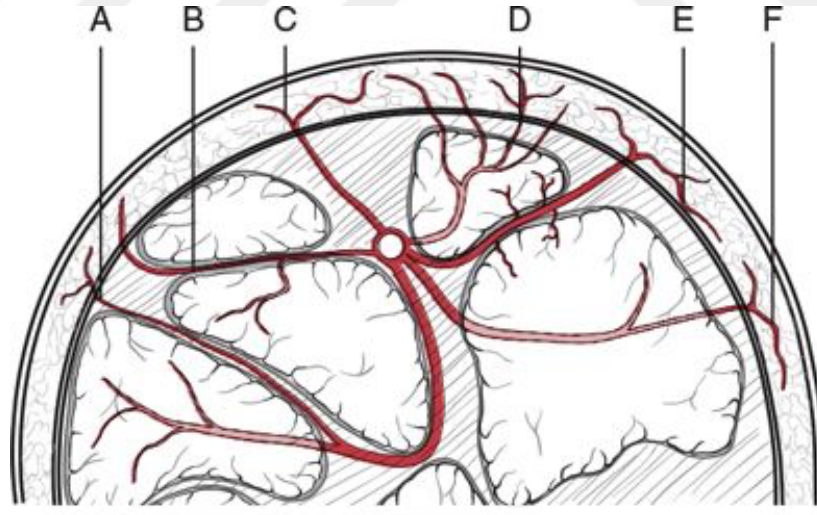
2.3.2.3.2.1. Direkt Flepler: Donör saha ve defektin birbirine yaklaştırılabildiğı defektlerdir. Örnek olarak tenar flep, çapraz bacak flebi ve kasık flebi verilebilir.

2.3.2.3.2.2. Endirekt Flepler: Donör ve alıcı sahanın birbirine yaklaştırmadığı durumlarda kullanılan fleplerdir. Donör sahada tübülize edilerek hazırlanan flep migrasyon yoluyla önce ara bir istasyona oradan da alıcı sahaya transfer edilir. Günümüzde endirekt fleplerin kullanım sıklığı azalmıştır.

2.3.2.3.2.3. Serbest Flepler: Bir doku birimini pedikülünde arterini ve venini koruyarak serbest hale getirilip defektin olduğu alıcı sahadaki arter ve vene mikro anastomoz sonrası flebin dolaşımının sağlandığı flep tekniğidir.

2.3.2.4. Pedikülün Vasküler Anatomisine Göre Sınıflandırma

2.3.2.4.1. Perforatör Flepler: İzole perforatör damar tarafından beslenen cilt ve cilt altı yağ dokudan oluşmaktadır. Perforedir damarına göre 3 kategoriye ayrılırlar. Bunlar endirekt kas perforatörü tarafından beslenen miyokütan perforatör flep, endirekt septal perforatör tarafından beslenen septokütan perforatör flep ve direkt kütanöz perforatör tarafından beslenen direkt kütanöz perforatör fleplerdir (14. Çizim).³⁵



14. Çizim: Derin fasyanın 6 ayrı perforatörü görülmektedir. Bunlar; Musküler bir damarın direkt kütanöz dalı (A), direkt septokütan perforatör (B), direkt kütanöz perforatör (C), endirekt miyokütan perforatör (D), direkt septokütan perforatör ve endirekt musküler damarın perfore eden kütanöz dalı (F) olarak sayılabilir. Her perforatörden farklı isimde bir fasyokütan flep kaldırılabilir.⁴

Çok sayıda potansiyel donör sahanın olması, kas fonksiyonunun korunması, minimal donör saha morbiditesi, boyut ve kalınlık olarak değişkenlik gösterebilmeleri ve kas, kemik ve yağ dokusunun flep dizaynına katılabilmesi perforatör fleplerin avantajları arasında yer alır.⁴

Zorlayıcı olan pedikül disseksiyonuna ihtiyaç duyulması, perforatörün anatomi ve boyutundaki değişkenliklerin olabilmesi ve miyokütan flepler ile karşılaştırıldıklarında daha yüksek oranda yağ nekrozu görülebilmesi perforatör fleplerin dezavantajları arasında yer almaktadır.⁴

2.3.2.4.2. Nörokütan ve Venokütan Flepler: Perfore eden artere eşlik eden cilt siniri ve veni üzerinden kaldırılan cilt flepleridir. Sural sinir ve safen ven grefti flebi buna örnek olarak verilebilir. Flebin önemli bir avantajı duyu innervasyonunun korunmasıdır.

2.3.2.4.3. Venöz Flepler: Venöz pedikül tarafından desteklenen fleplerdir. Thatt ve Thatt venöz flepleri 3 gruba ayırır. Tip 1 venöz flepte akım sadece pedikülde yer alan tek bir ven üzerinden sağlanır ve saf venözdür. Tip 2 venöz flepte akım bipeiküllü olarak flep içerisinde geçerek akımın sağlandığı getirici ve götürücü veni olan fleplerdir. Tip 3 venöz fleplerde proksimalin arteriovenöz anastomozunun olduğu distalde akımın bir ven tarafından uzaklaştırıldığı fleplerdir.^{36,37}

Venöz fleplerde perfüzyon mekanizması tam anlamı ile anlaşılmamış olmakla birlikte plazmatik imbibisyon, perfüzyon basıncı, arteriovenöz anastomozların varlığı, perivenöz arter ağları, venler arası bağlantılar ve venöz kapakçıkların varlığı gibi faktörlerden bahsedilmektedir.³⁸

Arterin sakrifiye edilmediği ve sadece venin sakrifiye edildiği minimal donör saha morbiditesi, flebin uzun ve ince olması, anatomik olarak değişmez pedikülün varlığı (Safen ven gibi) ve flebin hızlı kaldırılabilmesi venöz fleplerin avantajları arasında yer alır.⁴

Fizyolojisinin tam olarak anlaşılmamış olması ve flep sağ kalımının kesin olamayışı venöz fleplerin dezavantajları arasında yer alır.⁴

2.4. Deri Fleplerinin Avantaj ve Dezavantajları

Kas yapıların korunması, flebin ince ve yumuşak olması ve flebin duyu siniri ile birlikte transferinin söz konusu olması deri fleplerinin avantajları arasında yer alır.

Donör saha morbiditesinin olması ve buna bağlı olası deri grefti ihtiyacı ortaya çıkması ve enfeksiyona karşı kas fleplerine nazaran daha az dirençli olmaları deri fleplerinin dezavantajları arasında sıralanabilir. Fasyokütan flepler ile yaradaki bakteriyel konsantrasyondaki 10^2 olan azalma miyokütan fleplere ile olan 10^4 azalmaya oranla çok daha azdır.³⁹

2.5. Flep Tercihi ve Dizayn Prensipleri

Ralph Millard'ın da söylediği üzere, plastik cerrahide en temel prensip eksik olanın benzeri ile tamalanmasının gerekliliği unutulmamalıdır. Böylelikle hem işlevsel hem de görsel açıdan daha iyi bir sonuç elde etmek mümkün olacaktır. Defektin nerede olduğu kuşkusuz olarak defektin onarımı için tercih edilebilecek flep çeşidini direkt veya dolaylı olarak etkilemektedir.

Flep transferinin başarısı için en önemli noktalardan bir tanesi alıcı sahanın uygun şekilde hazırlanmasıdır. Alıcı sahadaki vasküler hastalık, geniş yaralanma zonu, radyasyon hikayesi, geçirilmiş cerrahi veya travma öyküsü defekt alanında enfeksiyon varlığı flep cerrahisini olumsuz yönde etkileyecek olan faktörlerdir. Bir diğer önemli nokta da flep donör sahasındaki morbiditenin olabildiğince asgari tutulması gerektiğidir.

Bir sonraki önemli adım ise flep planlaması için derinin dolaşımına hakimiyettir. Dolaşım tasarımına uygun flep planlandığı takdirde ve temel plastik cerrahi prensipleri göz önüne alındığında flep nekroz riskinde azalma söz konusu olacaktır. Ayrıca hastanın defektine yönelik tedavide hastanın sistemik ve lokal faktörleri ve medikal durumu her zaman cerrahi öncesi detaylı olarak ele alınmalıdır.

Diabetes mellitus, periferel vasküler hastalık, hipertansiyon, obezite, hematolojik bozukluklar, immüsupresyon, pulmoner fonksiyon bozukluğu, beslenme ve vitamin eksikliği ve kuşkusuz sigara öyküsü hastaya bağı olarak flep cerrahisini olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (**15. Çizim**).

Hastanın fonksiyonel durumu, yaşam standartları ve hastanın cerrahi kaldırıp kaldıramayacağı gibi koşullar da önceden flep tercihi ve dizaynı açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

Son olarak flep tercihi için eldeki rekonstrüktif seçenekler ve onarım sonrası donör sahanın nasıl kapatılacağı konusunda uygun planlamalar cerrahi öncesinde ayrıntılı olarak düşünülmüş olmalıdır. Çünkü defekt onarımı için ortaya konan flep aynı zamanda vücudun başka yerinde kayıp anlamına da gelmektedir.^{40,41}

Hasta Faktörleri	Lokal Faktörler	Flep Faktörleri
Tıbbi komorbiditeler	Defektin vücuttaki yeri	Yüzey alanı ve hacmi
Eş zamanlı adjuvan tedavi	Geçirilmiş cerrahi	Renk ve yapı uyumu
Cerrahiye uygunluk	Önceki veye Yeni RT	İçerdiği doku çeşitleri
Skarların kabulü	Doku kalitesi	Pedikül uzunluğu
Arzulanan iyileşme süresi	Lokal doku mevcudiyeti	Rotasyon arki
Hastanın güvenilir olması		Duyu ihtiyacı
		Fonksiyonel ihtiyaç
		Özgü özellikler (kıl, mukoza)

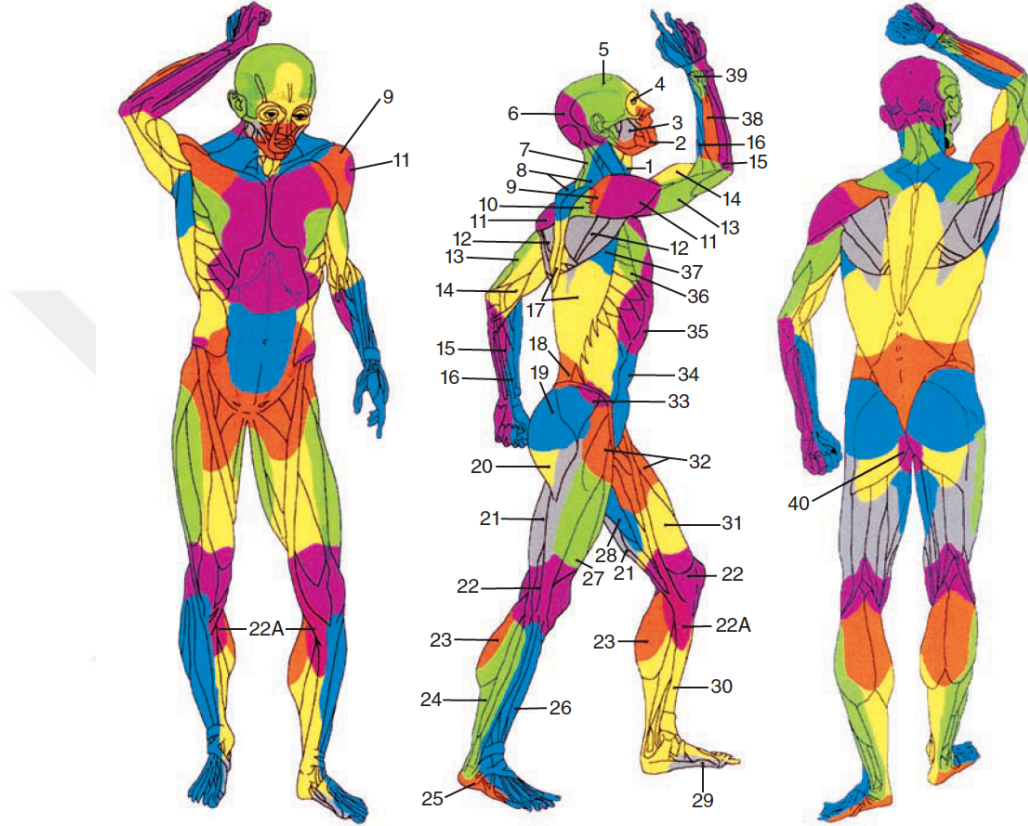
15. Çizim: Flep tercihinde göz önünde tutulması gereken faktörler görülmektedir.⁴

2.6. Flep Fizyolojisi ve Patofizyolojisi

2.6.1. Anjiozom ve Perforazom Kavramı:

Derinin kanlanması ile ilgili olarak temel anlamda iki teoriden bahsedilmektedir. Anjiozom teorisinde birim cilt dokusu ve altındaki derin dokular aynı tek bir kaynak arter

ve onun perforatörleri tarafından beslenmektedir. 1987 yılında Taylor ve Palmer tarafından vücutta 40 tane anjiyozom tariflenmiştir.⁴²⁻⁴⁴ Bu anjiyozomlar birbirleriyle ya eş kalibreli gerçek anastomotik arterler tarafından ya da daha düşük kalibreli kısık (*choke*) anastomotik damarlar ile birbirlerine bağlanırlar (16. Çizim).



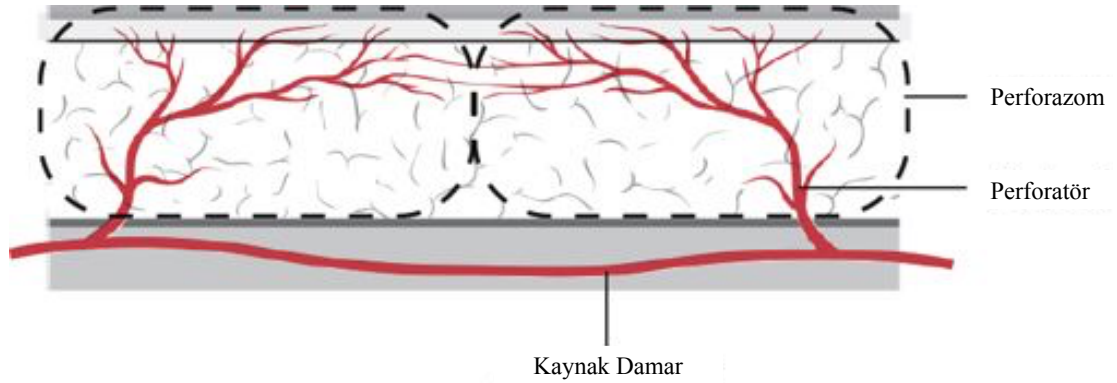
16. Çizim: Kaynak arterin perforatörüne göre derinin vasküler sahalarının sınırları. 1, Tiroid; 2, fasyal; 3, bukkal internal maksiller; 4, oftalmik; 5, yüzeysel temporal; 6, oksipital; 7, derin servikal; 8, transvers servikal; 9, akromiyotorasik; 10, supraskapular; 11, posterior sirkümfleks humeral; 12, sirkümfleks skapular; 13, profunda braki; 14, brakial; 15, ulnar; 16, radyal; 17, posterior interkostaller; 18, lumbar; 19, superior gluteal; 20, inferior gluteal; 21, profunda femoris; 22, popliteal; 22a, desendan geniküler safenöz; 23, sural; 24, peroneal; 25, lateral plantar; 26, anterior tibial; 27, lateral femoral sirkümfleks; 28, addüktör profunda; 29, medial plantar; 30, posterior tibial; 31, yüzeysel femoral; 32, ana femoral; 33, derin sirkümfleks iliak; 34, derin inferior epigastrik; 35, internal torasik; 36, lateral torasik; 37, torakodorsal; 38, posterior interosseöz; 39, anterior interosseöz; 40, internal pudendal.^{21,42}

Kısık (*choke*) anastomotik damarlar cerrahi geciktirme işlemi veya azalmış sempatetik tonus sonrası potansiyel olarak genişleme ile gerçek anastomotik damar kalibresine ulaşarak komşu anjiyozomlar arası kan akımının düzenlenmesinde rol alırlar. Öte yandan bir kaynak damar birden fazla anjiyozom alanının beslenmesinden sorumlu olabilir.⁴²⁻⁴⁴

Anjiyozom kavramı yakın tarihte yeni bir kavram olan perforazom teorisi ile desteklenmeye başlandı. Perforazom konseptinde farklı damarlardan 300'ün üzerinde perforatör tanımlanmıştır. Bunların herbirinin kendine has 3 boyutlu damarsal sahası mevcuttur ve bu sahalara perforazom denir (**17. Çizim**). Bu perforatörler referans alınarak herbirinden ayrı ayrı serbest veya pediküllü olarak flepler kaldırılabilirler.

Her bir perforazom birbiri ile Taylor tarafından tanımlanan kısık (*choke*) damarların analogu olan bağlayıcı damarlar ile bağlantı halindedir. Kaynak damar anjiyozomu birçok perforazomun bir araya gelmesiyle oluşur.⁴⁵

Öte yandan fasyokütan pleksus teorisine göre subfasyal, intrafasyal, suprafasyal, subkütan ve subdermal damar pleksus yapıları arasındaki damarsal ağ yapısı ve değişik konfigürasyondaki damarlar ile kan akımları sağlanmaktadır. Bu damarsal ağ yapısı dermal, subdermal, yüzeysel ve derin adipofasyal yapılar boyunca birbiri ile tüm vücut boyunca devamlılık göstermektedir.⁴



17. Çizim: Perforazom konsepti görülmektedir. Kaynak damardan çıkan her bir damar kendi vasküler sahasını besler (perforazom).⁴

Bütün deri flepleri derin fasyaya direkt veya indirekt giren damarların beslediği fasyokütan pleksus tarafından beslenir. Nakajima ve ark. Fasyokütan pleksusun beslenmesini sağlayacak derin fasyayı delen 6 adet damarsal yapı çeşidi tariflemiştir. Bunlar müsküler damarın direkt cilt dalı, septokütan perforatör, direkt kütanöz damar, myokütan perforatör, direkt septokütan perforatör ve müsküler damarın cildi perfore eden dalı şeklinde tanımlanmışlardır.^{4,32}

Öte yandan derinin venöz dolaşımı için var olan iki sistem vardır ve bu sistemler birbirleri ile distal temelli fleplerde akımın ters yönlü olmasına izin verecek anastomotik bağlantılar ile birbirleri ile ilişki içerisindedirler. Kapakçıklı olan yüzeysel ve derin kütanöz venler arterler ile yol boyunca paralel seyrederek. Kapakçıklı olmayan titreşici venler komşu damarsal sahalar arasında çift yönlü akımın olmasına müsaade ederler.⁴⁶

Anjiyozomların sınırları ve kaynak damarların lokasyonu hakkında iyi bilgiye sahip olmak fleplerin dizaynında yönlendirici olarak flep yaşayabilirliğine olumlu katkı sağlar.

2.6.2. Flebin Geciktirilmesi Yöntemi

Flebin transferi öncesi erken evrede, flebin bir kısmının kanlanmasının cerrahi ile ve farmakolojik ajanlar ile kısmen bozulmasına flep geciktirilmesi denir. Flep geciktirilmesi bir çeşit iskemik önkoşullamadır. Burada amaçlanan flebin iskemiye olan direncinin artırılarak flebin dolaşımının daha iyi hale getirilmesi ve transferi sonrası transfer kaynaklı olan olumsuz etkilerin ortadan kaldırılarak flebin yaşama şansının artırılmasıdır. Bunun nasıl gerçekleştiği konusunda ise iki teori mevcuttur.⁴

Birinci teori geciktirme yönteminin dokunun iskemiye alışmasını sağlayarak ileriki süreçte normalden daha az besleyici kan akımı ile yaşayabilmesini sağladığını öne sürmektedir.

İkinci teori ise geciktirmenin kısık (*choke*) damarların dilatasyon sonrası komşu damar bölgeleri arasındaki bağlantı yolu ile damarlanmayı iyileştirdiğini veya arttırdığını öne

sürmektedir. Flep geciktirilmesinin flep yaşayabilirliğine olan etkisi muhtemelen bu iki teorinin kombinasyonu ile olur.

Flep geciktirilmesinde rol alan 5 mekanizmanın varlığından bahsedilmektedir. Bunlar sempatektomi, vasküler reorganizasyon, reaktif hiperemi, hipoksiye alıştırma ve spesifik olmayan inflamatuvar reaksiyonlardır.⁴

Dokunun anatomisine, beklenen flep viabilitesine ve alıcı sahanın uygunluğuna göre geciktirilmiş flepler 10 gün ile 3 hafta arası bir sürede güvenle ayrılabilirler.⁴

Öte yandan hücresele düzeyde ATP bağımlı potasyum kanallarının açılmasının protein kinaz C aktivasyonunun ve adenosin reseptörlerinin uyarılmasının da iskemik önkoşullamada rol aldığı düşünülmektedir.⁴⁷⁻⁴⁹

2.6.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarı, No-Reflow Fenomeni ve Flep Kaybı

Cilt flebinin kaldırılmasını takiben, sempatetik innervasyonun kaybına, iskemiye, aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya değışmeye, artmış laktat üretimine, artmış süperoksit radikal düzeylerine ve kan vizkozitesi ve pıhtılaşmasındaki değışikliklere bağılı olarak, cerrahi işlem mevcut homeostatik dengenin bozulmasına neden olur.⁴

İskemi, organ ve dokulara yeterli perfüzyonun sağlanamamasına bağılı olarak dokunun oksijenden yoksun kaldığı ve toksik metabolik atıklarını uzaklaştıramadığı durum olarak tanımlanabilir. Uzamış iskemi sonrasında karmaşık biyokimyasal olayların aracılığında apoptozisi takiben nekroz oluşur.

Hücresele düzeyde normal fizyoloji ve homeostazisin sağlanabilmesi için oksijene ihtiyaç vardır. İskemi sonrası dokuda oksijen düzeyi düşer ve hücresele düzeyde adenosin trifosfat (ATP) sentezi durur. Mevcut olan ATP'nin kullanılması sonrası adenosin açığa çıkar. Açığa çıkan bu adenosinin hücre dışına difüzyon olması sonrası inozin ve hipoksantin molekülleri açığa çıkar (**18. Çizim**).

Normal şartlarda:

Hipoksantin $\xrightarrow{\text{KDH (NAD}^+ \text{ yi kullanarak)}}$ Ksantin ve ürik asit

İskemide:

ATP \longrightarrow parçalanır \longrightarrow AMP ve ADENOZİN

ADENOZİN hücre dışına geçer \longrightarrow inozin ve hipoksantin

AMP \longrightarrow Hipoksantin

KDH \longrightarrow KO

Reperfüzyon ile:

Hipoksantin $\xrightarrow[\text{KO}]{\text{KO (O}_2\text{'i kullanarak)}}$ Ksantin + O₂

Ksantin + 2O₂ + H₂O Ürik asit + O₂ + H₂O₂

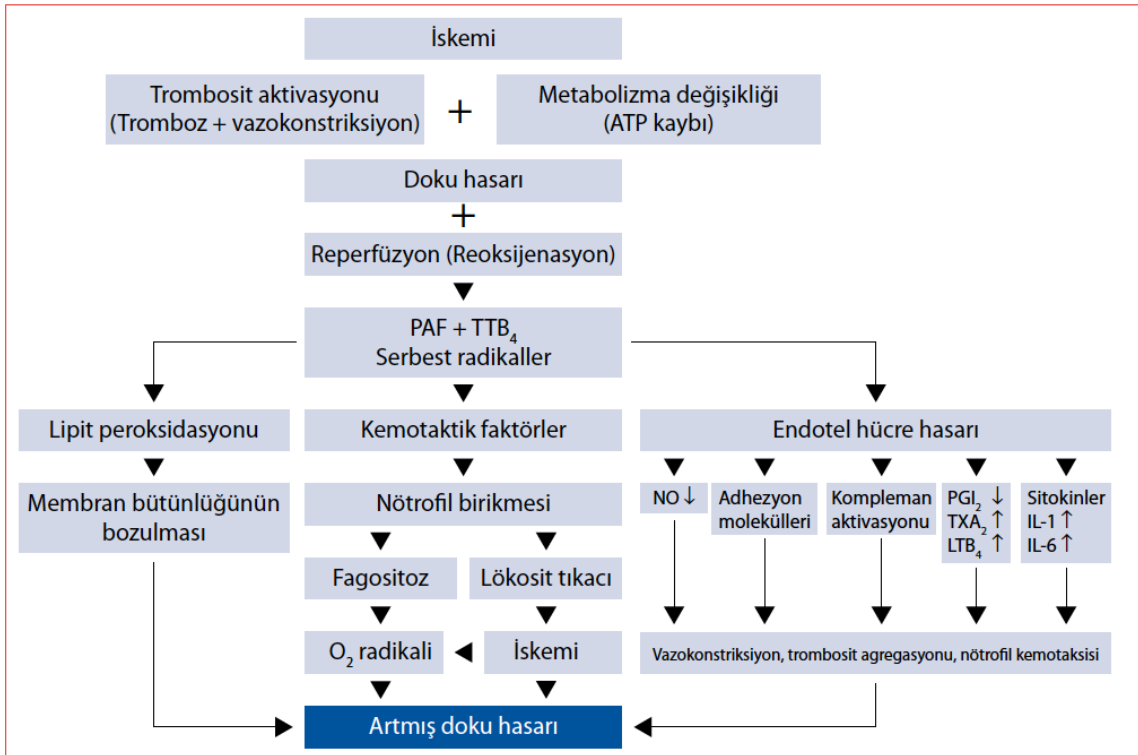
18. Çizim: Süperoksit radikallerinin açığa çıkmasına neden olan biyokimyasal olaylar dizisi görülmektedir.⁵⁰

Düşük oksijen seviyelerinde ksantin dehidrojenaz enzimi ksantin oksidaz'a dönüşür. Ksantin oksidaz da reperfüzyon sonrası ortama gelen oksijeni tepkimede kullanarak hipoksantini ksantine metabolize eder. Bu esnada da yan ürün olarak süperoksit anyonu oluşur. Süperoksit anyonu da ortamdaki moleküller ile etkileşerek serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Oluşan bu serbest oksijen radikalleri de dokuda hücresel düzeyde direkt sitotoksik hasara ve inflamasyona ve dolayısı ile karşı inflamatuvar yanıtı neden olur.⁵¹

Diğer yandan ATP sentezinin bozulması nedeni ile ATP bağımlı Na⁺-K⁺ pompaları çalışamaz hale gelir. Böylelikle hücrenin elektrolit dengesi bozulur ve hücre içine Ca²⁺ akışı başlar. Bu metabolik olaylar neticesinde iskeminin erken safhasında dokuda konjesyon ve ödem görülmeye başlar.

İskemi süresinin uzamasını takiben dokuya bir şekilde perfüzyonun sağlanması paradoksal bir şekilde dokuda hasara neden olmakta ve bu durum iskemi-reperfüzyon

hasarı olarak adlandırılmaktadır. Bunu altında yatan diğer bir neden de perfüzyon sonrası ortamda oluşan bu serbest radikallerin serbest radikal çöpçüleri tarafından saldırıya uğraması ve bunun neticesinde tekrar hücrel hasarın oluşmasıdır. İskemi-reperfüzyon hasarında yüksek düzeyde inflamatuvar reaksiyon, inflamasyona yanıt ve damar endotelinde hasar söz konusu olmaktadır. Bunların altında yatan temel etmen reperfüzyon sonrası dokuda serbest oksijen radikallerinin artması, kompleman sisteminde aktifleşme ve PMNL'lerin aktivasyonu ve bölgeye göçüdür (19. Çizim).⁵²⁻⁵⁵



19. Çizim: İskemi-Reperfüzyon hasarında yer alan olaylar dizisi görülmektedir.⁵⁶

Reperfüzyon sonrasında akım olmasına rağmen bazı kapiller de dolaşım görülmemektedir. Bunun nedeni işte bu aktifleşmiş olan lökositlerin damar endoteline yapışarak mikro düzeyde tıkaçlar oluşturmasıdır. Bu duruma 'no-reflow' fenomeni denir. Mardini ve ark.^{3,57} klinikte böyle bir problem ile karşılaşıldığında yapılması gerekenin intravenöz streptokinaz veya ürokinaz uygulanmasını önermektedirler.

Temel anlamda reperfüzyon hasarında rol alan mekanizmalar serisi henüz net anlaşılmamış olmakla birlikte oldukça karışıktır. Nitrik oksit sentazın ve serbest oksijen radikallerinin artması, lipid peroksidasyonunun olması, endotelde selektin ekspresyonunun artması, lökositlerdeki integrinlerin hücresele ekspresyonunun artması, Na⁺-K⁺ iyon pompasının bozulması, hücre içi Ca²⁺ miktarının artması, protein kinaz C'nin aktifleşmesi, fosfatidil inozitol 3 kinaz-protein kinaz B (PI3K-Akt) ve mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) gibi hücre içi sinyal yolları reperfüzyon hasarında rol oynadığı düşünülmektedir. Tüm bu biyokimyasal ve hücresele yanıtlar neticesinde programlı hücre ölümü dediğimiz apoptozis ortaya çıkar. Sonrasında da oluşan toplu hücresele ölümü makroskopik düzeyde nekroz olarak görürüz.⁵⁸⁻⁶⁵

2.7. Flep Canlılığına Etki Eden Koşullar

Flep cerrahisinin başarısını olumlu ya da olumsuz etkileyen birçok faktör söz konusudur. Bu faktörlerin bir kısmı hasta ile ilgili koşullar iken diğer bir kısmı da cerraha ve cerrahiye ilişkin koşullardır.

Hasta ile ilgili olan koşullar hastanın genel sağlık durumu, sistemik veya lokal yara/flep iyileşmesini geciktirecek olumsuz koşulların varlığı (sistemik hastalıklar, sigara öyküsü, defekt alanında enfeksiyon varlığı...) ile doğrudan ilişkilidir.

Cerraha ve cerrahiye ilişkin olan koşullar defekt alanının uygunluğu, uygun flep seçimi, seçilen flebin uygun cerrahi teknikle kaldırılırken damarsal yapılarının travmatize edilmeden çalışılması, cerrahi sonrası olabilecek hematoma ve enfeksiyon karşı önlemlerin alınması ve cerrahi sonrası uygun monitorizasyon, pansuman ve takip olarak sayılabilir. Bunların dışında elbette ki akılda tutulması gereken bir nokta cerrahiye başlamadan önce çoklu opsiyonlara hazırlıklı olarak cerrahiye başlanmasıdır.

Bir de bu iki koşulun dışında kalan bir konu var ki o da flebin dolaşımını azaltacak durumlardan (fiziksel bası, hipotermi, hipo/hipertansiyon, vazokonstriktif ajanlar –nikotin, efedrin veya kokain benzeri ajanlar-) kaçınmak ve flebin dolaşımını arttıracak koşulları fiziksel veya medikal ajanlar yolu ile arttırmaktır.

2.7.1 Fiziksel Koşullar

Flep canlılığına fiziksel anlamda olumlu etki sağlayan en önemli koşul ve yöntem geciktirme yöntemidir. Fiziksel anlamda flebin canlılığının olumsuz yönde etkilenmemesi için hipoterminin neden olduğu vazokonstrüksiyondan kaçınmak adına lokal ısı uygulaması tercih edilebilir. Isı uygulaması sonrası oluşacak vazodilatasyon ile flebin dolaşımı olumlu yönde etkilenir.⁶⁶

Diğer yandan flepteki ciddi ve uzun süreli iskemi sonrasında metabolik hızın azalmasına katkı sağlayan hipotermi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkilidir. Ayrıca flep kenarları boyunca nemli ortamın sağlanmasının flep canlılığına katkı sağladığı gösterilmiştir.⁶⁷⁻⁶⁸ Aynı zamanda HBOT de tüm dokularda parsiyel oksijen basıncını arttırmak, ödemi azaltmak, anjiogenezi arttırmak, fibroblast ve makrofajları aktive etmek, postkapiller venüllerde nötrofil adezyonunu azaltmak ve süperoksit dismutaz enzimi aktivitesini arttırmak marifetiyle flep canlılığına olumlu yönde katkı sağlamaktadır.⁶⁹⁻⁷¹

2.7.2. Farmakolojik Koşullar

Flep canlılığına etkisi olan başka bir durum da farmakolojik ajanların hasta ve flepte makroskopik ve mikroskopik düzeyde yaptıkları etkileşimlerden kaynaklı olarak ortaya çıkar. Flep cerrahisinde bir takım farmakolojik ajanların flebe olumsuz olabilecek özellikte olduklarını unutmamalıyız. Özellikle de vazokonstrüktör ajanların doku perfüzyonu açısından olumsuz etkileri olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu başlık altında bilimsel olarak flep canlılığına olumlu yönde katkı sağladığı düşünülerek üzerlerinde çalışmalar yapılmış olan ajanları inceleyeceğiz.

2.7.2.1. Antikoagülanlar

2.7.2.1.1. Dekstran: Volüm genişletici olarak kullanılır. Trombositlerim yapışma özelliğini ve prokoagülan aktivitesini azalttığı, trombosit kümelenmesini önlediği, kanama zamanını uzattığı ve kan vizkozitesini azalttığı için flep yaşayabilirliğini arttırmada

kullanılmıştır. Fleplerde kısa vadeli olarak mikrosirkülasyonda iyileşme sağladığı gösterilmiştir.⁷²⁻⁷⁴

Anaflaksi, pulmoner ödem, kardiyak komplikasyonlar, erişkin solunum distress sendromuna ve renal yetmezliğe yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Serbest flep cerrahilerinde rutin kullanımları çok da önerilmemektedir **(20. Çizim)**.⁷⁵⁻⁷⁶

2.7.2.1.2. Heparin ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin: Antithrombin 3 üzerinden Faktör 10a inaktivasyonu sağlarlar. Venöz trombozları önlemede arteriyel trombozları önlemeden daha başarılıdır. Hem fraksiyone olmayan hem de düşük moleküler ağırlıklı olan heparin mikrosirküler perfüzyonda iyileşme sağlarken, kanamayı arttırmadan damar anastomozunda patensi arttırmada sadece düşük moleküler ağırlıklı heparin etkindir.⁷⁷

2.7.2.1.3. Trombolitik Ajanlar: Trombüs içerisindeki fibrini yıkan plasminin plasminjenden dönüşümünü sağlar. Birinci kuşakta streptokinaz ve ürkinaz kullanılmıştır. İkinci kuşak olarak doku plasminojen aktivatörü ve açilli plasminojen-streptokinaz aktive edici kompleks kullanılmaktadır. Mikrovasküler trombozu olan fleplerin kurtarılmasında etkili olarak kullanılabilirler.⁷⁸⁻⁷⁹

2.7.2.1.4. Medikal Sülükler (Hirudo Medicinalis): Tam teması sağladıkları yerden hirudin salgılamak suretiyle etkilerini gösterirler. Hirudin doğada doğal olarak var olan ve heparinden farklı olarak etkisini göstermek için antithrombin 3'e ihtiyaç duymadan fibrinin fibrinojene dönüşümünü engeller. Sülükler hirudin ile birlikte hiyalürinidaz salgırlar ki bu da hirudin doku içerisinde yayılmasını kolaylaştırmaktadır.^{4,80} Sülükler ayrıca salgıladıkları vazodilatör sayesinde etkisi 48 saate kadar sürebilen vazodilatasyon sağlarlar. Sülüklerin ayrıca venöz yetmezlikte venöz boşalmanın sağlanmasına yönelik açmış oldukları fiziki kanallar aracılığı ile mekanik etkinlikleri de söz konusudur.

Sülüklerin olumsuz yanı gastrointestinal sistemlerinde taşımış oldukları gram negatif çubuk bakteri *Aeromonas hydrophila* ile enfeksiyon risklerinin olması, anaflaksi risklerinin olması, sebat eden kanamaya neden olması ve kötü skar iyileşmesine neden olmasıdır.

Tedavisinde sülük kullanılan hastalarda amoksisilin/klavulanat ve tüm sefalosporinlere dirençli bu bakteriye yönelik profilaktik olarak florokinolon grubu antibiyotik kullanılmalıdır.

İlaç	Etki Mekanizması	Serbest Flep Cerrahisindeki Kanıt Düzeyi
Aspirin	Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek tromboksan ve prostosiklin oluşumunu engeller	Düzyey 4
Heparin	Antithrombine bağlanarak antithrombinin süstratına olan ilgisini 1000 kat artırır. Aktifleşen antithrombin Faktör 2, 9, 10, 11 ve 12'yi etkisizleştirerek tromboz oluşumunu önler.	Düzyey 4
Dekstran	Eritrosit, trombosit ve endotel hücrelerine bağlanarak onların elektronegativitelerini arttırmak yoluyla trombosit aggregasyonunu ve adezyonunu azaltır. Dekstranlar ayrıca alfa-2 antiplazmin inhibe ederek trombolizi kolaylaştırır. Osmotik etkileri ise hemodülisyon ile kan akımını kolaylaştırır.	Düzyey 4
Statinler	İnflamasyonu ve trombotik eğilimi azaltıp vaazodilatasyon sağlarlar	Düzyey 4

20. Çizim: Serbest flep cerrahisinde kullanılan antikoagülanların etki mekanizmasına genel bakış görülmektedir.⁸¹

2.7.2.2. Vazodilatörler

2.7.2.2.1. Kalsiyum Kanal Blokörleri: Vasküler düz kas üzerin etki ederler. Deneysel modellerde damar içi ve topikal kullanımında flep yaşayabilirliğinde artış gösterilmişse de bunu destekleyen klinik veri yoktur.^{4,82-84}

2.7.2.2. Topikal Nitrogliserin: Venöz dolaşım üzerine arteriyel dolaşım üzerinde daha fazla etki eden güçlü bir vazodilatör ajandır. Aksiyel fleplerde transdermal uygulamalar sonrası flep yaşayabilirliğinde artış olduğu ortaya konmuştur.⁸⁵

2.7.2.2.3. Topikal Lidokain ve Pentobarbital: Endotel bağımlı damar düz kasındaki vasküler spazmın önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında etkindirler.⁸⁶

2.7.2.3. Antiinflamatuvar Ajanlar

2.7.2.3.1. Steroidler: Hayvansal deneylerde flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmişse de bunu destekleyen klinik veri mevcut değildir.^{4,87,88}

2.7.2.3.2. Aspirin: Ana etki mekanizmasında siklooksijenaz enzimini asetile etmek yoluyla trombositlerdeki potent bir vazokonstrüktör olan TXA₂ sentezini ve damar duvarlarındaki potent bir vazodilatör olan PGI₂ sentezini azaltır. Düşük dozlarda aspirin seçici olarak sadece trombositleri etkileyerek tromboksan oluşumunu bloke eder. Deneysel olarak preoperatif aspirinin venöz anastomozlarda trombüs oluşumunu azalttığı ve mikrosirkülasyonda kapiller perfüzyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Çalışmalarda anastomoz açıklığının erken dönemde arttığı fakat 24 saat sonrasında 1 haftaya kadar olan süreçte hiçbir fark olmadığı gösterilmiştir. Aspirinin postoperatif dönemde kullanılması için literatürde herhangi bir kanıt yoktur.^{4,89-91}

2.8. Statinler

Statinler insan vücudunda kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksimetil-3-metil–glutaril–koenzim A (HMG-KoA) redüktazı inhibe ederek etkinlik gösterirler.⁹² İlk olarak 1973 yılında Akira Endo ve ark.⁹³ tarafından Penicilim citrum isimli mantardan izole etmişlerdir (**21. Çizim**). Bütün statinler sahip oldukları dihidroksiheptanoik zincir ile HMG-KoA redüktaz enziminin aktif bölgesine bağlanarak Asetil KoA'dan mevalonik asit sentezlenmesini kompetitif olarak inhibe ederler. Sentez inhibisyonu sonrası hepatositlerde hücre içi kolesterol sentezi azalınca hepatositler LDL ve VLDL için hücre yüzeyindeki reseptörlerini arttırma yoluna giderler. Böyle olunca da

statinler hücre içi kolesterol sentezini azaltmanın yanında dolaşımdaki LDL düzeylerinde düşüşe de neden olurlar.⁹⁴

2.8.1. Statinlerin Sınıflandırılması

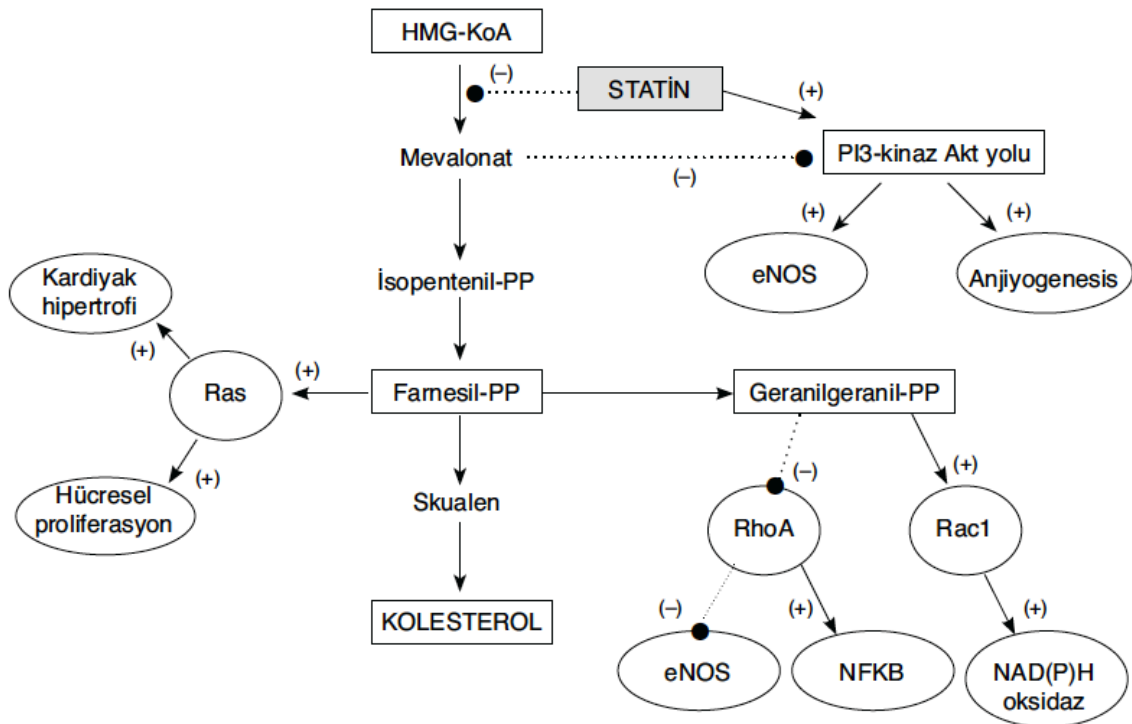
Statinler için doğal/sentetik ve hidrofilik/lipofilik özelliklerine göre iki özellik referans alınarak gruplandırılabilirler.^{95,96}

Doğal Statinler: Mevastatin, Lovastatin, Parvastatin

Sentetik Statinler: Serivastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin

Hidrofilik Statinler: Parvastatin, Rosuvastatin

Lipofilik Statinler: Lovastatin, Simvastatin, Parvatstatin, Atorvastatin



21. Çizim: Kolesterol sentezinin basamakları ve bu basamaklardaki ara ürünlerin hücre içi ulaklar ile olan etkileşimi görülmektedir.⁹⁷

2.8.2 Statinlerin Yan Etkileri ve Güvenilirliği

Statinlerin yaygın olarak bilinen en önemli yan etkileri hepatoksisite, kas yıkımı ve diğer ilaçlar ile etkileşime girmeleridir. Kas üzerine olan olumsuz etkileri kas ağrısı, kas enzimlerinde yükselme, miyopati ve rhabdomyolizdir. Bunlar arasında ek sık karşılaşılan miyaljidir. Rosuvastatin ile ilgili yapılmış çalışmalarda miyalji oranı %3,5 oranında görülmüş. Ayrıca yine rosuvastatin ile ilgili yapılmış çalışmalarda kreatinin kinaz düzeylerinde 10 katın üzerinde yükselme oranı %0,3 oranında bulunmuş.

Rabdomiyoliz ise statinlerin en istenmeyen ve ciddi yan etkisidir.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Yoğun iskelet kası yıkımı sonrası ortaya çıkan miyoglobulinlerin böbrek tübüllerinde çökmesinin yanında ciddi ventriküler aritmilere neden olan hüresel yıkım sonrası potasyum düzeylerinde yükselmeler olmaktadır. Piyasadan kaldırılmış olan serivastatin haricinde rabdomiyoliz oldukça nadir görülür.¹⁰¹

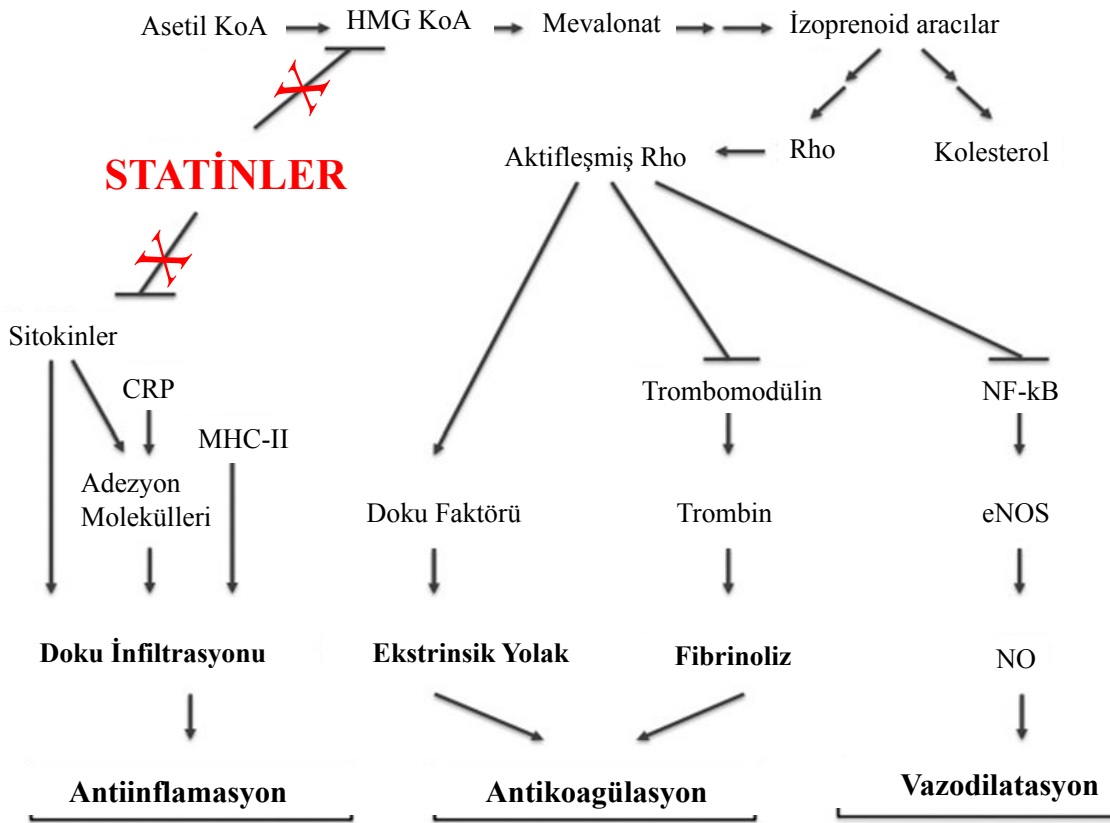
2.8.3 Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Çalışmalar ve klinik kullanımlar sonrası biriken kanıtlarda statinlerin LDL düzeyini düşürmenin yanında aterosklerotik plakların stabilizasyonunda, damar endotel homeostazının sağlanmasında (antiinflamatuvar, antioksidan, antiproliferatif, immunomodülatör etkiler, sempatetik etkinliğin normalize edilmesi ve trombosit aggregasyonun önlenmesi) olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür.

Kolesterol bağımsız olan bu etkilerine statinlerin pleiotropik etkileri denir. Pleiotropy kelimesi *Grekçe* daha fazla anlamına gelen pleion ve uyarıcı/cevap anlamına gelen tropy kelimelerinden oluşmaktadır. Genetik anlamda pleiotropik etkiler tek bir genin birden çok sistemi veya fenotipi etkilediği anlamına gelse de statinler için bunun anlamı çoklu metabolik aktivitelerin ortaya çıkmasıdır. Pleiotropik etkiler statinlere ait etkiler olup karaciğer haricindeki dokularda ortaya çıkardıkları etkilerdir.¹⁰²⁻¹⁰⁶

Statinler HMG-KoA redüktaz inhibiyonu ile mevalonattan oluşan izoprenoidler gibi birçok molekülün sentezini inhibe ettiklerini biliyoruz. İzoprenoidler temel olarak hücre içi

sinyal iletiminde rol alırlar. Kolesterol sentezi esnasında ortaya çıkan farnezil pirofosfat gibi ara ürünler heterotrimerik G proteinleri ile Ras ve Rho gibi küçük GTP bağlayıcı protein dahil birçok proteinin posttranslasyonel modifikasyonu için görev yaparlar. Bu nedenle statinler kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak G protein olan Rac ve Rho'nun inhibisyonu aracılığı ile vazoprotektif etki gösterirler. Rho fonksiyonu gereği eNOS düzeylerinde azalmaya neden olurken, Rac ise NADH/NADPH oksidaz aktivasyonu yolu ile süperoksit üretiminde artışa neden olur (22. Çizim).¹⁰⁷⁻¹¹¹



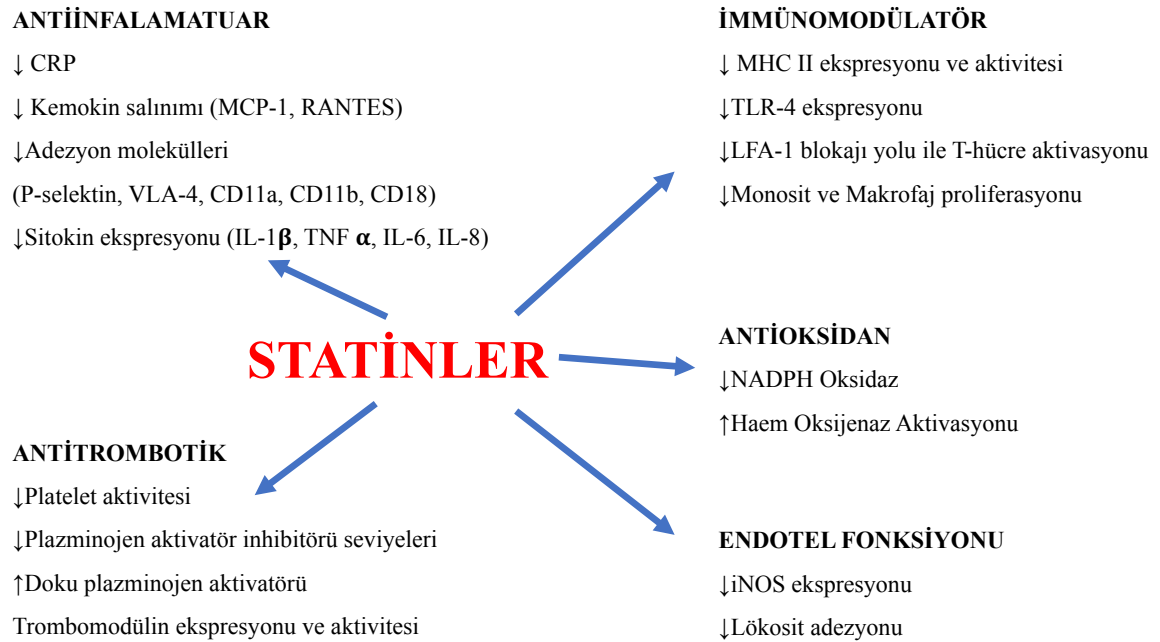
22. Çizim: Statinlerin etki mekanizmalarına genel bakış görülmektedir. HGM-KoA'nın inhibe edilmesi hücre infiltrasyonunu modüle eder, koagülasyonu baskılar ve vazodilatasyonu teşvik eder.⁸¹

Bu moleküllerin inhibisyonu sonrasında eNOS düzeyinde artış ve süperoksit serbest oksijen radikali düzeyinde azalma ortaya çıkar. Bu olaylar neticesinde düzelmiş endotel disfonksiyonu, azalmış inflamatuvar yanıt, antioksidan etkiler ve artmış NO yararlanımı ortaya çıkar. Statinlerin kolesterol sentezi ve izoprenoid oluşumu üzerine etkileri de

şekilde gösterilmiştir. Statinlerin pleiotropik etkilere LDL düzeylerinden bağımsız olduğundan düşük LDL düzeylerinde bile bu faydaları sağlamaktadır.^{112,113}

2.8.3.1. Statinlerin Antiinflamatuvar Etkileri

Statinler majör histokompatibilite sınıf 2 (MHC-II) üzerinden lökositlerin endotele adezyonunda ve transmigrasyonunda azalmaya neden olurlar. Ayrıca TNF α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını, endotelin-1, E-selektin, P-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi moleküllerin düzeylerini azaltırlar. Bunun neticesinde monositlerin ve nötrofillerin inflamasyon sahasını domine etmesinde ve proliferasyonunda azalmaya ve doğal katil hücrelerin aktivasyonunda azalmaya neden olurlar (23. Çizim).¹¹⁴⁻¹¹⁸



23. Çizim: Statinlerin pleiotropik özellikleri görülmektedir.¹¹⁹

Statinler karaciğerden IL-6 aracılığı ile üretimi sağlanan inflamatuvar molekül C-reaktif protein düzeylerini IL-6 ekspresyonunda artışa neden olan NF- κ B, TNF α ve okside LDL düzeylerini düşürerek azaltır. Böylece inflamasyonda yer alan CRP düzeylerine de azalma

olur. Öte yandan NO düzeyinde artma, antiinflamatuvar olan peroksisom proliferatörü aktifli reseptör-alfa (PPAR- α) düzeyinde artma, Apolipoprotein A1 ekspresyonun uyarılması, LDL oksidasyonunun inhibisyonu ve bazofillerden histamin üretiminin inhibisyonu yolu ile inflamasyonu azaltmaktadır.¹²⁰⁻¹²⁴

2.8.3.2. Statinlerin Antitrombotik Etkileri

Yapılmış olan çalışmalarda trombositlerin endotel hasarı olan bölgelere adezyonunu azaltarak statinlerin antitrombotik etkileri olduğu gösterilmiş. Ayrıca trombosit aktivasyonunu, TXA₂ düzeyini, fibrinojen düzeyini ve trombin oluşumunu azaltırken ve PAI-1'i inhibe ederken, prostosiklin ve doku plazminojen aktivatörü düzeyini artırır. Metabolizmadaki okside LDL, trombositleri direkt olarak aktive edebilirken okside LDL seviyesinin azalmasıyla bununda önüne geçilmektedir. Statinler trombosit membranının kolesterol içeriğini, dolayısıyla da membranın akışkanlığını değiştirerek agregasyonunu azaltır.^{125,126}

2.8.3.3. Statinlerin Damar Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri

Statinler daha önce de bahsedildiği üzere NO üretimini arttırlar ve endotel fonksiyonlarını iyileştirirler. Öte yandan eNOS gen transkripsiyonunu etkilemeden eNOS mRNA'sının yarı ömrünü uzatabilirler. Bunun sebebi izoprenoid sentezinin statinlerle inhibisyonudur. Zira Rho kinaz eNOS ekspresyonunu baskılar. Statin tedavisiyle inaktif Rho, Rho kinazı aktifleştiremeyeceği için eNOS üzerindeki baskı ortadan kalkar ve bunun sonucunda da NO üretimi artmış olur. Statinlerin eNOS üzerine bir etkileri de fosfatidilinozitol-3-kinaz yolunun aktivasyonu sonrası eNOS aktivitesini posttranslasyonel olarak da arttırılabilmesidir.

Statinlerin eNOS aktivitesini arttırmadaki diğer bir mekanizma da, hücre membranında yer alan kaveolin düzeyini düşürmek marifetiyle eNOS'un kaveolin tarafından inhibisyonunu ortadan kaldırmaktır. Rosuvastatin ile yapılmış in vivo hayvan deneylerinde kan basıncında ve kalp hızı değişkenliğinde eşzamanlı düzelmelere ek olarak kaveolin ekspresyonunu azalma ve eNOS fonksiyonununsa artma gösterilmiştir. Normolipidemik

hipertansif hayvan deney modellerinde rosuvastatinin periferik dirençte azalma yaparak arteryel basıncı düşürdüğü gösterilmiştir.^{113,127-132}

Statinler ayrıca endotel hasarı sonrasında, endotel bütünlüğünü ve fonksiyonlarını onaran endotelyal progenitör hücreleri aktive etmektedir. Statinlerin ayrıca antiproliferatif etkileri de vardır. Hasarlanma sonrası endotelde ve damar düz kas hücrelerinde normal olmayan proliferatif yanıtı baskırlar. Ayrıca in vivo olarak patolojik vasküler düz kas hücrelerinin apoptozisini de indüklerler.¹³³

Statin tedavisi ile doku perfüzyonunda bir artış sağlanmaktadır. Statin tedavisi ile endotel fonksiyonlarındaki hemen görülen anlık iyileşmenin aksine, doku perfüzyonunun artması için statin etkisine çok uzun bir süre maruziyet gerekmektedir. Çünkü bu durum endotel aracılı ve vazodilatasyon sonucu gelişen kan akımının artması ile değil, statinlerin antiinflamatuvar, damar koruyucu ve diğer etkilerinin kümülatif sonucuna bağlı olarak gelişir.

Endotelyal progenitör hücreler (EPH), vasküler hasar sonrasındaki vaskülojeneze katılarak doku revaskülarizasyonu ve rejenerasyonuna katkıda bulunurlar. Statinler, kemik iliğinden EPH salınmasını uyarma aracılığı ile EPH sayısını artırarak onları iskemik bölgeye yönlendirirler.¹³⁴⁻¹³⁸

2.8.3.4 Statinlerin Antioksidan Etkileri

Rho protein grubundan Rac NADH/NADPH oksidaz kompleksinin bir parçası olarak süperoksit oluşumuna neden olur. Statinler izoprenilasyonu inhibe etme yoluyla Rac'ın hücre membranına translokasyonunu önlediğinden süperoksit oluşumunu baskırlar ve böylelikle antioksidan etkinlik sağlamış olurlar. Sağladıkları bu antioksidan ortamın sonucu olarak NO'nun yıkımını ve oksidatif inaktivasyonunu azaltmış olurlar. Aynı şekilde LDL oksidasyonunda, okside LDL reseptör aktivasyonunda azalmaya ve okside LDL'nin makrofaj ilgisini azaltırlar. E vitamin, C vitamin, ubikinon ve glutatyon gibi antioksidan moleküllerin plazma düzeylerinde artışa neden olurlar.¹³⁹⁻¹⁴¹

2.8.4 Rosuvastatin

Rosuvastatin statin grubu ilaçlardandır. Doğal olan statinlerin aksine sentetik bir statindir. 2003 yılında piyasaya sürülmüştür. Ayrıca kimyasal yapı olarak da diğer statinlerden farklıdır. Hidrofilik yapıdadır ve polar metan sülfonamid grubu içerir.

Oral alım sonrası yüksek plazma düzeylerine 3-5 saat sonra erişir. Yarılanma ömrü 18-20 saat kadardır. Plazma kararlı düzeye ulaşması yaklaşık 5 günde olur. %90 oranında albümine ve diğer plazma proteinlerine bağlanır. Metabolizması %10 ile sınırlıdır ve metabolitleri aktiftir. Bilinen temel metabolitleri N-desmetil ve laktondur. Metabolizmaya uğramayan %90'lık kısım dışkı ile değişmeden atılır. %10 kalan kısım renal yol ile atılır.¹⁴²⁻¹⁴⁹

Rosuvastatin, statinler içerisinde HMG-KoA redüktaz enzimi ile en fazla aktif bağlanma bölgesine sahip olan statindir. Statinlerin serum lipid düzeyleri üzerine olan etkileri birbirlerinden farklıdır (**24. Çizim**). Rosuvastatin LDL kolesterolü en fazla düşüren statindir ve HDL'yi etkili bir oranda artırır (**25. Çizim**). Klinik olarak kolesterol tedavisinde kullanılmak üzere onay alınmış olan doz aralığı 10-40 mg/kg/gün ise de tedaviye yeni başlayan hastalarda başlangıç dozu 5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir.¹⁵⁰⁻¹⁵²

Statin	Doz (mg/gün)	LDL azalması (% olarak)
Atorvastatin	10	39
Fluvastatin	40	80
Lovastatin	40	31
Pravastatin	40	34
Rosuvastatin	5-10	39-45
Simvastatin	20-40	35-41

24. Çizim: Statinlerin %30-40 LDL düşüşü sağlamaları için gerek doz miktarlarının karşılaştırılması görülmektedir.¹⁵³

Statin	LDL (%)	HDL (%)	TK (%)	TG (%)
Atorvastatin	26-60	5-13	25-45	17-53
Fluvastatin	22-36	3-11	16-27	12-25
Fluvastatin XL	33-35	7-11	25	19-25
Lovastatin	21-42	2-10	16-34	6-27
Lovastatin XL	24-41	9-13	18-29	10-25
Pravastatin	22-34	2-12	16-25	15-24
Simvastatin	26-47	8-16	19-36	12-34
Rosuvastatin	45-63	8-14	33-46	10-35

25. Çizim: Statinlerin serum lipit düzeylerindeki azaltma oranları görülmektedir.¹⁵³

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Deney Modeli ve Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Çalışmamız 20/10/2016 tarihli ve 6/3-2016 sayılı KOÜ HADYEK etik kurul onayı sonrası Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nde (KOÜ-DETAB) yürütülmüştür. Çalışmada Etik kurul onayı sonrası deney hayvanı olarak ağırlıkları 238 ve 370 gram arasında değişen 18 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar basit rastgele örnekleme yöntemi ile 9 adetten oluşan 2 gruba ayrıldı.

Çalışmada verilen ajanın etkinliğinin karşılaştırılabilmesi için deney ve kontrol grubunun her ikisinin de sırtına dorsalde kuyruk bazlı 3x10 cm'lik modifiye McFarlane flepleri tasarlandı. Çalışma öncesi sıçan anatomisi ve flep tasarımlarına hakimiyet sağlamak ve dorsal fleplerin kaldırılmasını standardize etmek maksadıyla deney grupları haricinde 4 adet sıçanda model flep cerrahisi yapıldı. Bu sıçanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmanın motivasyon noktasında amaç ilacın flep yaşayabilirliği üzerine olan etkisini ölçmek olduğundan, cerrahi işlem esnasında ve hemen sonrasında kanda etki edecek ilaç düzeyi oluşabilmesi için ilaç grubuna ve kontrol grubuna ilk ilaç dozu ve su dozu cerrahiden 24 saat önce verildi. 40 mg/kg olacak şekilde rosuvastatin ilaç dozları ayarlanarak 2 cc musluk suyu ile süspansiyon haline getirildikten sonra cerrahi işlem gününden 1 gün öncesinden başlayıp 1 hafta sonrasına kadar orogastrik sonda ile sıçanlara oral yoldan verildi. Bu sürecin aynısı, tek fark olarak orogastrikten verilen sıvı 2 cc sadece musluk suyu olacak şekilde kontrol grubu sıçanlarına da uygulandı. Kontrol grubuna hiçbir şey vermemek yerine 2 cc su verilmesini tercih edilmesindeki neden her iki grubun aynı işlemlerden geçmiş olduğundan ve orogastrik ile besleme esnasında maruz kaldıkları manipülasyon ve stresin her iki grupta eşit olarak ortaya çıktığından emin olmaktır.

3.2. Deneyde Kullanılan Gereçler

3.2.1. Temel Cerrahi Gereçler: 3 Numara bistüri sapı, 15 numara bistüri, portegü, hassas penset, kaba makas, steril gazlı bez, steril pudrasız cerrahi eldiven (Beybi), kalem

tipi pilli koter, 4.0 keskin prolen sütür (Doğsan), nonsteril eldiven, orogastrik tp, povidern %10 povidon iyot zltisi (Necm Kimya, Türkiye) (26. Çizim).

3.2.2. Yardımcı Gereçler: Traş bıçağı, işaret kalemi, cetvel, Panasonic marka DMC-FZ50 model dijital fotoğraf makinası.



26. Çizim: Temel cerrahi gereçlerin ve cerrahi alanın hazırlanması görülmektedir.

3.2.3. Anestezi için Gerekli İlaçlar: Ketamin (Ketalar, 50 mg/ml 10 ml flakon, Pfizer, USA), Ksilazin (Rompun, 20 ml flakon, Bayer, Almanya), Rosuvastatin (Crestor, 40 mg tablet, Astra Zeneca, USA), %0,9'luk serum fizyolojik 1000 cc (Baxter, Eczacıbaşı, Türkiye), Pentotal Sodyum, %10'luk formol solüsyonu.

3.2.4. Örneklerin Toplanması için Gereçler: Steril idrar kabı, formaldehit, etanol, parafin, hemotksilen-eozin boyası, masson trikrom boyası, lam, lamel.

3.3 Hayvanların Bakımı ve Barınma Koşulları

Sıçanlar KOÜ-DETAB'da uygun kafeslerde 21 +/- 2 santigrat derece oda sıcaklığında 12 saatlik aydınlık ve karanlık periyotları uygulanacak şekilde standart sıçan yemi ile su veya diyet kısıtlaması olmadan tek başlarına kafeste barındırıldı (27. Çizim).



27. Çizim: Kafesinde cerrahi işlem sonrasında takibi yapılan sıçan görülmektedir.

3.4. Sıçan Deri Flebinin Hazırlanması

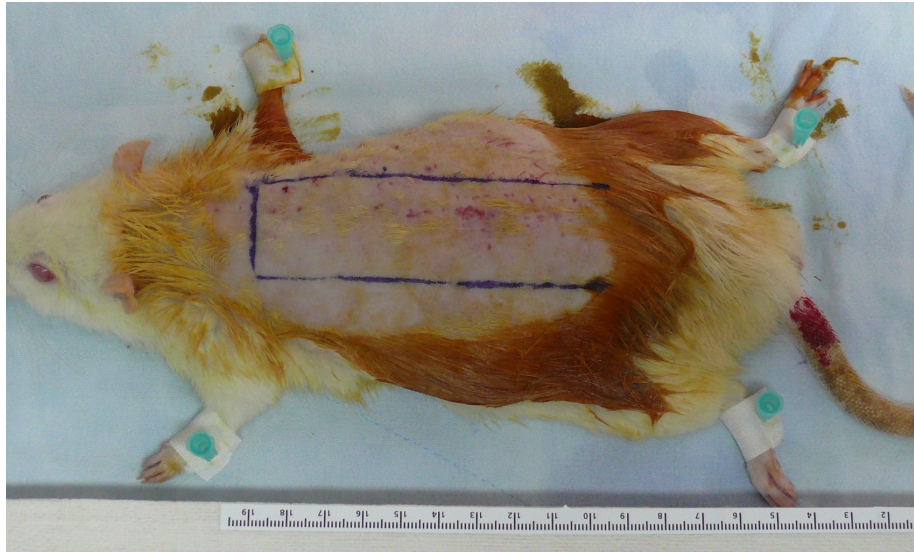
3.4.1. Anatomi: Sıçan sırtında deri flebi modeli 1965 yılında Kanada'lı Plastik Cerrah Robert Malcolm McFarlane ve ark.¹⁵⁴ tarafından tanımlanmıştır. Flebin orijinal tanımına göre flep her iki skapula ve kranyal çıkıntılar arası mesafede kranyal bazlı olarak 4x10 cm. olacak şekilde kaldırılmaktadır. Cilt altı pannikülüs karnozus çizgili kası cilt flebine dahil edilecek şekilde flep kaldırılmalıdır. Bu flebin ve modikasyonların en önemli avantajı hayvanın kendini kemirmesinin yani otokanibalizasyonun önüne geçilmesidir.¹⁵⁵⁻¹⁵⁶

Klasik McFarlane flebi kranyal bazlı olarak tarif edilmiş olmakla beraber bu tarifi birçok modifikasyonu yapılmıştır. Khouri ve ark.¹⁵⁷ sırttaki yarımada cilt flebinde oluşan nekroz oranların daha standardize olabilmesi için değişik modifikasyonlar ve flep ebatları olacak şekilde kaldırmışlardır.

Flebin bazının kranyaldan kaudale olan modifikasyonu Adamson tarafından yapılmıştır.¹⁵⁸ Sıçan dorsal cilt flebi modelinde amaçlanan geciktirme fenomeni için tahmin edilebilir standardize nekroz tasarımı oluşturmak ile beraber iskemi-reperfüzyon hasarına yönelik çalışmalara uygun koşulların sağlanmasıdır.¹⁵⁹

Sıçan deri flebi cerrahisi sonrası cilt flebinde oluşan nekroz oranları literatürde %22-52 arası tariflenmiştir.¹⁶⁰ Biz de çalışmamızda flep tercihi olarak kaudal bazlı olanı tercih ettik. Flebin kaldırılması esnasındaki önemli bir nokta insizyon esnasında flep altındaki pannikülüs karnozus tabakasının flebe dahil edilmesinin unutulmamasıdır. Flep kaldırıldıktan sonra flep eski yerine sütüre edilir.¹⁶¹

3.4.2. Anestezi: Sıçanlara intraperitoneal Ketamin HCL (Ketalar, 50 mg/ml 10 ml. flakon, Pfizer, USA) 75 mg/kg olacak şekilde ve Ksilazin HCL (Rompun, 20 mg/ml 25 ml. flakon, Bayer, Almanya) 0,2 ml/kg olacak şekilde anestezi sağlandı. Anestezi derinliği iskelet kas tonusu ve uyarılar yoluyla takip edildi. Sonrasında sıçan dorsalindeki deri tıraş bıçağı vasıtası ile traş edildi. Traş, sıçanlar supin pozisyonda yatırılarak önceden hazırlanmış panel üzerinde ekstremiteyi çevresinden flaster geçecek şekilde zemine tespit edildi (**28. Çizim**).



28. Çizim: Önceden hazırlanmış kalıp ile sıçan dorsumunun işaretlenmesini takiben sıçanın cerrahiye hazır hale getirilmesi görülmektedir.

3.4.3. Cerrahi Yöntem: Önceden hazırlanmış olan 3x10 cm'lik kalıp kullanılarak flebin proksimali bilateral iliak krestler arasında olacak şekilde sıçanların sırtında uygun flep çizimi yapıldı. Çizim sonrası povidon iyot solüsyon ile cerrahi saha temizliği yapıldı. 15 numara bistüri kullanılarak çizim referans alınarak kuyruk bazlı modifiye McFarlane flebin insizyonu yapıldı. Sonrasında cerrahi makas kullanılarak künt disseksiyon ile pannikülüs karnozuz deri flebinde kalacak şekilde deri flebi kaldırıldı (**29. Çizim**). Hemostazın sağlanmasına yönelik kalem tipi pilli koter kullanıldı. Sonrasında flep tekrar yerine iade edilerek 4.0 keskin prolen sütür ile insizyon hatları primer onarıldı. İşlemler esnasında asepsi kurallarına uyum gösterildi (**30. Çizim**).



29. Çizim: Sıçan deri flebinin kaldırılması görülmektedir.

3.5. Postoperatif Bakım: Cerrahi işlemi sonrası pansumanı yapılan sıçanlar uyanmaları için tek başlarına kafeste bekletilirlerken hipotermiye girmelerini önlemek için ortam ısısı sabitlendi. Sıçanların karışmasını önlemek amacıyla kafeslere her sıçana ait künyeler asıldı.

Cerrahi sonrası 1 hafta tamamlandıktan sonra 8. gün intrakardiyak 100 mg/kg pentotal sodyum ile sakrifiye edildiler. Sakrifiye işlemi sonrası hayvanların sırtındaki flep dış sınırında flep dışı doku da olmak kaydıyla tamamen alınarak histopatolojik değerlendirme amaçlı olarak %10 formolün olduğu idrar kaplarına transfer edildi.



30. Çizim: Sıçan deri flebinin yerine suture edilmiş görüntüsü görülmektedir.



31. Çizim: Postoperatif dönemde hayvanlara orogastrik sonda ile ilacın verilmesi görülmektedir.

3.6. Hayvanların Sakrifiye Edilmesi ve Örneklerin Alınması

Postoperatif dönemde 1 hafta boyunca deney grubuna ilaç ve kontrol grubuna %0,9'luk serum fizyolojik orogastrik sonda aracılığı ile verildi (**31. Çizim**). Hayvanlar sıcaklık ve nem oranı sabit odada standart sıçan yemi ile beslenerek su ve diyet kısıtlaması olmadan

çevresel etkenler açısından standardize edildiler. Cerrahi sonrası 1 hafta tamamlandıktan sonra 8. gün intrakardiyak 100 mg/kg pentotal sodyum ile hayvanlar sakrifiye edildi (**32. Çizim**). Sakrifiye işlemi sonrası hayvanların sırtındaki flep dış sınırında flep dışı doku da olmak kaydıyla tamamen alınarak histopatolojik değerlendirme amaçlı olarak %10 formolün olduğu idrar kaplarına transfer edildi (**33. ve 34. Çizim**).

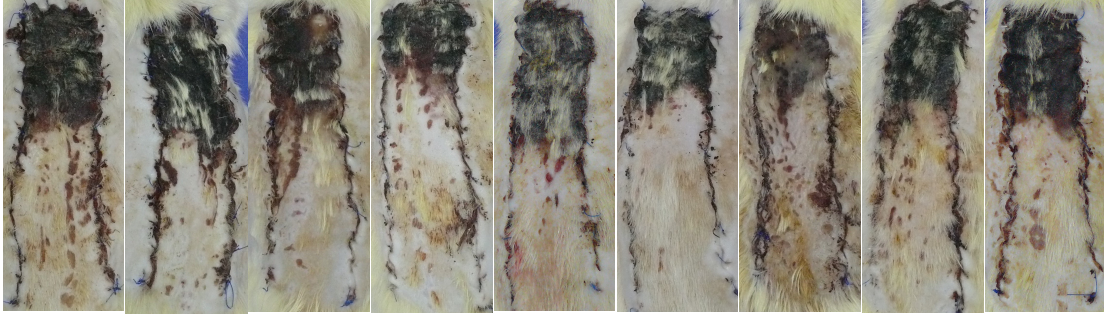


32. Çizim: Sıçanın postoperatif 7. günde sakrifiye edilmeden önceki cilt flebin makroskopik görüntüsü görülmektedir.

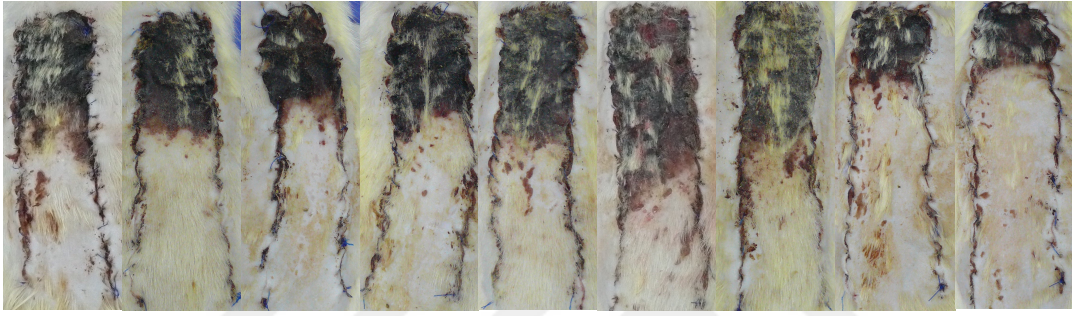
3.7. Değerlendirme

3.7.1. Klinik-Makroskopik Değerlendirme

Postoperatif 8. Günde sıçanlar sakrifiye edilmeden önce daha önceden hazırlanmış preoperatif fotoğraf çekimlerinin de yapıldığı aynı düzlem üzerinde fotoğraflandı. Hazırlanmış olan düzlemin 3 boyutlu uzaydaki konumu ve fotoğraflama amaçlı kullanılan fotoğraf makinasının 3 boyutlu uzaydaki konumu hep sabit ve standart olarak tutuldu. Fotoğraflama işlemi Panasonic DMC-FZ50 aracılığı ile yapıldı. Dijital fotoğraflama sonrası elde edilen görüntüler bilgisayar ortamında dijital olarak ImageJ 1.50i programında işlenerek nekrotik olan alanların tüm flebe olan oranları hesaplandı (**35. Çizim**).



33. **Çizim:** İlaç grubu sıçanların dorsal cilt flebinin postoperatif 7. gün görüntüsü.



34. **Çizim:** Kontrol grubu sıçanların dorsal cilt flebinin postoperatif 7. gün görüntüsü.



35. **Çizim:** Sıçan deri flebindeki nekrotik alanın dijital ortamda işaretlenmesi.

3.7.2. Histopatolojik-Mikroskopik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında uzman bir patolog tarafından yapıldı. Örneklemeler patolog tarafından, hangi flebin ilaç grubuna hangi flebin kontrol grubuna ait olduğu bilinmeden yani kör yöntem ile incelemeye alındı.

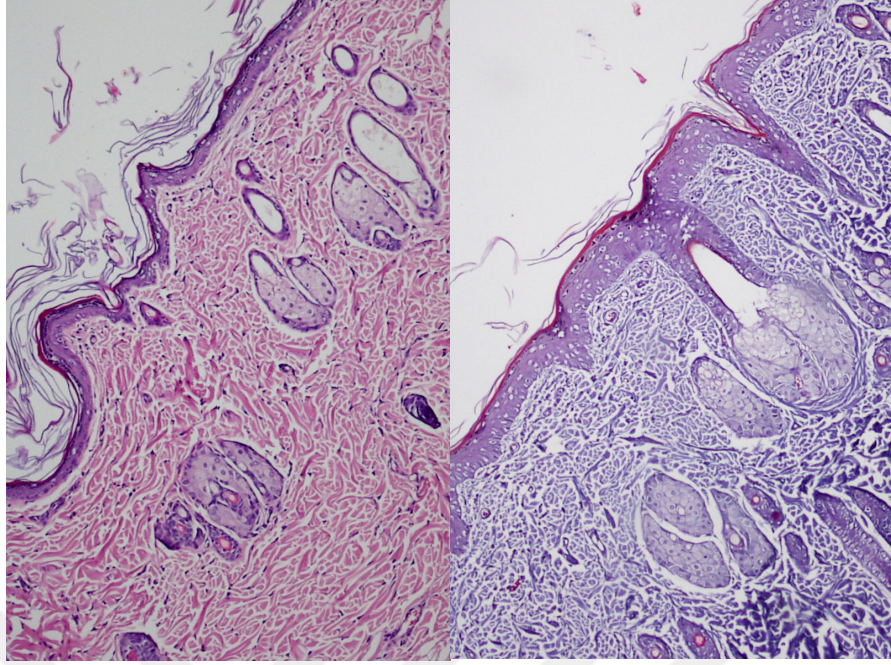
Her bir flepten 3 adet doku örnekleme flebin kaudalinden 2. cm'den zon 1, 5. cm'den zon 2 ve 8. cm'den zon 3 olacak şekilde alındı. Örnekler %10'luk formalin içerisinde 24 saat tespit edildikten sonra rutin doku takibine alındı. Daha sonra örnekler parafine gömülerek 6 mikron kalınlığındaki ardışık kesitler ile incelendi.

Örneklemeler hematoksilin-eozin (H&E) ve Masson'un trikrom boyası ile boyanarak 5 parametre açısından değerlendirildi. Bu parametreler sırası ile inflamasyon, nötrofil, nekroz, fibrozis ve vasküler proliferasyon yoğunluğuydu. Bu parametreler mikroskopi altında histopatolojik değerlendirmeler sonrası en az 0 ve en çok 5 olacak şekilde doku hasarı kantitatif olarak skorlandı (**1. Çizelge**). Yüksek inflamasyon, yoğun nötrofil infiltrasyonu, yoğun nekroz varlığı, yoğun fibrozis ve yoğun vasküler proliferasyonu toplam skorun yüksek olmasına neden olurken bu durumların aksi toplam skorun düşük olmasını sağladı. Bu skorlar her bir örneklem için toplanarak 0-25 arasında total doku hasarı skoru elde edildi. Ve her bir grup için bu skorların ortalamaları alındı. Belirtilen parametrelerin ölçümü ile iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası ortaya çıkan değişikliklerin ölçümü amaçlandı (**36-41. Çizim**).

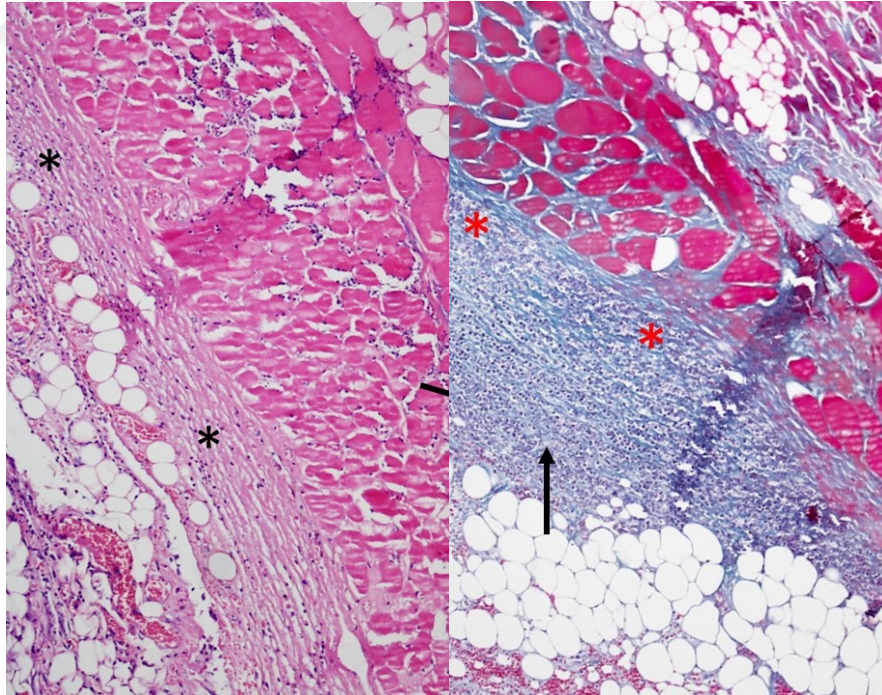
Histopatolojik skorlama

Yok	0
Çok Az	1+
Az	2+
Orta	3+
Yoğun	4+
Çok yoğun	5+

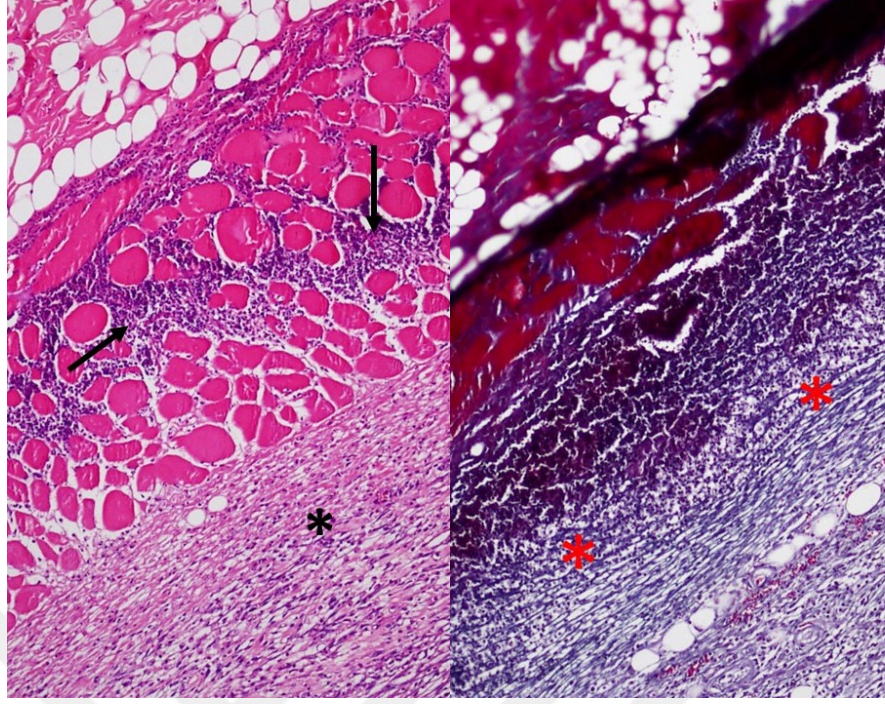
1. Çizelge: Örneklemelerin histopatolojik olarak bulgulara göre skorlanması.



36. Çizim ve 37. Çizim: Zon 1'in 100x büyütmede H&E boyanma (sol) ve Masson'un trikrom boyası (sağ) ile boyanması sonrası görüntüsü. Fibrotik alanların ve inflamatuvar yanıtın sınırlı olduğunu görüyoruz.



38. Çizim ve 39. Çizim: Zon 2'nin 100x büyütmede H&E boyanma (sol) ve Masson'un trikrom boyası (sağ) ile boyanması sonrası görüntüsü. Okların ve yıldızların işaret ettiği alanlarda PMNL infiltrasyonu ve fibrozis görülmektedir.



40. Çizim ve 41. Çizim: Zon 3'ün 100x büyütmede H&E boyanma (sol) ve Masson'un trikrom boyası (sağ) ile boyanması sonrası görüntüsü. Okların ve yıldızların işaret ettiği alanlarda yoğun PMNL infiltrasyonu ve şiddetli fibrozis görülmektedir.

3.7.3. İstatiksel Değerlendirme

Bütün veriler bilgisayara girildikten sonra 'IBM SPSS Statistics Version 22.0 for Mac' istatistik programı aracılığı ile istatistik değerlendirme işlemleri yapıldı.

Shapiro-Wilk testi ile grupların normal dağılıma uygun olup olmadığı kontrol edildi. Gruplar normal dağılıma uygun olmadığı için istatistiksel analizler için parametrik olmayan testler kullanıldı. Grupların karşılaştırılması için Mann Whitney U Testi yapıldı. Bağımlı gruplarda istatistiksel analiz için Wilcoxon Testi kullanıldı. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ olarak belirlendi. Çalışma %95 güven aralığında yapıldı.

Nonparametrik testlerin analiz sonucuna göre değişkenler arası korelasyon Spearman Rho Testi ile analiz edildi. Tablolarda numerik veriler için ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak gösterildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik-Makroskopik Değerlendirmelerin Sonuçları

Deney sonrası yapılan incelemeler sonucunda ilaç grubunun başlangıç ortalama ağırlığı (W1) 307.7 gram iken deney sonlandırılmadan hemen önceki ortalama ağırlığı (W2) 289.3 gram olarak ölçüldü (**2. Çizelge**). Deney sonrası yapılan incelemeler sonucunda kontrol grubunun başlangıç ortalama ağırlığı (W1) 307.7 gram iken deney sonlandırılmadan hemen önceki ortalama ağırlığı (W2) 306.2 gram olarak ölçüldü (**3. Çizelge**).

Deney sonrası flep nekroz alanı/tüm flep alanı ölçümünde ilaç grubunda %35.74 iken kontrol grubunda bu oran ortalama %38.86 olarak bulunmuştur. Nekroz oranı her ne kadar ilaç grubunda daha az da olsa bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.453).

	<i>Ortalama±Standart Sapma</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
<i>Başlangıç Ağırlık (gr.)</i>	307.77±44.43	238	370
<i>Bitiş Ağırlık (gr.)</i>	289.33±50.36	187	358
<i>Canlı Alan (cm²)</i>	13.85±1.72	11.53	16.62
<i>Flep Alan (cm²)</i>	21.69±1.35	19.10	23.17
<i>Canlı Oran (%)</i>	64.19±7.19	56.48	73.74

2. Çizelge: İlaç grubunun istatistiksel verilerinin analizi

	<i>Ortalama±Standart Sapma</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
<i>Başlangıç Ağırlık (gr.)</i>	307.77±28.35	267	351
<i>Bitiş Ağırlık (gr.)</i>	306.22±27.88	277	351
<i>Canlı Alan (cm²)</i>	13.22±2.94	9.39	19.28
<i>Flep Alan (cm²)</i>	22.70±2.08	18.31	24.54
<i>Canlı Oran (%)</i>	59.87±11.71	41.55	79.35

3. Çizelge: Kontrol grubunun istatistiksel verilerinin analizi.

İlaç grubunda başlangıç ağırlıkları ve bitiş ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ve bitiş ağırlığı başlangıç ağırlığına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktür (p=0.008). Kontrol grubunda ise başlangıç ve bitiş ağırlıkları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0.400) (**4. Çizelge**).

	<i>İlaç</i>	<i>Kontrol</i>	<i>p</i>
<i>Başlangıç Ağırlık (gr)</i>	307.77	307.77	0.4
<i>Bitiş Ağırlık (gr)</i>	289.33	306.22	0.008
<i>Canlı Alan (cm²)</i>	13.85	13.22	0.402
<i>Flep Alan (cm²)</i>	21.69	22.08	0.354
<i>Canlı Oranı (%)</i>	64.19	59.87	0.508
<i>Zone 1 Toplam Skor</i>	19.88	21.66	0.689
<i>Zone 2 Toplam Skor</i>	8.55	9.22	0.592
<i>Zone 3 Toplam Skor</i>	3.00	3.00	0.889

4. Çizelge: İlaç ve kontrol grubunun istatistiksel analizlerinin karşılaştırılması.

4.2. Histopatolojik-Mikroskopik Değerlendirmelerin Sonuçları

İlaç grubunda zon 1 total doku hasarı skoru ortalama 19.8, zon 2 için ortalama 8.5 ve zon 3 için ise ortalama 3.0 olarak bulunmuştur. İlaç grubu total doku hasarı skorunun, yani zon 1, zon 2, ve zon 3 skorlarının toplamının, ortalaması 31.4 olarak bulunmuştur. Bu skor her ne kadar kontrol grubundaki skordan daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.626) (**5. Çizelge**).

	<i>İnflamasyon</i>	<i>PMNL</i>	<i>Nekroz</i>	<i>Fibrozis</i>	<i>Vaskülarite</i>	<i>Toplam</i>
<i>Zon 1</i>	4.22	4.11	4.56	3.78	3.22	19.88
<i>Zon 2</i>	2.22	1.67	1.11	2.11	1.44	8.55
<i>Zon 3</i>	1.11	0.33	0.0	0.89	0.66	3.00

5. Çizelge: İlaç grubunun zonlara göre histopatolojik olarak ortalama skorlaması.

Kontrol grubunda zon 1 total doku hasarı skoru ortalama 21.6, zon 2 için ortalama 9.2 ve zon 3 için ise ortalama 3.0 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu total doku hasarı skorunun, yani zon 1, zon 2, ve zon 3 skorlarının toplamının, ortalaması 33.8 olarak bulunmuştur (**6. Çizelge**).

	<i>İnflamasyon</i>	<i>PMNL</i>	<i>Nekroz</i>	<i>Fibrozis</i>	<i>Vaskülarite</i>	<i>Toplam</i>
<i>Zon 1</i>	4.44	4.44	4.78	3.89	4.11	21.66
<i>Zon 2</i>	2.22	1.67	1.78	2.00	1.55	9.22
<i>Zon 3</i>	1.11	0.11	0.00	1.22	0.55	3.00

6. Çizelge: Kontrol grubunun zonlara göre histopatolojik olarak ortalama skorlaması.

İlaç grubu ve kontrol grubu hasar parametreleri açısından karşılaştırıldıklarında her ne kadar ilaç grubundaki parametreler kontrol grubundaki parametreler oranla olumlu yönde ise de gruplar arası var olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (**7. Çizelge**).

	<i>İnflamasyon</i>	<i>PMNL</i>	<i>Nekroz</i>	<i>Fibrozis</i>	<i>Vaskülarite</i>	<i>Toplam</i>
<i>İlaç</i>	7.55	6.11	5.66	6.77	5.33	31.44
<i>Kontrol</i>	7.77	6.22	6.55	7.11	6.22	33.88

7. Çizelge: İlaç ve kontrol grubu histopatolojik parametrelerinin ortalama skorlarının karşılaştırılması.

4.3. İstatistiksel Değerlendirmelerin Sonuçları

Bütün sayısal verilerin birbiri ile olan korelasyonuna bakıldı ve bu işlem Spearman'ın Rho testi kullanılarak yapıldı.

Bütün denekler için Spearman's Rho Testine göre başlangıç ve bitiş ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı (+0.941). Bu korelasyon gruplar için ayrı ayrı bakıldığında ilaç grubu için pozitif korelasyon (+0.917) iken kontrol grubu için pozitif korelasyon (+0.954) olarak bulunmuştur.

Grup bağımsız olarak bütün denekler bir arada değerlendirildiğinde başlangıç ve bitiş ağırlığıyla nekrotik alan oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönde bir korelasyon saptandı (+0.474 ve +0.501).

Yine aynı şekilde grup bağımsız olarak bütün denekler birarada değerlendirildiğinde başlangıç ve bitiş ağırlığıyla canlı alan oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı olan negatif yönde bir korelasyon saptandı (-0.472 ve -0.493).



5. TARTIŞMA

Flep cerrahisi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'nin en temel araçlarından biridir. Ve flep cerrahisi alanında da deri flepleri en temel flep birimidir. Böyle olmasının birkaç nedeni vardır. Bu nedenler, donör saha morbiditesinin az olması, donör sahanın kapatılmasında zorlukların daha kolay aşılabilir olması (primer onarım, sekonder iyileşme, greft ile onarım...), donör sahada fonksiyonel kaybın beklenmemesi, uygun prensiplere riayet edildiğinde deri flep cerrahisinin diğer flep çeşitlerine göre daha kolay olması ve bu prensiplere bağlı kalındığında komplikasyon oranlarının az olması olarak sayılabilir.

Deri flebi cerrahisi böylesine önemli ve iş gören bir cerrahi olduğu için, bu alandaki yenilikler ve olumlu ilerlemelerin de alan içerisinde katkısı kuşkusuz belirgin olmaktadır. O nedenle literatüre bakıldığında bu alanla ilgili sürekli yeni çalışmalar ve hayvansal deney çalışmaları yayınlanmaktadır.

Mayıs 2017 tarihinde Pubmed'de, İngilizce, '*rat skin flap viability*' şeklinde arama yapıldığında karşımıza 333 adet arama sonucu çıkmıştır. Bu da bize bu alanın bilimsel olarak ne kadar sıklıkla araştırıldığı açısından bir fikir vermeye yetmektedir. Bu çalışmalar büyük ölçüde kaldırılmış olan deri fleplerinde önemli bir komplikasyon olan deri nekrozunun nasıl azaltılabileceği yönündedir. Ve bu amaçla kimi çalışmalarda fiziksel etkenler göz önüne alınarak çalışmalar dizayn edililiyorken kimi zamanda kullanımda olan farmakolojik bir ajanın *bilinmeyen veya olası* bir '*yan etkisi*' üzerinden çalışmalar dizayn edilmektedir. Ayrıca bu çalışmaların kimisinde deney hayvan grubunda insandaki Diabetes Mellitus gibi yapay hastalıklar oluşturularak özel popülasyon grubunda bu ilaçların etkilerinin nasıl olacağı yönünde de çalışmalar yürütülmektedir.

Yine Mayıs 2017 tarihinde Pubmed üzerinden '*statin rat skin flap*' şeklinde arama yaptığımızda karşımıza sadece üç çalışma çıkmaktadır.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Çıkan bu hayvan deneyi çalışmalarının daha eski tarihli olanında simvastatin denenmiş iken sonraki yapılmış olan iki çalışmada atorvastatin denenmiştir.

Farklı statinlerin etkinlikleri açısından var olan literatür geçmişine baktığımızda; STELLAR çalışmasında LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesi konusunda eşit mg dozlarında rosuvastatin diğer statinler ile (atorvastatin, pravastatin ve simvastatin) karşılaştırıldığında en etkin statin olduğu ve maliyet olarak da maliyet etkinlik hesaplaması açısından en düşük maliyetli statin olduğu ortaya konmuştur.^{165,166} STELLAR çalışması sonrası benzer sonuçlara Jones ve ark.¹⁶⁷ da ulaşmışlardır. Ayrıca Hirsch ve ark.¹⁶⁸ yapmış oldukları çalışmada okside LDL düzeyini düşürmede maliyet de göz önüne alındığında rosuvastatinin atorvastatine üstün olduğunu ortaya koymuşlar.

Literatürde statinlerin pleiotropik etkinlikleri açısından karşılaştırmalı çalışmaların sayısı sınırlıdır. Var olan bu çalışmalardan Aydın ve ark.¹⁶⁹ yapmış oldukları çalışmada oksidize LDL ve inflamatuvar belirteçlerden hs-CRP, TNF ve IL-6 düzeyini düşürmede 20mg/kg orta dozda rosuvastatinin ve 80 mg/kg yüksek dozda atorvastatinin eş etkinliğe sahip olduklarını göstermişler ve orta doz rosuvastatinin yüksek doz atorvastatine alternatif olabileceğini önerisinde bulunmuşlardır. Fakat Takagi ve ark.¹⁷⁰ yaptıkları meta analiz çalışmasında rosuvastatinin ve atorvastatinin LDL düzeyini düşürmedeki etkinlik farklılıklarının dışında CRP üzerinden pleiotropik antiinflamatuvar etkinlik açısından bir farklarının olmadığını sonucuna varmışlar.

Öte yandan Treasure ve ark.¹⁷¹ yaptıkları çalışmada statinlerin vazomotoriteyi korudukları yönünde bulgular edinmişler.

Ferreira ve ark.¹⁷² sigara dumanına maruz kalan farelerde yapmış oldukları çalışmada 10 mg/kg atorvastatin, 10 mg/kg pravastatin, 5 mg/kg rosuvastatin ve 20 mg/kg simvastatini karşılaştırdıklarında akciğerlerde en iyi anti-inflamatuvar etkinin rosuvastatin alan grupta en iyi antioksidan etkinin simvastatin alan grupta olduğunu ortaya koymuşlar. *Fakat hem oksidatif stress parametrelerini hem de inflamatuvar parametreleri bir arada değerlendirildiğinde rosuvastatinin en etkili pleiotropik etkinlik açısından en etkin statin olduğunu belirtmişler.*

Sironi ve ark.¹⁷³ yapmış oldukları deneysel çalışmada serebrovasküler olay modeli olan sıçanlarda rosuvastatinin beyinde iskemi sonrası son-organ korunması açısından

antiinflamatuvar etkileri sayesinde fayda sağlarken bu durumun simvastatin alan grupta oluşmadığını ortaya koymuşlar.

Rosuvastatin için önerilen güvenli doz aralığı 5-40 mg arasındır. Leiter ve ark.¹⁷⁴ yaptıkları çalışmada okside LDL düzeyini azaltmada günlük 40 mg/kg rosuvastatinin günlük 80 mg/kg atorvastatine üstün olduğudur. Buna benzer olarak Ma ve ark.¹⁷⁵ yapmış oldukları çalışmada CRP seviyesini düşürmede rosuvastatinin atorvastatine üstün olduğudur.

Jones ve ark.¹⁶⁷ yaptıkları çalışmada rosuvastatin kullanımı sonrası eNOS miktarında artış olduğu ve bu artışın damarsal koruyucu etkilerinin olduğunu ortaya koymuşlar.

Liuni ve ark.¹⁷⁶ yapmış oldukları çalışmada COX-2 aktivasyonu aracılığı ile iskemi-reperfüzyon hasarında rosuvastatinin etkin bir endotel koruyucusu olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca bu sonuçların önemi bu çalışmanın bir diğer önemi ilk direkt ilaç aracılı endotel önkoşullama çalışması olmasıdır.

Erbs ve ark.¹⁷⁷ yapmış oldukları randomize kontrollü çift kör çalışmada rosuvastatinin oksidatif stresi azalttığı, kemik iliği kökenli dolaşımda bulunan öncül hücre sayısını arttırarak yeni damar gelişimine katkıda bulunduğunu ve endotel fonksiyonların iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır.

Laufs ve ark.¹⁴⁹ yaptıkları çalışmada rosuvastatinin endotel üzerinde eNOS aracılıklı olan olumlu etkilerinin lipid düşürücü etkinliklerinden bağımsız olduğudur. Aynı çalışmada rosuvastatinin iskemi sonrası beyin hasarına karşı etkili olabileceği yönünde bulgulara ulaşmışlardır. Tu ve ark.¹⁷⁸ da atorvastatin ile yaptıkları hayvansal deney çalışmasında benzer sonuçlar elde etmişler.

Nötrofillerin bölgeyi istilası ve reaktif oksijen radikallerinin açığa çıkması iskemi-reperfüzyon hasarının başlangıcında çok önemli rol oynamaktadır. Simões ve ark.¹⁷⁹ yaptıkları çalışmada 80 mg/kg yüksek doz atorvastatinin renal hücrelerde iskemi reperfüzyon hasarını antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri sayesinde azalttığı

gösterilmiştir. Statinlerin renal iskemide iskemi sonrası iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu yönünde literatürde başka çalışmalar da vardır. Ve bunlar her seferinde statinlerin pleiotropik etkinliklerine bağlanmıştır.¹⁸⁰⁻¹⁸⁴

Karlson ve ark.¹⁸⁵ VOYAGER çalışması ile ilgili yapmış oldukları metanalizde rosuvastatinin etkin doz miktarının atorvastatinde karşılığı 3-3.5 kat fazla iken bu simvastatin için ise 7-8 kat daha fazladır.

Statinlerin pleiotropik etkinliklerinin doz ile olan korelasyonu açısından değerlendirildiklerinde Bonnet ve ark.¹⁸⁶ yaptıkları çalışmada atorvastatinin CRP seviyesini düşürmede ve *pleiotropik etkinliklerini 10 mg/kg ve 80 mg/kg karşılaştırdıklarında bu etkilerinin doz bağımlı arttığını ortaya koymuşlar.*

Pršić ve ark.⁸¹ yapmış olduğu çalışmada statinleri ve antikoagülanları serbest flep cerrahisindeki etkinlikleri açısından değerlendirmişlerdir. Endoteldeki fonksiyon bozukluğunu düzeltmesinden kaynaklı mikrosirkülasyonda mekanik ve iskemi sonrası hasarın olduğu endotelde NO miktarının artışına bağlı olarak statinlerin vazodilatasyona neden olduğunu ve mikrovasküler tromboza engel olduğu görüşünü savunmaktadırlar.

Karsenti ve ark.¹⁸⁷ ise yaptıkları çalışmada statinlerin serbest flep cerrahisinde faydalı oldukları yönünde görüş belirterek bu faydalı etkilerini statinlerin pleiotropik etkilerine bağlamaktadırlar. Ayrıca serbest flep cerrahisinden 2 hafta öncesinden başlayarak 40 mg/kg olacak şekilde atorvastatin kullanımını algoritmik olarak önermektedirler.

Bilindiği üzere statinlerin kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan mevalonat sentezini inhibe ederler.⁹² Statinlerin bu etkileri dışında antitrombotik antioksidan ve damar endoteli fonksiyonları üzerine dolaşımı iyileştirici yönde etkileri olduğu yönünde literatür bilgileri mevcuttur. İşte statinlerin ana etkisi dışında kalan bu yan etkilerine statinlerin pleiotropik etkileri denmektedir.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Yukarıda sıralanmış olan deneysel çalışmalar göz önüne alındığında elde edilecek olan özet; statinlerin yüksek antiinflamatuvar etkinliklerinin olduğu, bu antiinflamatuvar özelliklerinin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu ve etkinliklerin doz artışı ile doğru orantılı olduğudur. Sıralanmış

olduğumuz bu nedenlerden ötürü biz de çalışmamızda hem etkinlik/maliyet açısından diğer statin grubu ilaçlara üstün olmasından hem de daha önce flep canlılığına olan etkileri açısından çalışılmamış bir ilaç olmasından ötürü rosuvastatini hayvansal deney çalışmasında flep yaşayabilirliği üzerine olan etkinlik açısından değerlendirdik. Rosuvastatinin insanlarda kolesterol tedavisi için önerilen günlük başlangıç dozu 10 mg/kg'dır (düşük doz). Hatta ilk başlayanlar için geçiş sürecinde günlük 5 mg/kg bile başlangıç dozu olarak kullanılabilir. Statinin kullanımda önerilen diğer doz oranları 20 mg/kg/gün (orta doz) ve ihtiyaca göre 40 mg/kg/gün'dür (yüksek doz).¹⁸⁸

Daha önce de bahsedildiği üzere literatürde statinlerin sıçan cilt flebi üzerine yapılmış olan deneysel çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu çalışmalardan ilki Uygur ve ark.¹⁶² tarafından simvastatin ile yapılmıştır. Bu çalışmada sıçanlara 5 mg/kg olacak şekilde simvastatin 7 gün boyunca intraperitoneal yoldan vermiş. Uygur ve ark. alışmalarının sonucunda statinlerin sıçan sırt derisi random flebinin yaşayabilirliğine olumlu yönde katkı sağladığını ve katkının olası nedeninin statinlerin endotelial trombomodulin ekspresyonunu arttırma marifeti üzerinden olduğu sonucuna varmışlar.

Bir diğer çalışmada Chen ve ark.¹⁶³ yine hayvansal deney çalışmasına fakat bu sefer 10 mg/kg atorvastatini lavaj aracılığı ile sıçanlara bir hafta süresince vermişler. Aynı şekilde Chen ve ark. da statinlerin sıçan sırt derisi random flebinin yaşayabilirliğine olumlu yönde katkı sağladığı sonucuna ulaşmışlar ve bu etkinin statinlerin VEGF-aracılı yol üzerinden cilt flep perfüzyonunu arttırma ve vasküler dansiteyi olumlu yönde etkileme marifeti üzerinden olduğu sonucuna varmışlar.

Son olarak da bu çalışmanın başlangıç tarihinde literatür de yer bile almayan yakın tarihli çalışmada Jia ve ark.¹⁶⁴ tarafından yine 10 mg/kg atorvastatininin, fakat bu sefer streptozisin diyabetik hale getirilmiş olan sıçanlarda cerrahi öncesi iki hafta ve cerrahi sonrası da bir hafta olacak şekilde gavaj ile oral yoldan verilmesi sonrası atorvastatinin sıçan sırt derisi random flebinin yaşayabilirliğine olumlu yönde katkı sağladığı sonucuna ulaşmışlar ve bu etkinin flepteki artmış kapiller dansitesine ve endotel öncül hücrelerinin marifeti üzerinden olduğu sonucuna varmışlar.

Bütün bu veriler ışığında biz de çalışmamızda rosuvastatini diğer statinlere üstün olmasında ötürü tercih ettik. Ayrıca statinlerin pleiotropik etkilerinin doz artışı ile paralellik göstermesinden ötürü rosuvastatinin kullanımda önerilen en yüksek dozu olan 40 mg/kg'ı ilaç dozu olarak kullanmayı tercih ettik. Ayrıca cerrahi esnasında kan ilaç düzeyini sağlayabilmek için gruplara ilaç ve su cerrahinin bir gün öncesinden verilmeye başlandı ve deneyin sonlandırılacağı bir hafta sonrasına kadar da devam edildi.

Çalışmamızın sonucunda rosuvastatinin, ilaç ve kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldığında, sıçan sırt derisi random flebinin yaşayabilirliğine olumlu yönde katkı sağladığına dair istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadık. Her ne kadar ilaç grubunda canlı alanın tüm flep alanına oranı (%64.19) kontrol grubundakinden (%59.87) fazlaydıysa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.508$). Aynı şekilde dokulardaki hücresel hasar parametreleri ortalama skorlaması her ne kadar kontrol grubunda ilaç grubuna oranla daha olumsuz yönde olmasına rağmen bu parametrelerin ortalama skorlaması arasındaki fark da yine istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.626$). Çalışmamız neticesinde ulaştığımız tek anlamlı sonuç, ilaç verilen grubun deney başlangıç öncesi ve deney bitişi esnasındaki ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmasıydı ($p=0.008$). İlaç grubundaki hayvanların deney başlangıç ağırlıkları 307.77 gr iken bitiş ağırlıkları ortalaması 289.33 gramdı. Aynı durum kontrol grubu için geçerli değildi ($p=0.400$). Kontrol grubunun deney başlangıç ağırlıkları ortalaması 307.77 gram iken bitiş ağırlıkları ortalaması 306.22 gramdı.

Çalışmamızın sonucunu dikkate aldığında ve buna benzer yapılmış olan diğer üç çalışma ile birlikte değerlendirildiğinde statinlerin yukarıda bahsi geçen tüm bu pleiotropik etkinliklerinin cilt flepleri açısından aslında çok da katkı sağlayıcı olmayabileceği noktasını gündeme getiriyor. Kaldı ki DIEP flebi iskemi-reperfüzyon hasarı olarak kabul edip statin kullanan hasta grubunda klinik çalışma yapmış olan Heuvel ve ark.¹⁸⁹ kronik statin kullanımının iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermede başarısız olmuşlar. Aynı şekilde Koolen ve ark.¹⁹⁰ yapmış oldukları klinik çalışmada statinlerin, meme serbest flep cerrahisinde iskemi-reperfüzyon komplikasyonları üzerine olan etkileri açısından baktıklarında statin kullanımının bir avantaja sahip olmadığı sonucuna varmışlar.

Daha da önemlisi Zheng ve ark.¹⁹¹ 1922 hastada yapmış oldukları randomize kontrollü klinik çalışmada elektif kardiyak cerrahiye gidecek olan hastalarda rosuvastatin plasebo ile karşılaştırıldığında rosuvastatinin kardiyak hasar riskini azaltmada ve oluşan kardiyak hasar sekonder koşulların üzerinde plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin bir etkisin olmadığını ve hatta akut böbrek hasarının rosuvastatin kullanan grupta plasebo kullanan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğunu ortaya koymuşlar. Bu çalışmayı dikkate alan Hu ve ark.¹⁹² da Zheng ve ark. ile aynı kanaati paylaşarak statinlerin miyokardiyal iskemi açısından koruyucu bir katkılarının olmadığı yönünde görüş bildirmişlerdir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Deri flepleri Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'nin armamentaryumundaki deri greftlerinden sonraki en temel elemandır. Bu kadar temel ve çok yaygın kullanılan bir cerrahi seçenek olmasından ötürü deri fleplerindeki komplikasyonlardan biri olan flepte oluşabilecek nekrozu azaltmaya yönelik sürekli deneysel çalışmalar yapılmaktadır.

Bu deneysel çalışmaların önemli bir kısmı da kullanımda var olan ilaçların rastgele tasarımlı deri flepleri üzerine olan etkilerini araştırmaya yönelik olanlardır. Bu anlamda son zamanlarda yönelim statin grubu ilaçlara olmuştur. Literatürde statin grubu ilaçların pleiotropik etkinliklerinden ötürü dokuda iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu yönünde çokça çalışma mevcuttur. Bu ilaç grubunun sıçan dorsal deri flebi üzerine olan etkinlikleri ile ilgili yapılmış olan mevcut üç hayvansal deneysel çalışmada da statinlerin flep yaşayabilirliğini arttırdığı yönde sonuca ulaşılmıştır.

Kliniğimizde yapmış olduğumuz bu hayvansal deney çalışmasında biz de günlük 40 mg/kg rosuvastatinin sıçan sırt derisi random flebinin yaşayabilirliği üzerine olan etkisini değerlendirdik. Deney hayvanları iki gruba ayrılarak orogastrik aracılığı ile bir gruba sadece su verilerek diğer gruba da ilaç verilerek cerrahi işlemden bir gün öncesinden 1 hafta sonrasına kadar olan süreç boyunca hayvanlar gözlemlendi. Cerrahi sonrası 1. hafta tamamlandıktan sonra hayvanların sakrifiye edilmesi sonrası yapmış olduğumuz makroskopik ve histopatolojik incelemeler sonrasında rosuvastatinin sıçan sırt derisi random flebinin yaşayabilirliği üzerinde kontrol ve deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını gördük. Bu çalışmada ulaşılan diğer bir sonuçta ilaç verilen grupta ilaç verilmeyen gruptan farklı olarak deney başlangıcı ve bitişi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan kilo azalmasıdır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızın var olan çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermesi yapılmış olan çalışmaların geçerlilikleri ile ilgili soru işaretlerini gündeme getirmektedir. Aynı şekilde literatürde statinlerin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olmadığı yönünde azınlıkta olan çalışmaların daha dikkate değer şekilde tekrardan gözden geçirilmeleri noktasında öneri getirmektedir.

7. ÖZET

ROSUVASTATİNİN SIÇAN RANDOM CİLT FLEBİ YAŞAYABİLİRLİLİĞİ ÜZERİNE PLEİOTROPİK ETKİLERİ

Giriş ve Amaç: Pleiotropik etkinlikleri sayesinde iskem-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu savunulan statinlerden doz-etkinlik açısından en güçlü statin olan rosuvastatinin yüksek dozda (40 mg/kg) sıçan random cilt flebi üzerine etkinliklerini araştırmak üzere hayvansal deney çalışmasını gerçekleştirdik.

Gereçler ve Yöntem: Ağırlıkları 238-370 gram arasında değişen 18 adet Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanlar 9'arlı iki gruba ayrıldı. Sıçanlardan bir gruba ilaç ve kontrol olan diğer gruba su cerrahi işlemden 1 gün önce başlayıp cerrahi sonrası 1 hafta tamamlanıncaya dek orogastrik sonda ile verildi. Sıçanların sırtında 3x10 cm olacak şekilde kaudal tabanlı modifiye McFarlane flepleri kaldırıldı. Cerrahi sonrası 1. hafta tamamlandıktan sonra sıçanların sırtındaki flepler dijital olarak fotoğraflandı. Sonrasında kör bir patalog tarafından mikroskopik değerlendirme için sakrifiye edilen hayvanlardan örneklemeler toplanmak üzere deney sonlandırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda elde ettiğimiz görüntüleri dijital ortamda değerlendirdiğimizde yüksek doz rosuvastatin verilen ilaç grubu ve su verilen kontrol grubu arasında flep canlı yüzey alanının tüm flep yüzey alanına olan oranında istatistiksel olarak anlamlılık taşıyan bir farkın olmadığını gördük ($p=0.508$). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık taşıyan tek fark ilaç grubunun deney başlangıcı ve bitişi sonrası ortalama ağırlıkları arasındaki anlamlı azalmadır ($p=0.008$). Bu istatistiksel anlamlılığı kontrol grubunda görmedik ($p=0.400$). Öte yandan histopatolojik olarak mikroskop altında iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası inflamasyon ve hasar açısından değerlendirme sonrası yapılan örneklemelerin ortalama skorları açısından da ilaç ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.626$).

Sonuç: Literatürde var olan statinlerin pleiotropik etkileri sayesinde flep canlılığına olumlu yönde etkisi olduğu yönündeki verilerin aksine bizim çalışmamızda böyle bir sonucu ulaşılmamıştır. Bu nedenle statinlerin pleiotropik olan bu özelliklerinin sanıldığı

aksine iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olamayabileceği yönündeki verilerin yeniden göz önünde tutularak daha dikkate değer şekilde değerlendirilmelidirler.

Anahtar Kelimeler: İskemi-reperfüzyon, McFarlane flep, Pleiotropik etkiler, Statin



8. ABSTRACT

PLEIOTROPIC EFFECTS OF ROSUVASTATIN ON RAT RANDOM SKIN FLAP SURVIVAL

Aim: Statins are told to be protective against ischemia-reperfusion injury by their pleiotropic effects and high dose (40 mg/kg) rosuvastatin whom accepted to be most potent statin in respect of dose-efficiency, studied in this animal study to investigate those effects of statins on rat random skin flap survival.

Method: 18 Westar Albino rats weighing 238-370 grams were used in this study. Rats were randomized into 2 groups as to be 9 rats for each group. First group was rosuvastatin administered and the control group was water administered by orogastric tube starting from one day before the surgery until the end of the postoperative seventh day. On the dorsum of the rats caudally based modified McFarlane flaps elevated as 3x10 cm in size. One week by after the surgery flaps on the dorsum of the rats were photographed digitally. Then, the study ended for samples to be collected from scarified animals by a blind pathologist to analyze them microscopically.

Results: After all, analyzing the photographs of flaps in digital media we could not able to find any statistically significant difference for viable skin flap percent to whole skin flap area between the high dose rosuvastatin administered group and water administered group. ($p=0.508$). The only statistically significant difference between the two groups was only that the mean weight decrease between start and end of the study in rosuvastatin administered group ($p=0.008$). This statistical significance was not valid for water administered group ($p=0.400$). On the other hand, there was also no statistically significant difference between the mean scores of two groups' samples which were evaluated histopathologically under microscope for inflammation and injury after ischemia-reperfusion injury($p=0.626$).

Conclusion: In despite of literature's data that statins have favorable effects on flap survival by their pleiotropic effects, no any similar data showed up from our study to

support this. For that reason, those studies which highlights that pleiotropic effects of statins could not be protective against ischemia-reperfusion injury must be taken into account and appraised essentially one more time.

Key Words: Ischemia-reperfusion injury, Mcfarlane Flap, Pleiotropic effect, Statin



9. KAYNAKÇA

1. Miller EA, Friedrich J. Soft Tissue Coverage of the Hand and Upper Extremity: The Reconstructive Elevator. *The Journal of hand surgery*. 2016 Jul 31;41(7):782-92.
2. Gottlieb LJ, Krieger LM. From the reconstructive ladder to the reconstructive elevator.
3. Wei FC, Mardini S. *Flaps and Reconstructive Surgery 2nd Ed*, Elsevier Health Sciences; 2016 Aug 26.
4. Janis JE. *Essentials of Plastic Surgery 2nd Ed*, CRC Press., Boca Raton., 2014 March 5.
5. Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Annals of surgery*. 1983 Jul;198(1):87.
6. Marzella L, Jesudass RR, Manson PN, Myers RA, Bulkley GB. Functional and structural evaluation of the vasculature of skin flaps after ischemia and reperfusion. *Plastic and reconstructive surgery*. 1988 May 1;81(5):742-50.
7. Trujillo AN, Kesi SL, Sherwood J, Wu M, Gould LJ. Demonstration of the rat ischemic skin wound model. *Journal of visualized experiments: JoVE*. 2015(98).
8. Waters LM, Pearl RM, Macaulay RM. A comparative analysis of the ability of five classes of pharmacological agents to augment skin flap survival in various models and species: an attempt to standardize skin flap research. *Annals of plastic surgery*. 1989 Aug 1;23(2):117-22.
9. Aral M, Tuncer S, Şencan A, Elmas Ç, Ayhan S. The effect of thrombolytic, anticoagulant, and vasodilator agents on the survival of random pattern skin flap. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2015 Sep;31(07):487-92.
10. Nieto CS, García MJ, García PB. A comparative study on the effect of various pharmacological agents on the survival of skin flaps in the rat. *British journal of plastic surgery*. 1992 Jan 1;45(2):113-6.
11. Tan CM, Im MJ, Myers RA, Hoopes JE. Effects of hyperbaric oxygen and hyperbaric air on the survival of island skin flaps. *Plastic and reconstructive surgery*. 1984 Jan;73(1):27-30.

12. Pellitteri PK, Kennedy TL, Youn BA. The influence of intensive hyperbaric oxygen therapy on skin flap survival in a swine model. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1992 Oct 1;118(10):1050-4.
13. Guba Jr AM. Study of the delay phenomenon in axial pattern flaps in pigs. *Plastic and reconstructive surgery*. 1979 Apr 1;63(04):550-4.
14. Toomey JM, O'Neill JV, Snyder GG. Bridge method of skin-flap delay. *Archives of Otolaryngology*. 1977 Jan 1;103(1):26-8.
15. Sloan GM, Reinisch JF. Flap physiology and the prediction of flap viability. *Hand clinics*. 1985 Nov;1(4):609-19.
16. Suzuki S, Isshiki N, Ohtsuka M, Maeda T. Experimental study on “delay” phenomenon in relation to flap width and ischaemia. *British journal of plastic surgery*. 1988 Jul 1;41(4):389-94.
17. Emery FM, Kodey TR, Bomberger RA, McGregor DB. The effect of nifedipine on skin-flap survival. *Plastic and reconstructive surgery*. 1990 Jan 1;85(1):61-3.
18. Roth AG, Briggs PC, Jones EW, Heckler FR. Augmentation of skin flap survival by parenteral pentoxifylline. *British journal of plastic surgery*. 1988 Sep 1;41(5):515-20.
19. Tolhurst D. *Pioneers in Plastic Surgery*. Springer; 2015 Sep 1.
20. Santoni-Rugiu P, Sykes PJ. *A history of plastic surgery*. Springer Science & Business Media; 2007 Aug 10.
21. Blondeel PN, Morris SF, Hallock GG, Neligan PC, editors. *Perforator flaps: anatomy, technique, & clinical applications*. CRC Press; 2013 Jul 1.
22. Young B, Woodford P, O'Dowd G, eds. *Wheater's Functional Histology: A Text and Color Atlas*, 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2013.
23. Fawcett DW, Jensch RP. *Bloom & Fawcett: Concise Histology*, 2nd ed. London: Hodder Arnold, 2002.
24. Thomaidis V. *Cutaneous Flaps in Head and Neck Reconstruction: From Anatomy to Surgery*. Springer; 2014 May 21.
25. Daniel RK, Kerrigan CL. Skin flaps: an anatomical and hemodynamic approach. *Clinics in plastic surgery*. 1979 Apr;6(2):181-200.
26. Daniel RK. Principles and physiology of skin flap surgery. *Plastic surgery*. 1990;1:275-328.

27. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plastic and reconstructive surgery*. 1981 Feb 1;67(2):177-87.
28. Taylor GI, Gianoutsos MP, Morris SF. The neurovascular territories of the skin and muscles: anatomic study and clinical implications. *Plastic and reconstructive surgery*. 1994 Jul 1;94(1):1-36.
29. Serafin D. *Atlas of microsurgical composite tissue transplantation*. WB Saunders Company; 1996.
30. Hallock GG. Simplified nomenclature for compound flaps. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000 Apr 1;105(4):1465-70.
31. Cormack GC, Lamberty BG. A classification of fascio-cutaneous flaps according to their patterns of vascularisation. *British journal of plastic surgery*. 1984 Jan 1;37(1):80-7.
32. Nakajima H, Fujino T, Adachi S. A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. *Annals of plastic surgery*. 1986 Jan 1;16(1):1-9.
33. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plastic and reconstructive surgery*. 1981 Feb 1;67(2):177-87.
34. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *British journal of plastic surgery*. 1973 Jul 1;26(3):202-13.
35. Blondeel PN, Van Landuyt K, Hamdi M, Monstrey SJ. Perforator flap terminology: update 2002. *Clinics in plastic surgery*. 2003 Jul 1;30(3):343-6.
36. Thatte MR, Thatte RL. Venous flaps. *Plastic and reconstructive surgery*. 1993 Apr 1;91(4):747-51.
37. Inoue G, Suzuki K. Arterialized venous flap for treating multiple skin defects of the hand. *Plastic and reconstructive surgery*. 1993 Feb 1;91(2):303-6.
38. De Lorenzi F, van der Hulst R, den Dunnen WFA, et al. Arterialized venous free flaps for soft-tissue reconstruction of digits: a 40-case series. *J Reconstr Microsurg* 18:569,2002.

39. Gosain A, Chang N, Mathes S, Hunt TK, Vasconez L. A study of the relationship between blood flow and bacterial inoculation in musculocutaneous and fasciocutaneous flaps. *Plastic and reconstructive surgery*. 1990 Dec 1;86(6):1152-62.
40. Hoopes JE. Pedicle flaps—an overview. In *Symposium on Basic Science in Plastic Surgery 1976* (Vol. 15, pp. 241-259). Mosby Co, St. Louis.
41. Zenn M, Jones G. *Reconstructive Surgery: Anatomy, Technique, and Clinical Application*. CRC Press; 2012 Mar 9.
42. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *British journal of plastic surgery*. 1987 Mar 1;40(2):113-41.
43. Taylor GI. The angiosomes of the body and their supply to perforator flaps. *Clinics in plastic surgery*. 2003 Jul 1;30(3):331-42.
44. Taylor GI. The blood supply to the skin. In Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH, et al, eds. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
45. Saint-Cyr M, Wong C, Schaverien M, Mojallal A, Rohrich RJ. The perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009 Nov 1;124(5):1529-44.
46. Taylor GI, Caddy CM, Watterson PA, Crock JG. The venous territories (venosomes) of the human body: experimental study and clinical implications. *Plastic and reconstructive surgery*. 1990 Aug 1;86(2):185-213.
47. Addison P, Neligan P, Forrest C, Zhong A, Perri L, Pang CY. Acute adenosine treatment is effective in augmentation of ischemic tolerance in muscle flaps in the pig: an update. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003 Feb 1;111(2):842-5.
48. Carroll CM, Carroll SM, Overgoor ML, Tobin G, Barker JH. Acute ischemic preconditioning of skeletal muscle prior to flap elevation augments muscle-flap survival. *Plastic and reconstructive surgery*. 1997 Jul 1;100(1):58-65.
49. Zhang WJ, Shi ZX, Wang BB, Cui YJ, Guo JZ, Li B. Allitridum mimics effect of ischemic preconditioning by activation of protein kinase C. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2000 Dec;22(2):132-6.
50. Şener G, Yegen ÇB. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Derg*. 2009;22(3):5-13.

51. Mathes SJ, Hentz VR. Plastic surgery. Saunders Elsevier; 2006.
52. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Annals of surgery*. 1985 Mar;201(3):357.
53. Im MJ, Su CT, Hoopes JE, Anthenelli RM. Skin-flap metabolism in rats: oxygen consumption and lactate production. *Plastic and reconstructive surgery*. 1983 May 1;71(5):685-8.
54. Kerrigan CL, Stotland MA. Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery*. 1993 Jan 1;14(3):165-75.
55. Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Annals of surgery*. 1983 Jul;198(1):87.
56. Sener G, Sakarcan A, Yeğen BÇ. Role of garlic in the prevention of ischemia-reperfusion injury. *Molecular nutrition & food research*. 2007 Nov 1;51(11):1345-52.
57. Eppihimer MJ, Granger N: Ischemia/reperfusion induced leukocyte- endothelial interactions in postcapillary venules. *Shock* 8: 16-25, 1997
58. Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. *Brain research bulletin*. 1999 Feb 28;48(3):233-8.
59. Das M, Das DK. Molecular mechanism of preconditioning. *IUBMB life*. 2008 Apr 1;60(4):199-203
60. Riksen NP, Smits P, Rongen GA. Ischaemic preconditioning: from molecular characterisation to clinical application-part I. *Neth J Med*. 2004 Nov 1;62(10):353-63.
61. Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 1997 Sep 1;14(3):195-203.
62. Monsinjon T, Richard V, Fontaine M. Complement and its implications in cardiac ischemia/reperfusion: strategies to inhibit complement. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2001 Oct 24;15(5):293-306.
63. Piper HM, Meuter K, Schäfer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *The Annals of thoracic surgery*. 2003 Feb 28;75(2):S644-8.

64. Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia–reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovascular research*. 2004 Feb 15;61(3):448-60.
65. De Groot H, Rauwen U. Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. In *Transplantation proceedings 2007 Mar 31 (Vol. 39, No. 2, pp. 481-484)*. Elsevier.
66. Awwad AM, White RJ, Webster MH, Vance JP. The effect of temperature on blood flow in island and free skin flaps: an experimental study. *British journal of plastic surgery*. 1983 Jul 1;36(3):373-82.
67. Sasaki A, Fukuda O, Soeda S. Attempts to increase the surviving length in skin flaps by a moist environment. *Plastic and reconstructive surgery*. 1979 Oct 1;64(4):526-31.
68. McGrath MH. How topical dressings salvage "questionable" flaps: experimental study. *Plastic and reconstructive surgery*. 1981 May 1;67(5):653-9.
69. Qi Z, Gao CJ, Wang YB, Ma XM, Zhao L, Liu FJ, Liu XH, Sun XJ, Wang XJ. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on ischemia-reperfusion inflammation and skin flap survival. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Oct 20;126(20):3904-9.
70. Kang N, Hai Y, Liang F, Gao CJ, Liu XH. Preconditioned hyperbaric oxygenation protects skin flap grafts in rats against ischemia/reperfusion injury. *Molecular medicine reports*. 2014 Jun 1;9(6):2124-30.
71. Xiao YD, Liu YQ, Li JL, Ma XM, Wang YB, Liu YF, Zhang MZ, Zhao PX, Xie F, Deng ZX. Hyperbaric oxygen preconditioning inhibits skin flap apoptosis in a rat ischemia–reperfusion model. *Journal of surgical research*. 2015 Dec 31;199(2):732-9.
72. Rothkopf DM, Chu B, Bern S, May JW. The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. *Plastic and reconstructive surgery*. 1993 Sep 1;92(3):511-5.
73. Zhang B, Wieslander JB. Improvement of patency in small veins following dextran and/or low-molecular-weight heparin treatment. *Plastic and reconstructive surgery*. 1994 Aug 1;94(2):352-8.
74. Salemark L, Knudsen F, Dougan P. The effect of dextran 40 on patency following severe trauma in small arteries and veins. *British journal of plastic surgery*. 1995 Jan 1;48(3):121-6.

75. Hein KD, Wechsler ME, Schwartzstein RM, Morris DJ. The adult respiratory distress syndrome after dextran infusion as an antithrombotic agent in free TRAM flap breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999 May 1;103(6):1706-8.
76. Brooks D, Okeefe P, Buncke AH. Dextran-induced acute renal failure after microvascular muscle transplantation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001 Dec 1;108(7):2057-60.
77. Ritter EF, Cronan JC, Rudner AM, Serafin D, Klitzman B. Improved microsurgical anastomotic patency with low molecular weight heparin. *Journal of reconstructive microsurgery*. 1998 Jul;14(05):331-6.
78. Serletti JM, Moran SL, Orlando GS, O'connor T, Herrera RH. Urokinase protocol for free-flap salvage following prolonged venous thrombosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998 Nov 1;102(6):1947-53.
79. Yii NW, Evans GR, Miller MJ, Reece GP, Langstein H, Chang D, Kroll SS, Wang B, Robb GL. Thrombolytic Therapy: What Is Its Role in Free Flap Salvage?. *Annals of plastic surgery*. 2001 Jun 1;46(6):601-4.
80. Soucacos PN, Beris AE, Malizos KN, Kabani CT, Pakos S. The use of medicinal leeches, *Hirudo medicinalis*, to restore venous circulation in trauma and reconstructive microsurgery. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 1994 Sep;13(3):251-8.
81. Pršić A, Kiwanuka E, Caterson SA, Caterson EJ. Anticoagulants and statins as pharmacological agents in free flap surgery: current rationale. *Eplasty*. 2015;15.
82. Stark GB, Dorer A, Jaeger K, Narayanan K. The influence of the calcium channel blocker nimodipine on flap survival. *Annals of plastic surgery*. 1989 Oct 1;23(4):306-9.
83. Bailet JW, Hoffman LF, Trachy RE, Weymuller EA. The effect of nifedipine on skin flap survival in rats. *The Laryngoscope*. 1994 Mar 1;104(3):253-8.
84. Weinzweig N, Lukash F, Weinzweig J. Topical and systemic calcium channel blockers in the prevention and treatment of microvascular spasm in a rat epigastric island skin flap model. *Annals of plastic surgery*. 1999 Mar;42(3):320-6.
85. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plastic and reconstructive surgery*. 1984 Jun 1;73(6):943-8.

86. Wadstro J, Gerdin B. Modulatory effects of topically administered lidocaine and pentobarbital on traumatic vasospasm in the rabbit ear artery. *British journal of plastic surgery*. 1991 Jan 1;44(5):341-7.
87. Willemart G, Knight KR, Morrison WA. Dexamethasone treatment prior to reperfusion improves the survival of skin flaps subjected to secondary venous ischaemia. *British journal of plastic surgery*. 1998 Dec 1;51(8):624-8.
88. Saray A, Can B, Sevin K. Effects of methylprednisolone on the viability of experimental flow-through venous flaps. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2002;18(07):615-22.
89. Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head & neck*. 2000 Oct 1;22(7):700-13.
90. Peter FW, Franken RJ, Wang WZ, Anderson GL, Schuschke DA, O'shaughnessy MM, Banis JC, Steinau HU, Barker JH. Effect of low dose aspirin on thrombus formation at arterial and venous microanastomoses and on the tissue microcirculation. *Plastic and reconstructive surgery*. 1997 Apr 1;99(4):1112-21.
91. Black CE, Huang N, Neligan PC, Levine RH, Lipa JE, Lintlop S, Forrest CR, Pang CY. Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001 Oct 1;281(4):R1097-104.
92. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001 May 11;292(5519):1160-4.
93. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*. *The Journal of antibiotics*. 1976;29(12):1346-8.
94. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation*. 1998 Apr 21;97(15):1436-9.
95. Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends in pharmacological sciences*. 1998 Jan 1;19(1):26-37.
96. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2005 Feb 1;19(1):117-25.

97. Eren M. Kalp yetersizliği tedavisinde statinlerin yeri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2009 Oct 1;37(7):501-11.
98. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. Current opinion in lipidology. 2007 Aug 1;18(4):401-8.
99. Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. Cardiology. 2007;107(4):433-43.
100. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. Current opinion in lipidology. 2007 Aug 1;18(4):401-8.
101. Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. The Lancet. 2001 Oct 27;358(9291):1383-5.
102. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Circulation Journal. 2010;74(5):818-26.
103. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. Current pharmaceutical design. 2009 Feb 1;15(5):467-78.
104. Fang SY, Roan JN, Luo CY, Tsai YC, Lam CF. Pleiotropic vascular protective effects of statins in perioperative medicine. Acta Anaesthesiologica Taiwanica. 2013 Sep 30;51(3):120-6.
105. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.. 2005 Feb 10;45:89-118.
106. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2015 Sep;19(5):554.
107. Laufs U, Liao JK. Isoprenoid metabolism and the pleiotropic effects of statins. Current atherosclerosis reports. 2003 Sep 1;5(5):372-8.
108. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on statins: 2003. Circulation. 2004 Aug 17;110(7):886-92.
109. Olson MF, Ashworth A, Hall A. An essential role for Rho, Rac, and Cdc42 GTPases in cell cycle progression through G1. Science-New York Then Washington-. 1995 Sep 1:1270-.
110. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. Genes & development. 1997 Sep 15;11(18):2295-322.

- 111.** Mackay DJ, Hall A. Rho GTPases. *Journal of Biological Chemistry*. 1998 Aug 14;273(33):20685-8.
- 112.** Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998 Mar 31;97(12):1129-35.
- 113.** Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *Journal of Biological Chemistry*. 1998 Sep 11;273(37):24266-71.
- 114.** Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *American Journal of Health System Pharmacy*. 2004 Aug 15;61(16):1676-81.
- 115.** Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *American journal of kidney diseases*. 2005 Jan 31;45(1):2-14.
- 116.** Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clinical Science*. 2003 Sep 1;105(3):251-66.
- 117.** Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *American Journal of Health System Pharmacy*. 2004 Aug 15;61(16):1676-81.
- 118.** Schieffer B, Drexler H. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *The American journal of cardiology*. 2003 Jun 19;91(12):12-8.
- 119.** De Loecker I, Preiser JC. Statins in the critically ill. *Annals of intensive care*. 2012 Jun 18;2(1):19.
- 120.** Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR- γ and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Inflammation Research*. 2002 Feb 1;51(2):58-62.
- 121.** Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and ppar γ and nfkb expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro. *Pharmacological research*. 2002 Feb 1;45(2):147-54.

122. Mulhaupt F, Matter CM, Kwak BR, Pelli G, Veillard NR, Burger F, Graber P, Lüscher TF, Mach F. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells. *Cardiovascular research*. 2003 Sep 1;59(3):755-66.
123. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'shaughnessy C, Ganz P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jan 6;352(1):29-38.
124. Endres M. Statins: potential new indications in inflammatory conditions. *Atherosclerosis Supplements*. 2006 Apr 30;7(1):31-5.
125. Schäfer A, Fraccarollo D, Eigenthaler M, Tas P, Firmschild A, Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005 May 1;25(5):1071-7.
126. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3172-7.
127. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):76-82.
128. Ikeda Y, Young LH, Lefler AM. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, protects ischemic reperfused myocardium in normocholesterolemic rats. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2003 Apr 1;41(4):649-56.
129. Bulhak AA, Gourine AV, Gonon AT, Sjöquist PO, Valen G, Pernow J. Oral pre-treatment with rosuvastatin protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury via a mechanism related to nitric oxide but not to serum cholesterol level. *Acta Physiologica*. 2005 Feb 1;183(2):151-9.
130. Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *European journal of clinical pharmacology*. 2003 Mar 1;58(11):719-31.
131. Laufs U, Endres M, Liao JK. Regulation endothelial NO production by Rho GTPase. *Med Klin (Munich)* 1999; 94: 211-218.
132. Pelat M, Dessy C, Massion P, Desager JP, Feron O, Balligand JL. Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood

- pressure variability in apolipoprotein E^{-/-} mice in vivo. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2480-6.
- 133.** Nishimura T, Vaszar LT, Faul JL, Zhao G, Berry GJ, Shi L, Qiu D, Benson G, Pearl RG, Kao PN. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation*. 2003 Sep 30;108(13):1640-5.
- 134.** Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nature medicine*. 2003 Jun 1;9(6):702-12.
- 135.** Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2003 Feb 13;348(7):593-600.
- 136.** Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, Walsh K, Isner JM, Asahara T. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2001 Aug 1;108(3):399.
- 137.** Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression. *Circulation*. 1998 Jul 7;98(1):82-9.
- 138.** Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27 Kip1. *Journal of Biological Chemistry*. 1999 Jul 30;274(31):21926-31.
- 139.** Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, Hazen SL. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation*. 2003 Jul 29;108(4):426-31.
- 140.** Li W, Asagami T, Matsushita H, Lee KH, Tsao PS. Rosuvastatin attenuates monocyte-endothelial cell interactions and vascular free radical production in hypercholesterolemic mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005 May 1;313(2):557-62.
- 141.** Otto A, Fontaine J, Tschirhart E, Fontaine D, Berkenboom G. Rosuvastatin treatment protects against nitrate-induced oxidative stress in eNOS knockout mice: implication of the NAD (P) H oxidase pathway. *British journal of pharmacology*. 2006 Jun 1;148(4):544-52.

- 142.**Davidson MH. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. *Expert opinion on investigational drugs*. 2002 Jan 1;11(1):125-41.
- 143.**White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2002 Sep 1;42(9):963-70.
- 144.**Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 2002 Nov 1;54(5):472-7.
- 145.**Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ, Lenz E. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clinical therapeutics*. 2003 Nov 1;25(11):2822-35.
- 146.**Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton Jr VP, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *Jama*. 2004 Jun 16;291(23):2821-7.
- 147.**Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Cantarini MV. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers. *Clinical therapeutics*. 2003 Aug 1;25(8):2215-24.
- 148.**Cortese F, Gesualdo M, Cortese A, Carbonara S, Devito F, Zito A, Ricci G, Scicchitano P, Ciccone MM. Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacological research*. 2016 May 31;107:1-8.
- 149.**Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Böhm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain research*. 2002 Jun 28;942(1):23-30.
- 150.**Rosenson RS. Statins: can the new generation make an impression?. *Expert opinion on emerging drugs*. 2004 Nov 1;9(2):269-79.
- 151.**Zipes DP, Zvaifler NJ, Glasscock RJ, Gilman S, Muñoz A, Gogolak V, Gordis L, Dedon PC, Guengerich FP, Wasserman SI, Witztum JL. Rosuvastatin: an independent analysis of risks and benefits. *Medscape General Medicine*. 2006;8(2):73.
- 152.**LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with

- atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
- 153.** Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-39.
- 154.** McFarlane RM, DeYoung G, Henry RA, McFarlane RM. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1965 Feb 1;35(2):177-82.
- 155.** Bayramiçli M, Yilmaz B, Numanoglu A. Modified protective rat vest. *Plastic and reconstructive surgery*. 1998 Mar 1;101(3):859-60.
- 156.** Siemionow M, editor. *Plastic and reconstructive surgery: Experimental models and research designs*. Springer; 2015 Jan 12.
- 157.** Khouri RK, Angel MF, Edstrom LE. Standardizing the dorsal rat flap. *InSurg Forum* 1986 (Vol. 37, p. 590).
- 158.** Adamson JE, Horton CE, Crawford HH, AYERS JR WT. The Effects of Dimethyl Sulfoxide on the Experimental Pedicle Flap: A Preliminary Report*+. *Plastic and reconstructive surgery*. 1966 Feb 1;37(2):105-10.
- 159.** Thompson FM, Berakha GJ, GUTHRIE Jr RH. The effective duration of the delay phenomenon in the rat. *Plastic and reconstructive surgery*. 1977 Sep 1;60(3):384-9.
- 160.** Donovan WE. Experimental models in skin flap research. *Skin flaps*. 1975:11-20.
- 161.** Zudaire E, Cuttitta F, editors. *The textbook of angiogenesis and lymphangiogenesis: methods and applications*. Springer Science & Business Media; 2012 Nov 29.
- 162.** Uygur F, Noyan N, Hahaolu A. The effect of simvastatin on the survival of ischaemic skin flap: An experimental study in rats. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2010 Oct 31;63(10):1723-32.
- 163.** Chen JX, Chiu CW, Shih PK. The effect of atorvastatin on survival of rat ischemic flap. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2013 Apr 30;29(4):187-93.
- 164.** Jia YC, Xu J, Chen HH, Kang QL, Chai YM. The Effect of Atorvastatin on the Viability of Ischemic Skin Flaps in Diabetic Rats. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017 Feb 1;139(2):425e-33e.

- 165.** Miller PS, Smith DG, Jones P. Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin (a US Analysis of the STELLAR Trial). *The American journal of cardiology*. 2005 Jun 1;95(11):1314-9.
- 166.** Costa-Scharplatz M, Ramanathan K, Frial T, Beamer B, Gandhi S. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective. *Clinical therapeutics*. 2008 Jul 1;30(7):1345-57.
- 167.** Jones, P.H., Hunninghake, D.B., Ferdinand, K.C., Stein, E.A., Gold, A., Caplan, R.J. and Blasetto, J.W., 2004. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clinical therapeutics*, 26(9), pp.1388-1399.
- 168.** Hirsch M, O'Donnell J, Olsson A. Rosuvastatin is cost-effective compared with atorvastatin in reaching cholesterol goals. *International journal of cardiology*. 2005 Oct 10;104(3):251-6.
- 169.** Aydin MU, Aygul N, Altunkeser BB, Unlu A, Taner A. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2015 Apr 30;239(2):439-43.
- 170.** Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized head-to-head trials of atorvastatin versus rosuvastatin for reductions in C-reactive protein. *International journal of cardiology*. 2012 Jan 12;154(1):78-81.
- 171.** Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 1995 Feb 23;332(8):481-7.
- 172.** Ferreira TS, Lanzetti M, Barroso MV, Rueff-Barroso CR, Benjamim CF, de Brito-Gitirana L, Porto LC, Valença SS. Oxidative stress and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and simvastatin on lungs from mice exposed to cigarette smoke. *Inflammation*. 2014 Oct 1;37(5):1355.

- 173.**Sironi L, Gianazza E, Gelosa P, Guerrini U, Nobili E, Gianella A, Cremonesi B, Paoletti R, Tremoli E. Rosuvastatin, but not simvastatin, provides end-organ protection in stroke-prone rats by antiinflammatory effects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005 Mar 1;25(3):598-603.
- 174.**Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless JP, Schulte KL, Schleman M, Miller P, Palmer M, Sosef F, POLARIS Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: Results of the POLARIS study. *Atherosclerosis*. 2007 Oct 31;194(2):e154-64.
- 175.**Ma Q, Zhou Y, Zhai G, Gao F, Zhang L, Wang J, Yang Q, Cheng W. Meta-analysis comparing rosuvastatin and atorvastatin in reducing concentration of C-reactive protein in patients with hyperlipidemia. *Angiology*. 2016 Jul;67(6):526-35.
- 176.**Liuni A, Luca MC, Gori T, Parker JD. Rosuvastatin Prevents Conduit Artery Endothelial Dysfunction Induced by Ischemia and Reperfusion by a Cyclooxygenase-2–Dependent Mechanism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Mar 9;55(10):1002-6.
- 177.**Erbs S, Beck EB, Linke A, Adams V, Gielen S, Kränkel N, Möbius-Winkler S, Höllriegel R, Thiele H, Hambrecht R, Schuler G. High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling—results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *International journal of cardiology*. 2011 Jan 7;146(1):56-63.
- 178.**Tu Q, Cao H, Zhong W, Ding B, Tang X. Atorvastatin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through anti-inflammatory and antioxidant effects. *Neural regeneration research*. 2014 Feb 1;9(3):268.
- 179.**Simões FV, de Batista PR, Botelho T, Ribeiro-Júnior RF, Padilha AS, Vassallo DV. Treatment with high dose of atorvastatin reduces vascular injury in diabetic rats. *Pharmacological Reports*. 2016 Oct 31;68(5):865-73.
- 180.**Gueler F, Park JK, Rong S, Kirsch T, Lindschau C, Zheng W, Elger M, Fiebeler A, Fliser D, Luft FC, Haller H. Statins attenuate ischemia-reperfusion injury by inducing heme oxygenase-1 in infiltrating macrophages. *The American journal of pathology*. 2007 Apr 30;170(4):1192-9.

- 181.** Haylor JL, Harris KP, Nicholson ML, Waller HL, Huang Q, Yang B. Atorvastatin improving renal ischemia reperfusion injury via direct inhibition of active caspase-3 in rats. *Experimental Biology and Medicine*. 2011 Jun;236(6):755-63.
- 182.** Wu K, Lei W, Tian J, Li H. Atorvastatin treatment attenuates renal injury in an experimental model of ischemia–reperfusion in rats. *BMC nephrology*. 2014 Jan 15;15(1):14.
- 183.** Cai J, Yu X, Zhang B, Zhang H, Fang Y, Liu S, Liu T, Ding X. Atorvastatin improves survival of implanted stem cells in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *American journal of nephrology*. 2014;39(6):466-75.
- 184.** Wang Q, Su YY, Li YQ, Zhang YF, Yang S, Wang JL, Li HY. Atorvastatin alleviates renal ischemia-reperfusion injury in rats by promoting M1-M2 transition. *Molecular medicine reports*. 2017 Feb 1;15(2):798-804.
- 185.** Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2016 May;23(7):744-7.
- 186.** Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, Simoneau D, Nozza A, Martineau P, Davignon J, CAP Investigators. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Clinical therapeutics*. 2008 Dec 1;30(12):2298-313.
- 187.** Karsenti G, Le Manach Y, Bouvier S, Chaine A, Bertolus C. Statins: A new pharmacological agent for free flap surgery?. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2010 May 31;63(5):870-4.
- 188.** Le NA, Diffenderfer MR, Thongtang N, Esther M, Ooi M, Hugh P, Barrett R, Horvath KV, Dolnikowski GG, Asztalos BF, Schaefer EJ. Rosuvastatin enhances the catabolism of LDL apoB-100 in subjects with combined hyperlipidemia in a dose dependent manner. *Lipids*. 2015 May 1;50(5):447.
- 189.** Van den Heuvel MG, Bast A, Ambergen AW, Van der Hulst RR. The Effect of Statins and Other Cardiovascular Medication on Ischemia-Reperfusion Damage in a Human DIEP Flap Model: Theoretical and Epidemiological Considerations. *Journal of transplantation*. 2012 May 9;2012.

- 190.**Koolen PG, Nguyen JT, Ibrahim AM, Ganor O, Chuang DJ, Lin SJ, Lee BT. Effects of statins on ischemia–reperfusion complications in breast free flaps. *Journal of Surgical Research*. 2014 Jul 31;190(1):378-84.
- 191.**Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*. 2016 May 5;374(18):1744-53.
- 192.**Hu J, Lu Y. Statin and myocardial ischemia-reperfusion injury. *International journal of cardiology*. 2016 Nov 1;222:988.

