



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

SIÇAN KARIN PERFORATÖR FLEP MODELİNDE  
FONDAPARİNUS'UN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI  
VE FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Güler Gamze EREN ÖZCAN

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ-2015

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

SIÇAN KARIN PERFORATÖR FLEP MODELİNDE  
FONDAPARİNÜX'UN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI  
VE FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Güler Gamze EREN ÖZCAN

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan AĞIR  
Anabilim Dalı Başkanı: Doç. Dr. Hakan AĞIR

**Etik Kurul Onayı: 18.06.2014, HADYEK 6/1-2014, Proje No: 2014/31**

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

I. TEŞEKKÜR	
II. KISALTMALAR	
III. ŞEKİLLER DİZİNİ	
IV. TABLOLAR DİZİNİ	
1. AMAÇ VE KAPSAM.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. FLEP CERRAHİSİ.....	10
2.1.1. TARİHÇE.....	10
2.1.2. FLEPLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	11
2.2. PERFORATÖR FLEP KAVRAMI VE DERİN İNFERİOR EPİGASTRİK ARTER PERFORATÖR FLEBİNİN TANINMASI.....	13
2.2.1 DERİN İNFERİOR EPİGASTRİK ARTER PERFORATÖR FLEBİ.....	15
2.2.2 DIEAP FLEBİ VENÖZ DOLAŞIMI.....	21
2.3 FLEP KAN AKIMININ DÜZENLENMESİ .....	21
2.4 FLEP KAYBI.....	24
2.5 İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI.....	25
2.5.1 SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ.....	28
2.5.2 NÖTROFİLLERİN ROLÜ.....	28
2.5.3 NİTRİK OKSİT.....	30
2.5.4 APOPTOZİS.....	31
2.6 İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDA KULLANILAN TE- DAVİLER.....	32
2.7 FONDAPARİNÜX.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1 CERRAHİ.....	38
3.2 DEĞERLENDİRMELER.....	43
3.2.1 FLEP CANLI ALANININ BELİRLENMESİ.....	43

3.2.2 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	43
3.2.3 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	44
3.2.4 MİKROANJİOGRAFİK DEĞERLENDİRME.....	44
3.2.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	45
4. BULGULAR.....	46
4.1 GENEL ÖZELLİKLERİN BULGULARI.....	46
4.2 FLEP CANLI ALAN ÖLÇÜMLERİ.....	46
4.3 BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER.....	47
4.4 HİSTOPATOLOJİK ÖLÇÜMLER.....	49
4.5 MİKROANJİOGRAFİ BULGULARI.....	52
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7. ÖZET.....	59
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	61
9. KAYNAKÇA.....	63

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşarak yol gösteren, plastik cerrahi etik ve kültürünü bizlere aşılayan hocalarıma,

Eğitimimin her aşamasında emeği olan, daima bana yol gösteren ve bilgi ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç.Dr.Hakan Ağır'a,

Tıp ve plastik cerrahi eğitimim dışında yenilikçi fikirleri ile her zaman ufku mu açan ve öncü olan saygıdeğer hocam Doç.Dr.Tonguç İşken'e,

Cerrahi nosyonu öğrenmemde bana yardımcı olan, kendisini örnek aldığım, saygıdeğer hocam Doç.Dr.Şahin Alagöz'e,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Doç.Dr.Çiğdem Ünal'a,

Tez çalışmamda verdiği katkılardan dolayı, Prof.Dr.Cengiz Erçin'e, Dr.Lev-ent Trabzonlu'ya, Prof.Dr.Mustafa Baki Çekmen'e, Dr.Tuğba Kum'a, Yrd.Doç.Dr.-Tahsin Sarısoy'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım ve onlardan çok şey öğrendiğim bütün çalışma arkadaşlarıma,

Her türlü işimde yardımcı olan ve kolaylaştıran Şenay Turan'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan büyük emekle beni yetiştiren anneme, desteği ve sevgisi ile her zaman yanımda olan eşim Serhan'a teşekkür ederim.

Dr.Güler Gamze Eren Özcan

Kocaeli, 2015

## II. KISALTMALAR

DİEAP : Derin İnferior Epigastrik Arter Perforatör

İ/R : İskemi Reperfüzyon

RA : Rektus Abdominis

TRAM : Transvers Rektus Abdominis Muskulokutan

DSEA : Derin Superior Epigastrik Arter

DİEA : Derin İnferior Epigastrik Arter

BTA : Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi

SİEV : Yüzeyel İnferior Epigastri Arter

DİEV : Derin İnferior Epigastrik Arter

SO : Süperoksit

OH : Hidroksil

HBO : Hiperbarik oksijen

STEMI : ST elevasyonlu myokart infarktüsü

MCP-1 : Monosit kemoatraktan protein-1

KOÜ HADYEK: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

MPO : Miyeloperoksidaz

MDA : Malondaldehit

### III. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Mathes-Nahai fasyokutan ve fasyal flepler sınıflaması .....	14
Şekil 2: Eksternal iliak arter ve DİEA .....	16
Şekil 3: Moon ve Taylor tarafından tanımlanan DİEA dallanması.....	17
Şekil 4: TRAM ve DİEAP flepleri Şematik çizimleri.....	18
Şekil 5: Sheflan, Dinner ve Hartrampf'a göre TRAM flebi transfüzyon bölgeleri....	19
Şekil 6: DİEAP flep perforazomları. ....	20
Şekil 7: İskemi reperfüzyon hasarında yer alan olaylar dizisi.....	27
Şekil 8: Serbest oksijen radikalleri .....	28
Şekil 9: Reperfüzyon hasarının mekanizmaları.....	29
Şekil 10: Őıcan karın bölgesinde flebin çizimi .....	38
Şekil 11: Flebin kaldırılması.....	39
Şekil 12: Sağ RA içinden çıkan perforatörler .....	40
Şekil 13: Flebin inferior sınırından alınan biyopsinin Şematik çizimi .....	41
Şekil 14: Eksize edilen fleplerin fotoğraflanması .....	42
Şekil 15: Sketch up programında flep alanı çizimleri. ....	42
Şekil 16: Histopatolojik kesitlerden rnekler .....	51
Şekil 17: Mikroanjiografi bulguları.....	52

#### IV. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Daniel ve Kerrigan'ın flep sınıflaması .....	12
Tablo 2: Gruplar arası özelliklerin karşılaştırılması .....	46
Tablo 3:7.günde flep yaşayabilirliği açısından yapılan değerlendirme .....	47
Tablo 4: Gruplar arası MDA ve MPO sonuçlarının karşılaştırılması .....	48
Tablo 5: İskemi ve ilaç grubunun MPO ve MDA açısından karşılaştırılması. ....	48
Tablo 6: 24.saatte alınan biyopsilerin, nekroz, ödem, trombüs ve PMNL infiltrasyonu açısından karşılaştırılması. ....	49
Tablo 7: 7. günde gruplar arasında, nekroz, ödem, trombüs, PMNL ve bağ doku artımı açısından karşılaştırma sonuçları. ....	50
Tablo 8: Histopatolojik veriler.....	51



## 1. AMAÇ ve KAPSAM

Plastik cerrahide perforatör flepler rekonstrüktif cerrahi tarihinin geldiği önemli noktalardan birini temsil etmektedir. İlk tanımlanan perforatör flep olan derin inferior epigastrik arter perforatör (DİEAP) flebi günümüzde meme kanseri cerrahi tedavisi sonrası otojen meme rekonstrüksiyonu için sık kullanılan ve en iyi rekonstrüktif sonucu veren yöntemlerden biridir.

Serbest doku naklinin de dahil olduğu mikrovasküler cerrahi prosedürlerde zorunlu bir iskemi süresi vardır. Cerrahi sırasında zorunlu iskeminin uzaması ile ortaya çıkan iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarı fleplerde kısmi ya da tam kayba neden olmaktadır. İskemi reperfüzyon hasarı sonrasında flepte oluşan dolaşım bozuklukları hala rekonstrüktif cerrahlara zorluklar çıkarmaktadır. Çeşitli cerrahi merkezlerin yayınlarında farklı çözümler önerilmiştir fakat bu çözümler ileri derecede cerrahi beceriyi ve tecrübeyi gerektirmekte ve çoğunluka ek işlem içermektedir.

Gerek perforatör olsun gerek diğer tip fleplerde olsun, günümüzdeki ileri teknik olanaklar ve cerrahi tecrübeye rağmen, hala iskemi reperfüzyon hasarı ile ilgili sorunlarla karşılaşılmaktadır. İ/R hasarındaki olayların karmaşıklığı, serbest flep cerrahisinde ortaya çıkan bu hasarı önleyecek ajanların bulunmasındaki zorluğu artırmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda İ/R hasarına neden olan trombozu önlemek ya da tedavi etmek amacıyla birçok ilaç denemiştir fakat pekçoğu klinik kullanıma girmemiştir. Postoperatif tromboz ile akut koroner sendrom tedavi ve profilaksisinde kullanılan selektif Faktör Xa inhibitörü Fondaparinux plastik cerrahinin ilgisini çekmektedir.

Her ne kadar Fondaparinux ile İ/R hasarı üzerinde çalışmalar yapılmış olsa da perforatör flep modeli üzerinde yapılmış bir araştırma yoktur.

Bu çalışmamızda Fondaparinux'un sıçan karın perforatör flep modelinde iskemi reperfüzyon hasarı ve flep yaşayabilirliği üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. FLEP CERRAHİSİ

#### 2.1.1. TARİHÇE

Flep uygulamaları, günümüzde yeniden yapım cerrahisindeki temel yöntemlerden biridir. Plastik cerrahide fleplerin bilinen ilk kullanımı M.Ö. 700 yıllarına Hindistan’da Sushruta Samhita adlı yayında anlatılmıştır. Bu kitapta Sushruta, alından cilt flebi transpozisyonu ile burun rekonstrüksiyonu yöntemlerini anlatmaktadır.

1545-1599 yıllarında İtalyan cerrah Gaspare Tagliacozzi, burun rekonstrüksiyonu için cerrahi geciktirme işlemi uygulanmış kol flebinin özenli tarifini yapmış ve yayını, plastik cerrahi tarihinde mihenk taşlarından biri olmuştur.

Carpue ve Von Graefe 19. yüzyıl başında, Hint yöntemi ve Tagliacozzi yöntemi ile burun rekonstrüksiyonları yapmıştır. Bu faaliyetlerin üzerine Diffenbach ve Von Langenback’ın çalışmaları eklenmiştir. Plastik cerrahi alanında asıl büyük adım anestezi ve asepsi tekniklerinin de gelişmesi ile sağlanmıştır.<sup>1</sup>

Avrupa ve Kuzey Amerika’da, 20.yy’da iki dünya savaşı ile plastik cerrahi savaş yaralıları onaran cerrahi dal olarak gelişmiştir. Dokular lokal olarak transpoze edilmekte veya uzuvlar üzerinde uzak bölgelere taşınmaktaydı ve bazen de nekrozla karşılaşılıyordu. Gillies “plastik cerrahi güzellik ve kan dolaşımı arasındaki bitmez bir savaştır” diyordu. Dikkatler daha çok tüp haline getirilmiş rastgele beslenen “random” fleplerde idi. Bu flepler için ayrıntılı uzunluk- genişlik hesaplamaları yapılmıştı. Flepleri besleyen kan damarları hakkında belirli bir bilgi bulunmamakta idi.

Manchot’un “İnsan vücudunun cilt arterleri” adlı çalışması 1889 yılında yayımlandığında, Almanca olduğundan takip bulamamıştı. Manchot bu çalışmasında cilt perforatörlerini tanımlamış, onları altta yatan ana arterler ile bağlantılandırmış ve yaklaşık 40 adet vasküler alanı haritalandırmıştı. 1893 yılında Spalteholz, “direkt cilt damarları”nı ve “indirekt cilt damarları”nı tanımlamıştır. 1930 yılında Salmon,

Manchot'un araştırmasını temel alarak ve radyolojik tekniklerle destekleyerek 80'den fazla alan ve perforatörler arası ara bağlantılar tanımlamıştır.<sup>2</sup>

1970 yılında Milton fleplerin canlılığı için büyük bir damar içeren bir pedikülün flebe katılması gerektiğini gösterince rastgele beslenen fleplerin dönemi büyük ölçüde kapanmış oldu.<sup>3</sup>

"Aksiyal flep" kavramı ilk olarak 1972 yılında Mc Gregor ve Jackson'un "kasık flebi" tanımı ile ortaya atıldı.<sup>4</sup> 1970'li yıllarda Manchot'un çalışmalarının tercüme edilmesi ile birçok aksiyal flebin, onun daha önce tanımladığı damarları temel aldığı ortaya çıktı.<sup>5</sup>

Orticochea tarafından tanıtılan muskulokutan flepler güvenilirliği ve rotasyon arklarının genişliği nedeni ile hızla popülerleşti.<sup>6</sup> 1981 yılında Pontén, septokutan perforatör damarların cilt dolaşımına yaptığı katkıyı fark ederek fasyokutan flep kavramının önünü açtı.<sup>7</sup> Fasyokutan fleplerin anatomik temeli daha sonra Haertsch, Barclay ile ark. ve Cormack ve Lamberty tarafından tanımlandı.<sup>8-10</sup>

## 2.1.2. FLEPLERİN SINIFLANDIRILMASI

Farklı flep çeşitlerinin tanımlanması ile bazı flep sınıflamaları gündeme gelmiştir. McGregor ve Morgan cilt fleplerini random veya aksiyel patternli olarak sınıflandırmışlardır.<sup>11</sup> Buna göre random flepler; direkt kutanöz, muskulokütanöz veya fasyakutanöz damarlardan kaynaklanan arterioller tarafından perfüze edilen subdermal pleksus tarafından beslenirler. Aksiyel flepler ise segmental ya da mürküler damarların fasya ve üzerindeki deriyi beslemek üzere kaslar arasındaki fasyayı geçmeden önce verdikleri septokutanöz arterler tarafından beslenirler.

Nakajima<sup>12</sup> ise cilt fleplerini vaskülarizasyonlarına göre: kutanöz, fasyokutanöz, adipofasyal, septokutan ve mürkülokutan olmak üzere 5 tipe ayırmıştır.

Daniel ve Kerrigan flepleri kan dolaşımlarına, flebe cerrahi olarak yaptırılan harekete ve flebin içerdieği dokulara göre 3 ana sınıfa ayırmışlardır.<sup>13</sup> ( Tablo 1)

<b>1. Beslenme</b>	
Random (kutanöz) Aksiyal / pediküllü	
<b>2. Teknik (hareket)</b>	
	İlerletme V-Y, Y-V Tek pediküllü Bipediküllü
	Pivot Rotasyon Transpozisyon İnterpolasyon/ada
	Uzak Direkt Tüp haline getirilmiş
	Serbest
<b>3. Doku içeriği</b>	
Kutanöz Fasyokutan Muskulokutan Kas Osseokutan Sensoryel	

Tablo 1: Daniel ve Kerrigan'ın fleplerin beslenmesi, yaptığı hareket ve içerdiği dokuya göre sınıflaması<sup>13</sup>

## 2.2. PERFORATÖR FLEP KAVRAMI VE DERİN İNFERİOR EPİGASTRİK ARTER PERFORATÖR FLEBİNİN TANINMASI

Flep uygulamalarındaki ileri çalışmalar, perforatör fleplerin gelişmesinin önünü açtı. 1987 yılında Taylor ve Palmer, Manchot ve Salmon'un çalışmalarına dayanarak anjiozom ismini verdikleri kaynak arterlerin vasküler bölgelerini tanıttıkları çalışmalarını yayınladılar.<sup>14</sup>

Taylor ve Palmer'a göre insan vücudu, belirli arterlerden beslenen doku ünitelerinden yapılmış üç boyutlu bir yapbozdur. Bu doku ünitelerine anjiozom denir. Anjiozomların başlıca iki beslenme yolu vardır. Direkt rota, ana görevi cildi beslemek olan arterler tarafından takip edilir. İndirekt rota, ana görevi kas ya da başka derin dokuları beslemek olan arterler tarafından takip edilir. Damarlar sabit noktalardan çıkarlar ve hareketli bölgelere dağılırlar. Kan dolaşımı, birbiri ile "choke" arterler ve arterioller üzerinden bağlı arterlerden oluşan bir sistemdir.<sup>15,16</sup>

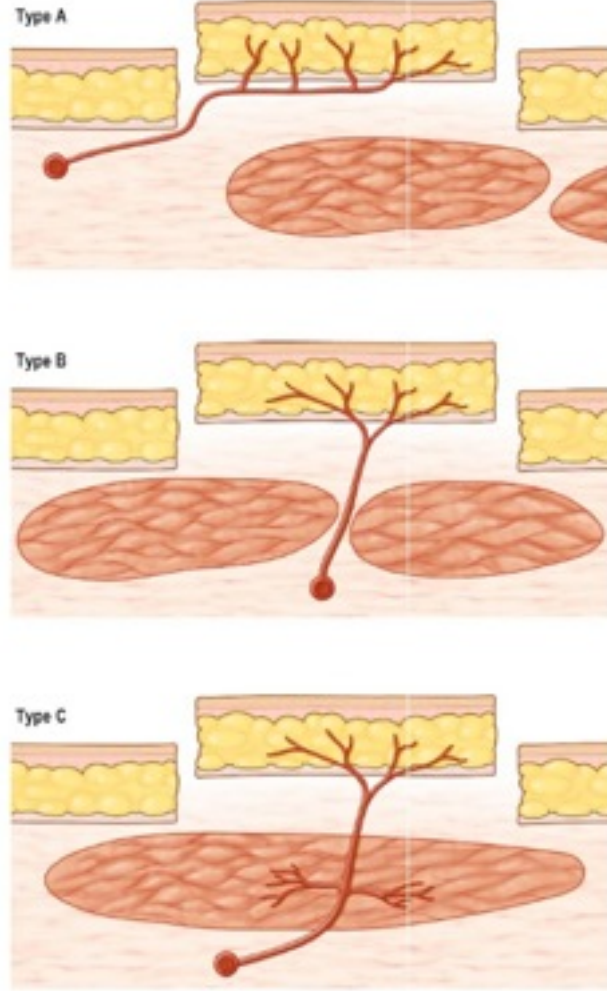
Bir perforatör flebin ilk tanımı, DIEAP flebinin 1989 yılında Soeda ve Koshima tarafından ağız tabanı ve kasık defekti rekonstrüksiyonu için kullanılması ile yapılmıştır.<sup>17</sup> Yazarlar geniş bir flebin kas ya da zemindeki fasyal pleksus olmadan, tek bir kas perforatöründen beslenebileceğini belirterek, flebi RA kası olmadan kaldırmayı tarif etmişlerdir. Böylece perforatör flep devri başlamıştır.

Allen ve Treece 1994 yılında, DIEAP flebinin post-mastektomi meme rekonstrüksiyonlarındaki kullanımını anlatmıştır.<sup>18</sup>

Perforatör flepler bundan sonra yaygın bir şekilde kullanılmaya ve her geçen gün başka bir perforatör flep tanımı yapılmaya başlandı. Popülerleşme ile birlikte ortaya çıkan adlandırma ve iletişim hatalarını gidermek için pek çok toplantı ve yayın yapıldı. Bazı tanımlarda fikir birliğine varıldı.<sup>19,20</sup>

Perforatör damar, vücudun aksiyal damarlarından birinden köken alan, subkutan yağ dokusuna gelinceye kadar yağ ve interstisiyel bağ dokusu dışında başka bir dokunun içinden geçen damardır. Sadece derin fasyayı delen direkt perforatörler ve yolları boyunca kas içinden veya intermusküler septumdan geçen indirekt perforatör

ler olarak iki grupta sınıflanırlar. Bir flebin temel aldığı perforatörün direkt ya da indirekt olup olmaması cerrahi teknik açısından belirleyici olmaktadır.



Şekil 1: Mathes-Nahai fasyokutan ve fasyal flepler sınıflaması: A: Direkt kutanöz pedikül; B: Septokutanöz pedikül; C: Muskulokutan pedikül<sup>21</sup>

İndirekt perforatörlerin cerrahisi titiz bir kas içi diseksiyon, buna bağlı ameliyat süresinin uzaması ve geniş bir öğrenme eğrisini beraberinde getirmektedir.<sup>20</sup> Perforatör fleplerin besleyici damarları olan perforatör damarların, kas içinden geçerek çıktığı, tüm perforatör fleplerin gerçek muskulokutanöz flepler olduğu (Mathes ve Nahai sınıflamasına göre tip C fasyokutan flep<sup>21</sup>) kabul edilir.<sup>15</sup>

Flepler kaynak aldığı damara göre adlandırılırlar, arter kısaltmasının sonuna “-AP” (A:Arter, P:Perforatör) eki getirilir.

Defektin rekonstrüksiyonu için fleplere uygun şekil verilebilmesi, yüzeysel defektler için flebin inceltilebilmesi, pedikül oryantasyonunda cerrahın özgürlüğü, muskulokutan fleplerde mümkün olandan daha uzun bir pedikül elde etme olanağı, istenildiğinde duysal sinirlerin flebe dahil edilebilmesi perforatör fleplerin ek avantajlarıdır.<sup>15,21</sup> Perforatör flepler düşük donör saha morbiditesi, flep dizaynında çeşitlilik ve daha kısa iyileşme süresi sağlarken ve post-operatif ağrıyı da azaltmaktadır.

### 2.2.1. DERİN İNFERİOR EPİGASTRİK ARTER PERFORATÖR FLEBİ

Meme kanseri tanısı alan hastaların oranları artarken, tedavi görecektir olan hastalara sunulan bilgi ve veriler de artmaktadır. Günümüzde hastalar, meme kanseri tedavisi ve rekonstrüksiyon seçenekleri hakkında daha çok bilgilenmektedir.<sup>22</sup>

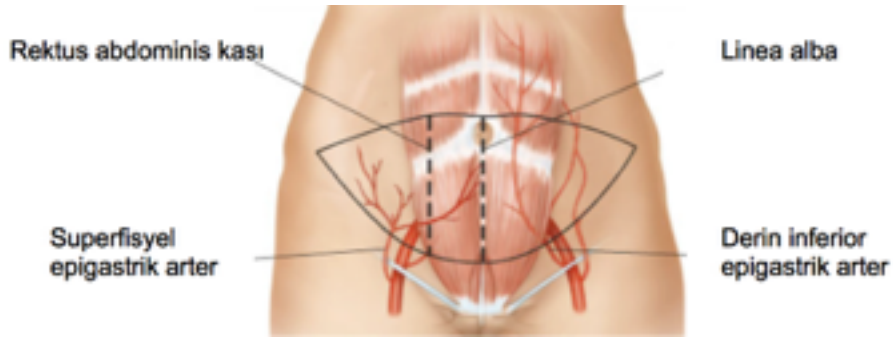
Meme kanseri teşhisi konan kadınlardan yaklaşık üçte ikisi meme koruyucu tedavi alabilirken, en az üçte birine mastektomi uygulanmaktadır ve bu hastalar meme rekonstrüksiyonu adayı olmaktadır. Avrupa Meme Kanseri Direktifi'ne (direktif 2001/20/EC) göre meme rekonstrüksiyonu mümkün olan en kısa zamanda, hastanın kendi dokusu kullanılarak yapılmalıdır.<sup>23,24</sup>

Alt abdominal bölgedeki cilt altı yağlı doku, simetrik otojen meme rekonstrüksiyonu için yumuşak doku sağlayan uygun bir seçenektir. Otojen meme rekonstrüksiyonunun sağladığı memenin, şekil, yumuşaklık, hareketlilik, doğal pitoz ve doku sıcaklığı gibi özellikleri, protez ile yapılan rekonstrüksiyonlar ile elde edilememektedir. Erken ve otojen rekonstrüksiyonunun daha ucuz olduğu da gösterilmiştir. Hartrampf ile birlikte yaygınlaşan TRAM flebi önceleri pediküllü flep olarak daha sonraları serbest flep olarak meme rekonstrüksiyonunda ilk seçenek olmuştur.<sup>25</sup>

Fakat karın duvarında oluşan önemli komplikasyonlar nedeni ile cerrahların daha az kas rezeksiyonu gerektirecek yöntem arayışları başlamış ve bu arayış meyvesini perforatör flepler olarak vermiştir. DİEAP flebi, artık meme rekonstrüksiyonunun için kesin vazgeçilmezi haline gelmiştir.<sup>26,27</sup> Allen ve Treece tarafından popülerize edilen DİAEP flep, birçok merkezde meme rekonstrüksiyonunda altın standart haline gelmiştir.<sup>26, 28,29</sup>

Alt karın ön duvarı cildini besleyen ana arter olan DİEA, inguinal ligamanın altında eksternal iliak arterden ayrılır, rektus kası lateralinde umblikusa doğru seyrederek. DİEA, transvers fasya ile periton arasında yukarı doğru seyrederek ve rektus abdominis kasının posteriorunda kası penetre eder ve kasa sıklıkla (%78) orta 1/3 seviyesinde, azalan oranla alt 1/3 (%17) ve üst 1/3'te (%5) girer.

Derin inferior epigastrik arterin iki adet eşlik eden veni bulunur. Arter kas içine girdikten sonra vakaların çoğunda iki ana dala ayrılır; lateral dal, kasın 1/3 lateral kısmında lateral sıra perforatörleri, medial dal, kasın 1/3 medial kısmında medial sıra perforatörleri ve bir umblikal dalı verir.<sup>15,31</sup> (Şekil 2, Şekil 3)



Şekil 2: Eksternal iliak arter ve ondan çıkan DİEA'nın vücutta yerleşimi.<sup>15</sup>

Kasa girdikten sonra, değişik dallanma yapısı gösteren, cildi besleyen ortalama 5 adet perforatör (+2/-2) vermektedir. Perforatör damarların çoğu umblikusun 2

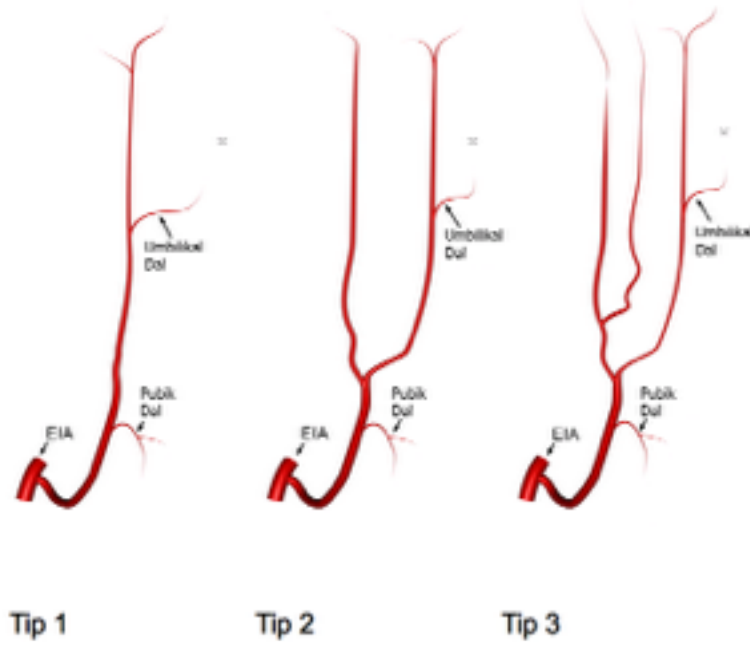


cm kranial ve 6 cm kaudali ile 1-6 cm lateralindeki sınırları içinde bulunmaktadır.

32,33

Medial sıra perforatörler daha iyi kan akımı sağlamasına rağmen, uzun kas içi diseksiyon ile kasın uzun bir hat boyunca kesilmesini gerektirmektedir.

Flep için ideal damarın belirlenmesinde perforatör damarların özelliklerinin anlaşılması esastır. Moon ve Taylor, Tip 1 (tek gövde) , Tip 2 (bifurkasyon) ve Tip 3 (trifukasyon) olarak tanımlamış ve en sıklıkla tip 1 ve tip 2 damarlanma paterninin bulunduğunu göstermiştir.<sup>31</sup> (Şekil 3)



Şekil 3: Moon ve Taylor tarafından tanımlanan DİEA dallanma sınıflaması: tip 1: tek dal, tip 2: çift dal, tip 3: ikiden fazla dal. En sık tip 2 görülürken en seyrek de tip 3 görülmektedir. Pubik dal ve umbilikal dal hemen her zaman görülür. EİA: eksternal iliak arter. <sup>31</sup>

DİEAP flebi cerrahisinde RA kası bütünlüğünün mümkün olduğunca korunması için birçok perforatörden vazgeçmek sureti ile, seçilen bir veya birkaç perforatör, kasın içinde diseke edilir. Böylece yapılan fasya ve kas içi insizyonlar dışında kasın ve fasyanın tamamı korunmaktadır.

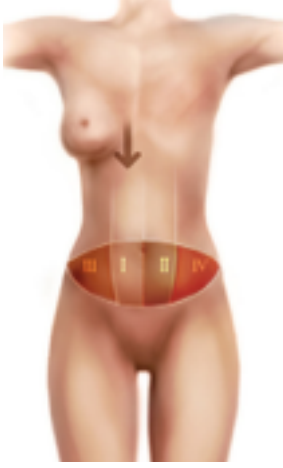
DİEAP flebinin perforatör fleplerin daha önce belirtilen genel özelliklerine uyacak şekilde postoperatif ağrıyı ve iyileşme süresini azalttığı, cerrahi tekniğinin bariz bir öğrenme eğrisi ile ileri beceri gerektirdiği görülmüştür.<sup>15</sup> TRAM flebine göre DİEAP cerrahisinde karın duvarı asimetrisi, herniler ve şişkinlikler en aza indirilir. Ayrıca bu flebin içinde flebin transferi sonrası atrofiye uğrayacak kas bulunmaz, bu nedenle tahmin edilebilir sonuçlar verir.<sup>26,34</sup>



Şekil 4: TRAM ve DİEAP flepleri şematik çizimleri. Sol resim: RA kası ve birden fazla perforatör içeren serbest TRAM flebi, sağ resim: RA kası içermeyen ve daha az sayıda perforatör ile beslenen DİEAP flebi. <sup>30</sup>

Transvers alt karın flebinin kan dolaşımı bir çok tartışmaya yol açmıştır. Pediküllü TRAM ada flebi perfüzyonu hakkında ilk olarak Sheflan ve Diner bazı yorumlar yapmışlar, klinik gözlemlerine dayanarak flebi, orta kısmı perfüze olan ve bu perfüzyonu her iki periferik uca doğru azalan cilt elipsi olarak anlatmışlardır. Cilt flebini vertikal olarak dört eşit bölgeye (zone) bölmüşler ve dolaşımın en çok olduğu 1'den en az olduğu 4'e doğru numaralandırmışlardır. Buna göre pedikülün bulunduğu tarafta (ipsilateral taraf) RA kasının üzerine denk gelen alana 1. bölge (zone), orta hattın diğer tarafında (kontralateral) bulunan komşu alana 2. bölge (zone), ipsilateralde 1. bölgeye komşu olan alana 3. bölge ve kontralateral hemiabdomende en periferdeki alana 4. bölge ismi verilmiştir.<sup>35</sup> ( Şekil 5) Her ne kadar “zone”lar yani bölgeler, Sheflan ve Diner tarafından tarif edilmiş olsa da ilk olarak Hartrampf'ın

yayınladığı hasta serisi sayesinde tanınmış ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>25</sup>



Şekil 5: Sheflan, Dinner ve Hartrampf'a göre TRAM flebi transfüzyon bölgelerinin karın duvarına işaretlenmiş görünümü. (Hastanın sağ RA kası ipsilateral olarak kabul edilmiştir.)<sup>25</sup>

Taylor ve Palmer daha sonra anjiozom konseptini tanımlamış ve komşu iki bölgenin “choke anastomoz”lar üzerinden bağlantılı olduğunu tarif etmişlerdir.<sup>31,14,36</sup> Bu bilgiler ışığında, son zamanlarda TRAM flebinde 1. bölgenin her iki yanındaki komşu bölgeler 2. bölge olarak kabul görmeye başlamıştır.<sup>31,35</sup>

Blondeel, klinik serilerinden birinde, 4. bölgelerinde kan dolaşımı eksikliği görülen tüm fleplerin lateral sıra perforatörlerini temel aldığını kaydetmiştir. Buna dayanarak Blondeel, rekonstrüksiyon için 4. bölgenin gerekliliği halinde medial sıra perforatörlerinin kullanılmasını önermektedir. Öte yandan 4. bölge birçok cerrah tarafından rutin olarak flepten çıkarılmaktadır.<sup>15,26,29</sup>

Medial sıra perforatörlerin, lateral grup perforatörlere göre, sayıca daha fazla ve daha geniş oldukları görülmüştür. Medial perforatörlerin RA kasını deldikten sonra, skarpa fasyasına kadar nispeten dik bir uzanımda oldukları, skarpa fasyasını geçince sayıca çok, geniş ve hem lateral hem medial olmak üzere birçok yöne doğru dağılan dallar verdikleri izlenmiştir. Yanı sıra medial sıra perforatörlerinin hemen her zaman orta hattı geçen dallar verdiği<sup>30,31,35</sup> ve bu dalların alışılmış “choke anastomoz” damarlarına göre sıra dışı şekilde geniş olduğu kaydedilmiştir.<sup>31,35</sup> Diğer yandan lateral sıra perforatörler, medial sıra perforatörlere göre, sayıca daha az ve daha ince bulunurken, bu perforatörlerin RA kasını deldikten sonra, skarpa fasyasına kadar

laterale doğru bir uzanımda oldukları, skarpa fasyasını geçince sayıca daha az, daha ince ve laterale doğru dağılan dallar verdikleri izlenmiştir. Lateral sıra perforatörlerinin çok seyrek şekilde orta hattı geçen dallar verdikleri kaydedilmiştir.<sup>30,31</sup>



Şekil 6: DİEAP flebinde perforatörlere özgü perfüzyon alanları; perforazomlar. Solda medial sıra perforatörlerin, sağda ise lateral sıra perforatörlerin perforazomları görülmektedir.<sup>39</sup>

Schaeffer ve Saint-Cyr'in çalışmalarında da subdermal pleksusun önemi ortaya çıkmıştır. Derinde bir suprafasyal bir damar pleksusu görülmesine karşın, yüzeysel subdermal pleksusun, kan dolaşımının başlıca sağlandığı seviye olduğu gözlenmiştir. Kanın, bir perforazomdan diğerine veya kontralateral karın yarısına geçerken de önce bu subdermal pleksus seviyesine yüzeyle çıktığı, geçişini bu seviyede yaptıktan sonra rekürren damarlar üzerinden derine indiği görülmüştür. "Choke anastomoz"ların yerleşiminin muhtemel olarak bu yüzeysel seviyede olduğuna inanılmaktadır. Subdermal pleksusun derininde bulunan suprafasyal pleksus, daha çok skarpa fasyası altında bulunan yağ dokunun perfüzyonundan sorumlu bulunmuştur. Medial sıra perforatörleri kullanıldığında bile 4. bölgede skarpa fasyası altındaki yağ dokuda dolaşım görülemediği. Bu alanın yağ nekrozunun başlıca rastlandığı bölge olduğu başka araştırmacılar tarafından da teyid edilmiştir.<sup>31,35</sup>

Douglas ve ark. tarafından yapılan, DİAEP fleplerde 4. bölgenin perfüzyonu üzerine perforatör sayısı ve yerinin etkisi araştırıldığında, flebi besleyen 2 perforatör yerine tek perforatör seçildiğinde 4. bölgenin kan akımının daha iyi olduğu tespit edilmiştir.<sup>36</sup> Buna rağmen Hamdi, "iyi akım"ın "yeterli akım" ile aynı şey olmadığını, daha küçük ve sağlıklı bir flebin büyük ve yağ nekrozu içeren flebe göre daha çok tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadır.<sup>37</sup>

Medial ve lateral sıra perforatörleri hakkındaki bu bulgulara rağmen araştırmacılar pre-operatif Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) ile görüntüleme yapılması, operasyon sırasında en geniş perforatörün seçilmesi ve her hastaya göre farklı yaklaşılması konularında hemfikirdirler.<sup>38,39</sup>

### 2.2.2. DİEAP FLEBİ VENÖZ DOLAŞIMI

DİEAP flebin 2 ayrı venöz drenajı bulunmaktadır, biri pedikülün yer aldığı derin sistem, diğeri ise yüzeysel sistemdir. Yüzeysel inferior epigastrik venin (SİEV), derin inferior epigastrik vene (DİEV) göre daha geniş olması normal fizyolojik koşullarda alt karın bölgesi venöz drenajının yüzeysel venöz sistemden olduğuna dair bir göstergedir. Değişik çalışmalarda bunu destekleyen bulgulara ulaşılmıştır.<sup>23,50,65</sup> DİEAP ameliyatları öncesi çekilen BTA'nın da yaygınlaşması ile bu fizyolojik durum görüntülenebilmektedir.<sup>35</sup>

Peroperatif venöz yetersizliğe bağlı olarak konjesyona giren fleplerde kurtarıcı olarak yüzeysel venöz drenajın sağlanması gerekliliği ortaya konmuştur. 2001'de Wechselberger ve ark tarafından, venöz yetmezliğe giren DİEP flepte SİEV'in torakodorsal, lateral torasik ya da interkostal vene anastomozu ile venöz yetersizlik probleminin giderilebileceği tanımlanmıştır.<sup>40</sup> Rohde ve Keller ise, ek alıcı ven diseksiyonu gerektirmeden, ipsilateral SİEV'i derin inferior epigastrik arterin konkomitant venlerinden birine anastomoz ederek venöz konjesyona giren flebin kurtarılmasında yeni bir teknik oluşturmuştur.<sup>41</sup>

### 2.3. FLEP KAN AKIMININ DÜZENLENMESİ

Kutanöz kan akımının düzenlenmesi sistemik ve lokal olmak üzere 2 ayrı seviyede gerçekleşir. Sistemik kontrol, humoral ve daha baskın olan nöral regülasyon

ile sağlanır. Nöral düzenleme sempatik lifler aracılığıyla *a* adrenerjik reseptörler vazokonstrüksiyonu indüklerken, *b* adrenerjik reseptörler ile vazodilatasyonu ve arteriovenöz anastomoz seviyesindeki serotonerjik reseptörler vazokonstrüksiyonu indükler. Bu vazoaaktif maddeler birlikte çalışarak arteriol ve arteriovenöz anastomoz seviyesinde vasküler düz kasların çalışmasını düzenler.

Humöral regülasyon, epinefrin ve norepinefrin gibi sistemik vazoaaktif maddelerin kendilerine özgü reseptörleri üzerindeki etkisi ile oluşur. Diğer sistemik vazokonstruktörler serotonin, tromboksan A<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2a</sub>'yı içerirken vazodilatörler prostaglandin E<sub>1</sub>, prostaglandin I<sub>2</sub> (prostasiklin), histamin, bradikinin ve lökotrien C<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>'ü içerir.

Kan akımının lokal kontrolü iskelet kası gibi metabolik hızı yüksek olan doku yatağında daha önemlidir. Cilt kan akımında vazodilatasyona neden hiperkapni, hipoksi ve asidoz olan metabolik faktörlerin yanında fiziksel faktörler de vardır. Doku perfüzyon basıncındaki artış miyonjenik refleksi tetikleyebilir ve kapiller kan akımının devamlılığını sağlamak amacıyla vazokonstrüksiyonla sonuçlanabilir. Bölgesel hipotermi direk vasküler düz kas üzerine etki ederek vazokonstrüksiyona neden olurken bölgesel hipertermi tam tersi etkiye yol açar.

Rat dorsal fasyokutanöz flebinde, aneminin flep yaşayabilirliğini artırdığı ve düşük hematokrit düzeyinin flebin iskemiye olan toleransını artırarak primer iskemi süresini yükselttiği gösterilmiştir.<sup>42</sup>

Polisitemi ya da orak hücreli anemide olduğu gibi yüksek reolojik faktörler flep perfüzyonunu tehlikeye atarak özellikle flebin uç kısımlarında flep yaşayabilirliğini azaltmaktadır.

Endotel, vazoaaktif maddelerin direk salınımı ve kan dolaşımındaki trombositler ve eritrositler üzerine etkisi ile kan akımı düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Cerrahi sırasında flebin kaldırılması dokuya giden kan akımını düzenleyen hassas dengeyi bozarak kan akımında değişikliklere neden olmaktadır. Vazokonstrüktif mediatörlerin spontan deşarjı ile sonuçlanan sempatik innervasyon kaybı olmaktadır.

Sempatik innervasyon kaybı ile perfüzyon basıncındaki düşme ile flebin akut olarak iskemisi ile sonuçlanmaktadır. Flebin periferinde mikrosirkülasyon seviyesinde sonraki 24 saat içinde devam eden olaylar, flebin canlı kalacak kısmını belirlemektedir. Banbury ve ark. kremaster kas flebi periferik mikrosirkülasyonunda, trifazik dinamik bir yanıt tanımlamıştır.<sup>43</sup> Başlangıçta oluşan hiperadrenerjik fazı belirgin vazodilatasyon ile birlikte nonadrenerjik faz takip eder, sonrasında kapiller perfüzyon basıncı artışı ve vazoaaktif maddelere aşırı yanıtılık ile duyarlı faz ortaya çıkmaktadır.

Flebin kaldırılmasını takiben oluşan hemodinamik, anatomik ve metabolik değişiklikler flebin yaşayabilirliği üzerindeki sonucu etkilemektedir. Hemodinamik değişiklikler yoğun bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmalar, pediküllü flebin tabanındaki kan akımının flep kaldırıldıktan sonra korunduğunu fakat flebin uç kısmındaki kan akımının, genellikle ilk 6-12 saat içinde, normal akımın %20'sinin altına indiğini göstermiştir. İlk 1-2 hafta içinde akım aşamalı olarak normalin %75'ine, 3-4 hafta içinde de %100'üne geri dönmektedir.<sup>44</sup>

Muskulokutanöz flepler, altındaki aksiyel kas flebinden çıkan perforatörlerin beslediği kutanöz komponenti olan fleplerdir ve altındaki aksiyel kas flebinin kanlanmasının avantajını kullanır. Gottrup ve ark. flep kaldırıldıktan sonra muskulokutanöz fleplerde kan akımında erken ve devamlı artış olduğunu fakat random fleplerde kan akımında azalma olduğunu göstermiştir.<sup>45</sup>

Random flepler erken dönemde kanlanmada azalma gösterse de sonrasında kanlanması artış ile devam etmektedir. Doku oksijen gerimi, random paternli fleplere göre muskulokutanöz fleplerde, flep kaldırıldıktan 6 gün sonrasına kadar anlamlı olarak daha yüksektir ve her flebin proksimalinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Flebin proksimali ve distaki arasındaki doku oksijen gerimi farkı, tahmin edileceği gibi aksiyel fleplere oranla random paternli fleplerde daha fazladır. Random ve muskulokutanöz flepler kıyaslandığında; oksijen sunumu paterni arasındaki farklılıklar, enfekte yaraların rekonstrüksiyonunda muskulokutanöz fleplerin daha iyi sonuçlar gösterdiğini açıklayabilir.<sup>46</sup>

## 2.4. FLEP KAYBI

Cilt flepleri kas fleplerine göre daha az kanlansalar da, metabolik ihtiyaçları daha düşüktür ve kas fleplerine göre iskemiye toleransları daha fazladır. Flep yaşayabilirliğini artırmak amacıyla yapılan çalışmaların çoğu delay fenomenine odaklanmıştır çünkü flep distalinin yaşayabilirliğini artırabilecek, daha az tahmin edilebilen ve klinik olarak uygulanabilen uygulamalardan biridir. Reinisch tarafından yapılan ilk çalışmada distal flep yaşayabilirliğini belirlemede arteriovenöz şantların önemli bir role sahip olduğu ve flep kaldırıldıktan sonraki erken dönemde distal arteriovenöz şantların kapiller yatağa yeterli besleyici akımın gitmesini engellediği gösterilmiştir.<sup>47</sup> Diğer yandan, delay yapılmış fleplerde distale kan akımını sağlayan arteriovenöz şantların kapanmış olduğu düşünülürdü. Bu çalışmaların ardından Kerrigan, Sasaki ve Pang'ın yapmış olduğu birçok çalışma ile arteriovenöz şantların flep distalinin yaşayabilirliğini belirlemede az bir role sahip olduğu ortaya konmuştur.<sup>48-50</sup> Bununla birlikte, distal flep nekrozu; küçük arteriollerin vazokonstriksiyonuna ya da pedikülden yeterli uzaklıkta perfüzyon basıncının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan yetersiz son akımın bir sonucudur.

Khibani ve Kerrigan, deneysel olarak cilt flepleri ile kas flepleri arasında, iskemi ve reperfüzyona yanıtlarında farklılık olduğunu göstermiştir.<sup>51</sup> Fleplerin kas içeren kısmında, reperfüzyon sırasındaki erken hiperemik fazda flebin nekroz olacak bölgesi de dahil olmak üzere flebe belirgin kan akımı sağlanır. Fleplerin cilt kısmında ise akım oranlarında azalma vardır. Bu farklılıklar, flep yaşayabilirliğini artırmak amacıyla verilen terapötik ajanların önemini artırmaktadır. Flebe ait pedikülden kaynaklanan flep kayıplarının başında gelen arteriyel ya da venöz yetmezlikler üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yeterli arteriyel akım varlığında venöz dönüş akımında yeteri kadar azalma olduğunda flepte nekroz olduğu açıkça gösterilmiştir.<sup>86</sup>

Serbest doku nakillerinde, venöz oklüzyon arteriyel oklüzyondan daha sık görülmektedir ve hızlıca düzeltilmediği takdirde kesinlikle flep kaybı ile sonuçlanmaktadır. Çoğu pediküllü flepte arteriyel ve venöz yetmezlik birbirine bağlı olsa da



zayıflamış arteriyel akıma rağmen venöz dönüşteki herhangi bir yetersizlik belirgin doku nekrozu ile sonuçlanmaktadır.

Primer venöz ve arteriyel iskemi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda venöz iskeminin daha istenmeyen sonuçlar yarattığı gösterilmiştir.<sup>52</sup> Benzer olarak sekonder iskemi modellerinde, sekonder iskeminin primer iskemiye göre daha kötü sonuçlar yarattığı ve aynı orandaki venöz yetersizliğin arteriyel yetersizliğe göre daha fazla hasar yarattığı gösterilmiştir.<sup>53</sup>

Kerrigan ve ark. global flep iskemisinin muhtemel 3 sebebini tanımlamıştır: intrinsik kan akımına göre daha büyük dizayn edilmiş bir flep, arteriyel tromboz ve venöz tromboz.<sup>54</sup>

Aksiyel ve random paternli fleplerde tromboz, genellikle mikrodolaşım seviyesinde ortaya çıkan düşük akıma sekonder oluşur ve sebepleri uygunsuz flep dizaynı, iskemi reperfüzyon hasarı, hipotansiyon, sigara kullanımı, sepsis gibi mikrodolaşımı etkileyen sistemik faktörler ya da pedikül ya da flebin fiziksel kompresyonu olabilir.

Serbest fleplerde ise total flep kaybına neden olan arteriyel ya da venöz tromboz genellikle anastomoz hattından kaynaklanmaktadır. Bu genellikle zayıf tekniğin bir sonucudur, anastomoz hattında düz endotel zemini yerine tromboza eğilim yaratan adventisya ya da medianın lümende ekspoze olması kan akımı sırasında fibrin ve trombosit kümelenmesine neden olmaktadır. Bu sebeple, flep cerrahisi antiplatelet ve antitrombosit tedavi ile kombine edilmektedir.

## 2.5. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

Flep kaldırıldıktan sonra pedikülün donör sahadan ayrılması ile primer iskemi başlamaktadır. Flebin adaptasyonu ve vasküler anastomoz bu süre içinde yapılmaktadır, fakat flebin kaybı bu dönemde hiçbir zaman kendini belli etmese bile ileride flep kaybına neden olacak teknik ve fizyolojik faktörler bu süre içinde rol almaktadır.

Anastomoz tamamlandıktan sonra klemler açıldığında reperfüzyon dönemi başlamaktadır. Flep kaldırılması ve primer iskemi sırasında problem olmazsa anastomoz sonrasındaki kan akımı, primer iskemi sırasındaki geçici düzensizlikleri düzeltmektedir. Kan akımında ikinci bir aksama olursa, flep ikinci iskemi perioduna girmektedir, kan akımı başarılı şekilde düzeltilecek olursa flep ikinci bir reperfüzyon dönemine girecektir fakat başarısız olunursa bu reperfüzyon flep için ölümcül olabilmektedir. Flep başarısızlığı oranı, sekonder iskemi süresinin uzunluğu ve beklenmeyen iskemik periodların varlığı ile orantılı olarak artmaktadır. Flepler sekonder iskemiye, başlangıçta yaşanan iskemik periodlar kadar tolere edememektedir.

Kritik iskemi süresi dokunun, kan akımı yeniden sağlandığında yaşayabilir olduğu ve iskemiye tolere edebileceği maksimum süreyi belirtmektedir. Ortalama kritik iskemi süresi, fleplerden %50'sini kaybedilmesine neden olan iskemik süreyi göstermektedir. Kritik iskemi süresi doku tiplerine göre farklılık göstermektedir. Arteriyel ve random paternli fleplerde 13 saat civarında olduğu belirtilmiştir.<sup>55</sup> Bu flepler için güvenli sekonder iskemi süresinin 4.7 saat olduğu, ortalama sekonder kritik iskemi süresinin 7 saat civarında olduğu gösterilmiştir.<sup>56</sup>

İskelet kası, daha aktif metabolizmaya sahip olduğu için primer iskemiye karşı en savunmasız doku olarak bilinmektedir. İskelet kasının iskemiye duyarlılığı, özellikle kas doku içeren serbest fleplerin transferinde önemlidir. Myokutanöz fleplerde, ortalama primer kritik iskemi süresinin 9 saat, sekonder kritik iskemi süresinin 11 saat civarında olduğu belirlenmiştir.<sup>57</sup> Bu göstermektedir ki, myokutanöz flepler primer iskemiye cilt flepleri kadar tolere edememektedir.

Serbest doku transferinde, flep kas, kemik, deri, sinir gibi farklı tipte dokular içerebilmektedir; 1.5-3 saat arasında süren zorunlu iskemi süresi iyi tolere edilebilmektedir. İskemi süresi arttıkça flebin yaşayabilirlik oranı ve yaşayan flep alanı yüzdesi azalmaktadır. Kritik iskemi süresinin kısa tutulması, cerrahi prosedürün başarısını direkt olarak etkilemektedir.

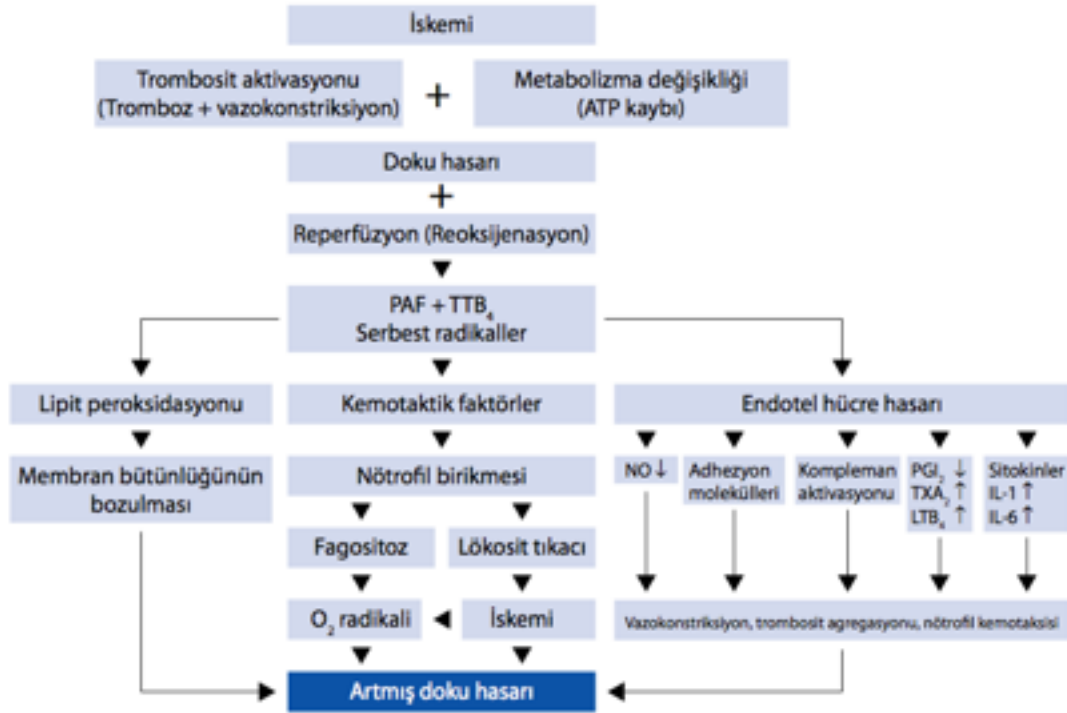
İskemi süresi doku hasarının boyutunu belirlemektedir.<sup>58</sup> İskemi sırasındaki yapısal ve metabolik değişiklikler kapiller çapta azalma, lökositlerin sekestrasyonu, endotel hücrelerinin metabolik disfonksiyonu, son-organ hücre membranı dis-

fonksiyonu ve inflamatuvar mediatörlerin üretimi için enzim sistemlerinin up-regülasyonudur.<sup>59</sup>

Dokuda oksijen seviyesinin azalması, laktat birikimine ve doku pH'sını düşmesine neden olmaktadır. Hücre membran transportu bozulmaktadır. Transportun bozulmasının en önemli sonuçlarından biri intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun artmasıdır. Hücre içinde artan kalsiyum 2. mesajcı gibi davranarak proinflamatuvar mediatörlerin birikime neden olan enzimleri aktive etmektedir.<sup>60</sup>

İskeminin ortadan kalkmasıyla flep kan akımının yeniden düzenlenmesi iskeminin neden olduğu hasara ek olarak hücre hasarı artıran olaylar kaskadını başlatmaktadır. (Şekil 7)

İskemi sırasında ortaya çıkan biyokimyasal ve moleküler değişiklikler, kan akımının başladığında serbest radikal yönetimli hasarı başlatmaktadır. Sonuçta; hücre içerisinde çok yüksek oranlarda süperoksit ile bundan oluşan sekonder reaktif moleküller üretilir ve masif doku yıkımı oluşacaktır.<sup>61,62</sup>

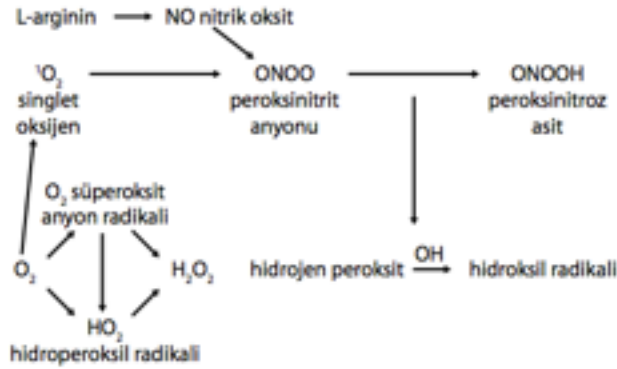


Şekil 7: İ/R hasarında yer alan olaylar dizisi. PAF:Trombosit aktive edici faktör.<sup>65</sup>

### 2.5.1. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Flep kaldırıldıktan sonraki özellikle de flebin distalindeki metabolik değişiklikler çok sayıdadır. İskemik doku oksijen, glukoz ve ATP miktarının hızla düşmesi ve karbondioksit ile laktik asit miktarının artması ile anaerobik metabolizmaya geçmektedir.<sup>61</sup> Anaerobik metabolizmaya geçiş ile birlikte toksik superoksit radikalleri oranı anlamlı olarak artmaktadır.<sup>63</sup>

Bu toksik superoksit radikalleri direkt sitotoksik etki gösterebildikleri gibi, daha da önemli olarak lokal akut enflamasyonu tetikleyerek lökositlerin birikmesi, yapışması ve bunu takiben endotel hasarına neden olmaktadır, bu olayların ardından mikrovasküler seviyede dolaşımın bozulmasına neden olan hücresel olaylar ortaya çıkmaktadır. Superoksit radikalının iskemi sonrasındaki esas üretim kaynağı endoteldir.<sup>64</sup> Fiziyolojik koşullarda superoksit anyonunun zararlı etkileri doku koruyucu olarak görevli superoksit dismutaz enzimi tarafından hidrojen peroksite çevrilir, hidrojen peroksit eşleşmemiş elektron içermediğinden toksik etki göstermez. Hidrojen peroksit ise katalaz ya da glutatyon peoksidaz enzimi ile ortamdan uzaklaştırılır.



Şekil 8: Serbest oksijen radikalleri <sup>65</sup>

### 2.5.2. NÖTROFİLLERİN ROLÜ

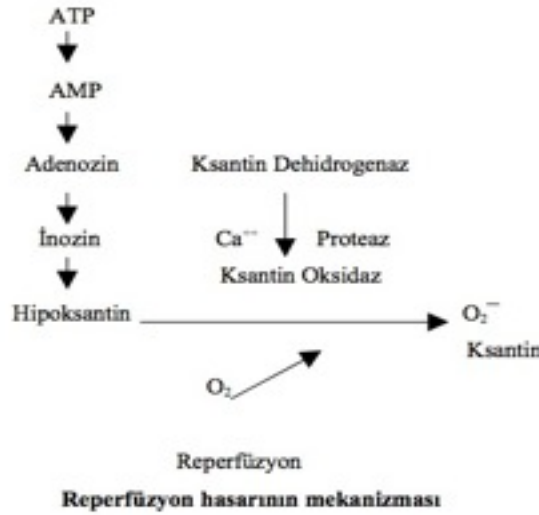
İskemi sonrası yeniden oksijenlenme sırasında ksantin dehidrogenaz enzimi hücre içi kalsiyum artışı ile ksantin oksidaza dönüşür. Ksantin oksidaz; oksijen ve iskemide oluşan hipoksantin ile reaksiyona girer ve ürün olarak süperoksit anyon

oluşur. Bu anyon diğer oksijen radikali türlerine dönüşerek doğrudan hücre hasarı yapar.

Superoksit radikal, endotel ile doğrudan etkileşir ve lipid peroksidasyonu, membran proteinlerinde ayrışma, hücre geçirgenliğinde artış, sitoplazmik şişme ve işlev bozukluğuna yol açar. İkinci mekanizma oksijen metabolitlerinin kemotaktik özelliğine bağlı olarak reperfüzyon sahasına nötrofil göçü sonrası gerçekleşir. Nötrofiller aktive olduklarında vasküler endotelyuma yapışarak interstisyel aralığa geçerler.

Nötrofillerin endotele yapışması adhezyon molekülleri olan selektinler ile sağlanır. Hücreler arası aralığa geçen nötrofiller sitoplazmik granüllerinde bulunan proteolitik enzimler salgırlarlar <sup>65</sup> ve muhtemelen kapiller seviyede fiziksel obstrüksiyon yaratırlar.

Damar içinde hızla nötrofil birikimi reperfüzyonun ilerleyen şekilde düşmesine ve iskemi-reperfüzyonla ilişkili "no-reflow fenomenine" yol açmaktadır. Nötrofiller doğrudan endotel hasarına sebep oldukları veya mikro damarlarda tıkanma yaparak iskemi oluşturdukları bildirilmiştir.<sup>66-68</sup>



Şekil 9: Reperfüzyon hasarının mekanizmaları <sup>65</sup>

Ünal ve ark. sıçan kas dokusunda yaptıkları iskemi modelinde intravital floresan mikroskopi incelemesinde pentoksifilin lökosit -endotel etkileşimini azalttığını ve pentoksifilin iskemi reperfüzyon hasarını azaltıcı terapötik etkisi olabileceğini göstermiştir.<sup>69</sup>

### 2.5.3. NİTRİK OKSİT

Endotel ayrıca iyi bilinen bir iskemi reperfüzyon hasarı koruyucu mediyatörü olan nitrik oksit (NO)'de üretir.<sup>70</sup> NO, L-arjininin guanidyum grubundan nitrik oksit sentetazlar (NOS) sistemi ile sentezlenir.<sup>71</sup> NO, damarsal tonusun, trombosit agregasyonunun, lökosit-endotel etkileşimlerinin fizyolojik kontrolünde etkilidir. Serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde, normal vasküler geçirgenliğin sağlanmasında, düz kas proliferasyonunun inhibisyonunda, immun yanıtta ve endotel hücrelerinin rejenerasyonunda etkilidir.<sup>72,73</sup>

İskemi reperfüzyon hasarı sırasında endotelin NO üretim fonksiyonu bozulur ve reperfüzyonun erken aşamasında NO üretimi yerine endotel hücreleri O<sub>2</sub> birikimini tercih ederler. Bu tercih NO üretimini ve yararlı etkilerini sınırlar. Chou ve ark. eksojen NO'in denerve iskelet kasında erken reperfüzyon sırasında mikrodolaşımı düzelttiğini ve reperfüzyona karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir.<sup>74</sup> Deri ve kas-deri fleplerinde dışarıdan verilen intraarteryel NO infüzyonu flep sağ-kalımını arttırmaktadır.<sup>75</sup> Salas ve ark. ları ise dışarıdan verilen NO'in diyabetik ve diyabetik olmayan farelerde karşılaştırdıklarında NO verilen diyabetik farelerde iskemi reperfüzyon sonrası NO'in endotel hücre adhezyonunu ve oksidatif stresi azalttığını bildirmişlerdir.<sup>76</sup>

Kuo ve ark. İ/R hasarının, rat epigastrik ada flebinde, eksojen nitrozglutasyonun NO aracılığı ile daha iyi flep perfüzyonu sağladığını ve flep sağkalımını artırdığını göstermiştir.<sup>77</sup>

#### 2.5.4. APOPİTOZİS

İskemi reperfüzyon hasarının diğeri bir önemli özelliği apopitozisi indüklemesidir. Apopitozis programlı hücre ölümü demektir ve inter-nükleosomal DNA fragmentasyonu ile karakterizedir.<sup>78</sup> Apopitozisin amacı işe yaramayan hücrelerin uzaklaştırılması, yaşlanmış ya da hasarlı hücrelerin dokudan uzaklaştırılmasıdır. Apopitozis süreci geri dönüşlü olabilmektedir. Nekroz ise, enflamasyon ile tetiklenen, programsız hücre ölümüdür.<sup>79,80</sup> Apopitozis ve nekroz, başlangıçta birbirinden farklı olaylar gibi düşünülmüş olsa da mekanizmalarında benzerlikler olduğu dikkati çekmiştir.

Reperfüzyonu takiben oluşan enflamasyon ve hücre içeriğinin ortama salınımı hücre ölümünün nekrotik sürecini başlatır.<sup>79</sup> Bununla birlikte, apopitozis iskemi reperfüzyon hasarından sonra oluşan hücre ölümüne anlamlı katkıda bulunur.<sup>79</sup> Reperfüzyon sırasında, serbest oksijen radikalleri DNA ve mitokondriye hasar vererek apopitozisi güçlü bir şekilde uyarmaktadır.<sup>79</sup> Sonuçta kaspazlar aktive olurlar ve apopitozisin morfolojik değişikliklerini ortaya çıkarırlar.<sup>79,80</sup> Sumer ve ark. yaptığı deneysel çalışmada, fasyokutanöz fleplerin kaspaz inhibitörü ile tedavisi sonrasında kritik primer iskemi süresinde anlamlı artış olduğunu göstererek apopitozdaki rolünü göstermişlerdir.<sup>81</sup>

İskemi ya da reperfüzyon süresi uzadıkça belirli dokularda apopitozisin varlığı daha belirgin hale gelmektedir.<sup>82</sup> İ/R hasarından sonra ortaya çıkan hücre ölümünde baskın olan mekanizmanın apopitozis ya da nekroz mu olduğu hala belirsizdir. Muhtemelen, tamamlanamayan apopitotik bir süreç başlamaktadır ve böylelikle ikincil olarak nekroz ile sonuçlanmaktadır.<sup>79</sup>

## 2.6. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDA KULLANILAN TEDAVİLER

Son yıllarda, kas ve cilt fleplerinde iskemi reperfüzyon hasarını azaltmak amacıyla birçok ajan kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Bu ajanlar arasında rekombinant insan BCL2 protein, etil piruvat, düşük seviyeli lazer tedavisi, hidrojen sülfid, PJ34, poloksamer 188, ketamin, rekombinant insan VEGF165 protein, aktive protein C, adenosine A3 29, bortezomib ,MRS2693, hipertonic salin, kariporid, üzüm çekirdeğinden elde edilen proantosiyanidin özü, Wiskonsin solüsyonu, frekans ultrason, eritropoetin, resveratrol, E vitamini, 12 amino asit peptid, epigallocatectin gallat denenmiştir.<sup>83</sup> Çalışmaların çoğu olumlu sonuçlar ortaya çıkarmasına rağmen geniş serili uzun dönemli takipleri olmaması açısından yetersizdir.

Heparinin iskemik flepleri kurtarmada kullanılması antitrombotik özelliklerine dayanmaktadır.<sup>84</sup> Ayrıca heparinin antienflamatuvar özelliği bulunmaktadır. Heparin P ve L selektinlere bağlanarak lökositlerin damar içinden interstisyel aralığa geçişini engellerler ve lökositlerden reaktif oksijen ürünlerinin salınımını azaltır.<sup>85</sup>

Heparinin flep sağkalımını artırdığı birçok hayvan modeli üzerinde gösterilmiştir. Postkapiller venüllerde lökosit-endotel etkileşimini engelleyerek ve trombosit agregasyonu ile mikrotrombüs formasyonunu azaltarak no-reflow fenomeninin etkilerini azaltırlar.<sup>110</sup> Serbest latissimus dorsi kas-deri flebi uygulanan 28 hastalık bir klinik çalışmada venöz anastomozların selektif heparinizasyonu venöz patensi ve flep sağkalımını belirgin olarak arttırdığı bildirilmiştir.<sup>86</sup> Fakat heparinin diğer antikoagülan ajan aspirin veya dekstran 40 ile birlikte uygulanması hematoma gibi ameliyat sonrası komplikasyonlara neden olabilir.<sup>87</sup>

Serbest radikal temizleyicilerinin flep sağkalımı üzerine etkileri birçok hayvan modelinde denenmiştir. Rekombinan sığır süperoksit dismutazı kadavradan böbrek transplant alıcılarında siklosporin tedavisi altında iken klinikte uygulanmış ve sadece siklosporin ile tedavi edilen gruba göre daha az akut rejeksiyona neden olduğu bildirilmiştir.<sup>88</sup> Süperoksit dismutazın flep sağkalımı üzerine etkisi henüz klinikte denenmemiştir fakat hayvan modellerinde kas-deri ve kas fleplerinde-sistemik verilmesinin flep sağkalımını arttırdığı bildirilmiştir.<sup>89</sup>



Antioksidan özellikleri olan vitamin A, C ve E tek başlarına verildiklerinde etkili serbest radikal temizleyicisi değildirler. Fakat vitamin A ve E birlikte hayvan modellerinde verildiğinde lipid peroksidasyonunu azaltırlar ve flep sağkalım alanını arttırlar. Vitamin E ile birlikte prostasiklinin hayvan deneylerinde kas fleplerine uygulanması lipid peroksidasyonunu azaltarak reperfüzyon hasarını azaltır.<sup>90</sup>

Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu azaltır.<sup>91</sup> Ksantin oksidaz aktivitesi dokulara ve türlere göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin sıçan derisinde domuz ve insan derisine göre 40 kat daha fazla ksantin oksidaz aktivitesi mevcuttur. Dahası iskemi sırasında insan derisinde ksantin oksidaz aktivitesi etkilenmez.<sup>93</sup> Fakat insan kasında normotermik iskemi sırasında ksantin oksidaz enzim aktivitesinde artış görülmektedir.<sup>94</sup> Allopurinolün domuz modelinde deri fleplerinde sağkalımı arttırmadığı bildirilmiştir. İnsan ile aynı ksantin oksidaz aktivitesine domuz derisinin sahip olması nedeni ile bu çalışma klinik olarak önemlidir.<sup>95</sup> Buna rağmen başparmak transplantasyonu yapılan 60 hastada 300 mg/gün Allopurinol uygulanması daha az enflamasyon ve daha hızlı iyileşme ile sonuçlanmıştır.<sup>96</sup>

İskemik önkoşullamanın flep yaşayabilirliğini artırdığı birçok hayvan modelinde gösterilmiştir.<sup>97</sup> 1998 yılında Restifo ve Thomson pediküllü Transvers rektus abdominis muskulokutan flebi uygulanan 6 hastada iskemik önkoşullamanın flep sağkalımını arttırdığını bildirmişlerdir.<sup>98</sup> 1999 yılında Cheng ve ark. el yaralanması olan 12 hastaya uyguladıkları pediküllü inguinal fleplere uyguladıkları iskemik önkoşullama ile flep ayrılma zamanının ortalama 8,4 güne indiğini ve başarı oranının % 90 olduğunu bildirmişlerdir.<sup>99</sup> Fakat tüm bu hayvan çalışmalarına ve az hasta sayılı çalışmalara rağmen iskemik önkoşullamanın klinik etkinliğini değerlendiren büyük klinik çalışmalar yoktur.

Teofilin, ksantin türevi bir ilaçtır. Etkisini fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek gösterir. Terapötik etkinliğini kan akımı ve dokuların oksijenlenmesini artırarak yapar.<sup>100</sup> Eritrositlerin fleksibilitesini, deformabilitesini ve akışkanlığını artırır. Pentoksifilin klinikte esas olarak vasküler yetmezliği olan hastalarda mikrovasküler dolaşımı iyileştirmek amacıyla kullanılır.<sup>100</sup> Bunun eritrosit içinde fosfodiesterazin

inhibisyonuna bağlı cAMP düzeyinin artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.<sup>100</sup> Trombositleri etkileyerek agregasyon yeteneklerini azaltır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda pentoksifilin doku oksijenizasyonunu ve kapiller dolaşımı iyileştirici özelliklerinin yanısıra ksantin oksidazı inhibe ederek süperoksit (SO) ve hidroksil (OH) radikalleri oluşumunu engellediği düşünülmektedir.<sup>101,102</sup> Serbest oksijen radikallerini nötralize eder. Fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi inhibe ederek prostosiklin salınımını arttırır.<sup>101</sup> Nötrofillerin infiltrasyon ve aktivasyonunu azaltır. Son zamanlarda pentoksifilin reperfüzyon hasarı üzerine olan etkisi son zamanlarda dikkat çekmiştir. Sitozoldeki kalsiyum miktarını azaltarak serbest oksijenradikallerinin hücrede yağtığı hasarı önlediği düşünülmektedir. Hücre içi Ca miktarının artması ksantin oksidazı aktive eder. Pentoksifilin tarafından inhibe edilen fosfolipaz A<sub>2</sub> hücre içindeki depolardan Ca salınımını arttırır.<sup>102</sup>

Hipotermi durumunda, mikro dolaşımda vazokonstriksiyon ve doku perfüzyonunda azalma meydana gelir. Bununla birlikte hipoterminin iskemi-reperfüzyon hasarında koruyucu etkisi de bulunmaktadır. İskemik dokunun soğutulması ile metabolizma hızı belirgin olarak düşer ve daha uzun süre iskemide reperfüzyon sağlanabilir. Hipoterminin koruyucu etkisi iskemiden ziyade reperfüzyon esnasında daha fazladır. Bu etki, nötrofil birikiminin ve nötrofil aracılı doku hasarının azalmasıyla ilişkilidir. Bu durum reperfüze edilen iskemik fleplere klinikte sıklıkla yapılan sıcak uygulamasının hatalı olduğunu göstermektedir.<sup>103,104</sup>

Steroidler flep cerrahisinde hem deneysel hem de klinik olarak kullanılmaktadır. Membran stabilizatörü ve zgn olmayan anti-inflamatuar ajan olarak etkili olur. Klinik kullanımında genel eğilim, flep demini azalttığı yönündedir. Sistemik steroid uygulamasının enfeksiyon gibi içerdiği pek çok risk, olası faydalarından ağır basmaktadır.<sup>105-107</sup>

Dekstran ilk olarak hacim genişletici olarak geliştirilse de, trombositin yapışma ile toplanmasını ve kan viskozitesini azalttığı gösterilmiştir. Anafilaksiyi de içerebilen allerjik reaksiyonlar ve aşırı hacim artışı özellikle yaşlı hastalarda akciğer ödemine yol açmaktadır. Bu nedenle uygulama öncesi test dozu uygulanmalıdır ve yaşlı hastalar için göreceli olarak kontrendikedir. Dekstranın flep ve mikro cerrahide

kullanılması desteklense de etkinliğini ispatlayan randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır.<sup>108</sup>

Aspirin, trombosit kümelenmesini ve tromboz oluşumunu bloke eden etkisi nedeniyle flep cerrahisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Prostatiklin inhibisyonu yapmadan tromboksan inhibisyonu sağlayan ideal dozu 50-100 mg dır. Tek doz bebe aspirini (81 mg) ile tedavi dozuna ulaşılabilir.<sup>107,109,110</sup>

Ramon<sup>112</sup> ratlarda abdominal fleplerin yaşayabilirliğinin hiperbarik hava (%21 O<sub>2</sub>) ve hiperbarik %100 O<sub>2</sub> ile arttığını bildirmişlerdir. Nemiroff ve arkadaşları hiperbarik oksijenin (HBO) akut deri fleplerinde yararlı etkilerini göstermişler ve bu faydanın sağlanabilmesi için HBO'nin cerrahinin hemen ardından uygulanması gerektiğine dikkat çekmişlerdir. Bu bulgular Quirinia ve Viidik<sup>113</sup> ile Esclamado ve arkadaşlarının<sup>114</sup> HBO tedavisinin deri fleplerinin viabilitesini arttırdığına yönelik çalışmalarını desteklemektedir. Kaelin ve ark. uzun süreli preoperatif ve postoperatif HBO tedavisinin rat deri flep modelinde sağkalımı arttırdığını bulmuşlardır. HBO tedavisinin yararlı etkisi superoksit dismutaz aktivitesinin artmasına bağlıdır. Angel<sup>115</sup> HBO'nin faydalı etkilerine soğuk uygulamayı kombine etmiş ve uzamış soğuk iskemi sonrasında serbest fleplerde (%70'den %20'ye kadar) başarının arttığına işaret etmiştir. Otörler, serbest fleplerde HBO'nin etkinlik penceresinin 18 saat normotermik ve 72 saat hipotermik iskemi olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç; hipotermimin, iskemi etkisiyle artan xantin oksidaz aktivitesinden korumadığını ancak HBO'nin bunu sağladığını göstermektedir.

Khibani ve ark tarafından yapılan deneysel çalışmada, konfokal mikroskop kullanılarak sıçan grasilis kasında, hiperbarik oksijenin, iskemi reperfüzyon ile indüklenen nötrofil adezyonunu CD18 yüzey polarizasyonunu bloke ederek azalttığını göstermiştir.<sup>116</sup> Thom<sup>117</sup>, hiperbarik oksijenin etkilerinin kanıta dayalı değerlendirilmesi için daha geniş, randomize klinik çalışmanın gerektiğini vurgulamıştır.

Ağır ve ark. yoğun HBO tedavisinin, sıçan aksiyal karın flebinde flep yaşayabilirliğini artırdığını ve iskemi reperfüzyon hasarının etkilerini azalttığını göstermişlerdir.<sup>118</sup>

## 2.7 FONDAPARİNUX

Fondaparinux, sentetik düşük ağırlıklı bir moleküldür. Aktif faktör Xa'nın sentetik selektif bir inhibitörüdür. Antitrombotik aktivitesi antitrombin III (AT III) aracılı Faktör Xa'nın selektif inhibisyonu ile sağlanır. AT III'e selektif olarak bağlanan fondaparinux, Faktör Xa'nın AT III ile nötralizasyonunu artırır (yaklaşık 300 kat). Faktör Xa'nın selektif nötralizasyonu, koagülasyon kaskadını bloke eder ve hem trombin oluşumunu hem de trombüs gelişimini önler. Fondaparinux trombinini (aktif Faktör II) inaktive etmez ve trombositler üzerine etkisi yoktur, koagülasyon takibi amacıyla monitörizasyon gerektirmez.<sup>119,120</sup>

Akut iskemik sendromlarda strateji değerlendirme organizasyonunda, akut koroner sendromda kısa dönemde, fondaparinux ve enoxaparinin benzer etkinliği olduğu, enoxaparin ile kıyaslandığında fondaparinuxun kanama oranlarını azalttığı, kanama oranındaki azlığın ise uzun dönemde daha az mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>121</sup>

ST elevasyonlu myokard infarktüsü (STEMI) olan ve primer perkütanöz girişime alınmayan hastalarda, fondaparinuxun kanama ve inme sıklığını artırmadan mortalite ve yeniden infark geçirme oranını azalttığı gösterilmiştir.<sup>122</sup>

Fondaparinux antitrombine selektif olarak bağlanır ve Faktör Xa'nın hızlı ve tahmin edilebilir inhibisyonunu sağlar.<sup>123</sup> Ortopedik cerrahi geçirmiş hastalarda venöz tromboemboliyi önlemede enoxaparine göre daha etkili olduğu<sup>124</sup> ve derin ven trombozu ile pulmoner emboli olan hastalarda enoxaparin ya da anfraksiyone heparin ile aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>125,126</sup> Akut koroner sendromlu hastalarda<sup>127,128</sup> ve primer perkütanöz girişime alınan hastalarda<sup>129</sup> yapılan pilot çalışmalarında fondaparinuxun enoxaparin kadar etkili olabileceği ya da anfraksiyone heparinden daha güvenli olabileceği savunulmaktadır.

Anstabil Angina ve miyokart infarktüsü hastalarında yapılan bir çalışmada fondaparinux'un tekrarlayan kalp krizi önlemede enoxaparine üstün olduğu bunun yanında majör kanamaların enoxaparine oranla daha az olduğu ve daha güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiştir.<sup>130</sup>

Fondaparinux, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinde olduğu gibi, heparine bağlı trombositopeniye neden olmamaktadır. Günde tek doz uygulama (2.5mg, sc), yarı ömrünün 17-21 saat olması, tahmin edilir antikoagülan yanıtının olması laboratuvar takibi gerektirmemesi avantajları arasındadır. Klinik gerekliliği halinde, anti-faktör Xa aktivitesi ölçülebilir.<sup>140</sup> Fondaparinux'un antidotu olmaması bu ilacın dezavantajıdır.<sup>140</sup> Varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi altında rekürren venöz tromboemboli geçiren hastalarda, günlük fondaparinux uygulamalarının etkili bir antikoagülan tedavi olabileceği savunulmaktadır.<sup>131</sup>

Demirtaş ve ark. fondaparinuxun ratlarda kırık iyileşmesi üzerine etkisini araştırmış, kırık iyileşmesi üzerine etkisi olmadığını ve kırık onarımı sonrasında postoperatif tromboembolizm profilaksisi amacıyla kullanılabileceğini savunmuşlardır.<sup>132</sup>

Senden ve ark., insan umbilical ven endotel hücrelerine Faktör Xa maruziyeti sonrasında IL-6, IL-8, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) üretimi ile E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunun uyarıldığını ve polimorfonükleer lökosit adezyonunun eşlik ettiğini göstermiştir.<sup>133</sup>

Montaigne ve ark. fondaparinuxun kalpte oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarı modelinde enflamatuvar yanıt ve oksidatif stresi azalttığını göstermiş ve fondaparinuxun miyokardiyal disfonksiyonda koruyucu etkinliği olabileceği düşünülmüştür.<sup>134</sup>

Macchi ve ark. yaptığı deneysel çalışmada, rat miyokard dokusunda fondaparinuxun invivo değerlendirmede iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını ve bu etkiyi STAT3 fosforilasyonu aracılığıyla gerçekleştirdiğini göstermiştir.<sup>135</sup>

Frank ve ark. fondaparinuxun iskemi reperfüzyon hasarını önleyici ve enflamasyonu azaltıcı etkisinin antikoagülan etki gösteren kısmıyla ilişkisiz olduğunu ve böbrek iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir.<sup>136</sup>

İçinde plastik cerrahi hastalarının da yer aldığı, postoperatif venöz tromboemboli profilaksisinde, fondaparinux dozu günlük 2.5mg tek doz olarak önerilmektedir.<sup>137</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. CERRAHİ: KARINDA DERİN İNFERİÖR EPİGASTRİK ARTER PERFORATÖR FLEBİ KALDIRILMASI VE İSKEMİ UYGULANMASI İLE FONDAPARİNÜX UYGULANMASI:

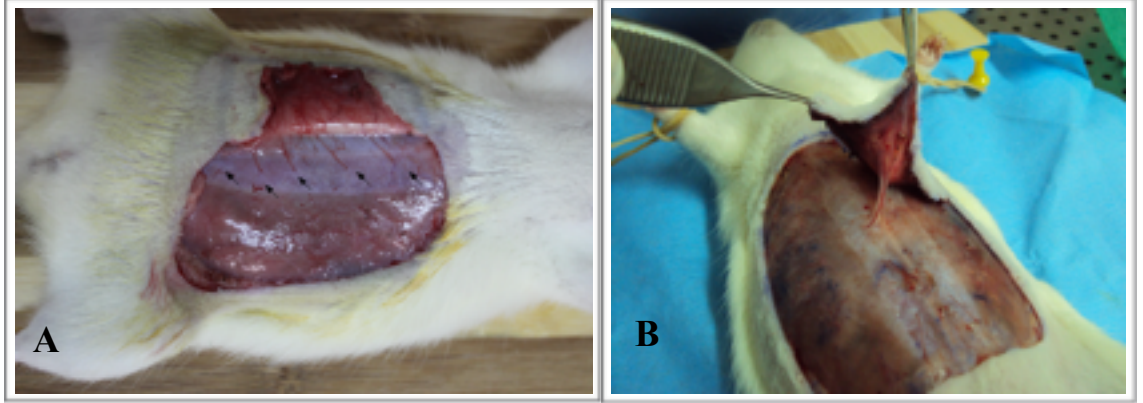
Tüm hayvan deneyleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KOÜ HADYЕК) tarafından onaylanarak yapıldı. Ağırlıkları 180-310g arasında değişen 28 adet Wistar Albino dişi sıçan kullanıldı. Ketamin (0,9g/kg) (Ketalar®, Pfizer) ve Ksilazin (10mg/kg) (Xylazin® Bio, Bioveta) kombinasyonunun intraperitoneal enjeksiyonu sonrasında elde edilen anestezi altında karın bölgesi elektrikli traş aleti ile tüylerden arındırıldı. Korneaların kurummasını önlemek için göz pomadı (Kemicetine®, Deva) kullanıldı. Sıçan çalışma tepsisine yapışkan bantlarla sabitlendi, karın bölgesi povidon iyot %10'luk solüsyonu ile silindi ve kurutuldu.

Sıçan büyüklükleri farklı olduğundan flep tasarlanırken anatomik nirengi noktaları temel alındı. Buna göre flebin sınırları; superiorda ksifoid çıkıntı, inferiorda her iki spina iliaka anterior superior, lateralde posterior aksiller çizgi olacak şekilde gazlı kalemle sıçanın cildine işaretlendi. (Şekil 11) Ortalama flep boyutları 5,6x4,8cm idi. Temiz fakat steril olmayan ortamda, 2,5 büyütme gözlük ve mikroskop ile çalışıldı.



Şekil 10: Sıçan karın bölgesinde flebin çizimi

Cilt insizyonları yapıldıktan sonra flep, lateralden mediale devam eden bir tarzda pannikulus karnosusun hemen derininden, RA kas fasyası üzerinden kaldırıldı. (Şekil 12) Kanama odakları koterle yakıldı. Her iki taraflı RA kasını delerek çıkan perforatörler görülerek korundu.



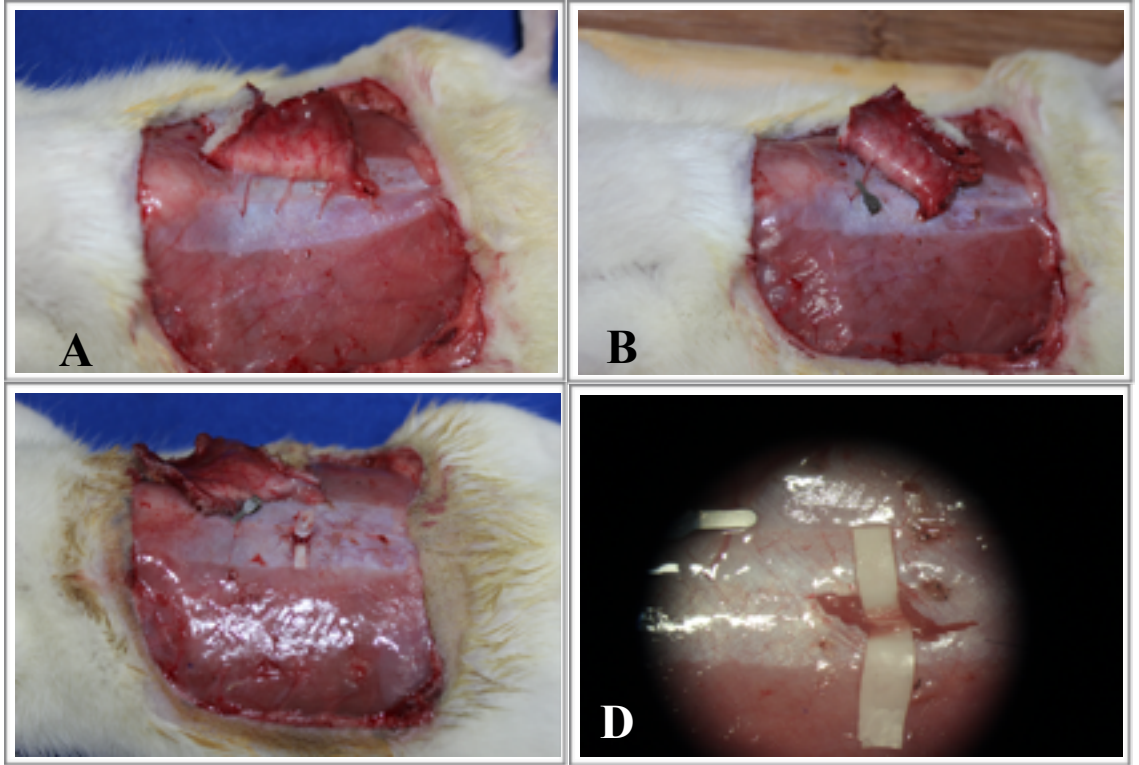
Şekil 11: A:Flebin lateralden pannikulus karnosusun altından kaldırılması, oklar rektus kası içinden çıkan perforatörleri göstermekte. B:Sağ RA kası içinden çıkan ve seçilen perforatör üzerinde flebin kaldırılması.

Tüm gruplarda sağ RA kasının birinci veya ikinci perforatör damarı, flebin besleyici damarı olarak seçildi.(Şekil 11B) Seçilen perforatör dışındaki tüm epigastrik arter perforatörleri koterle koagüle edildi. Daha sonra seçilen damarın DSEA'den çıktığı nokta korunarak DİEA bağlandı. Bu işlem için perforatörün çıkış noktasının inferiorunda, RA kas fasyası, kasın lateral sınırından başlanarak mediale doğru kesildi. Diseksiyon ile RA kasının içinde derin inferior epigastrik arterin posteriorundan dönülerek arter bağlandı. (Şekil 12). Bu aşamadan sonra hayvanlar 3 gruba ayrıldı. A grubu (n=9) kontrol grubunu oluşturdu. Seçilen perforatör üzerinde kaldırılan flep tekrar yerine 5.0 monofilaman emilmeyen suture ile suture edildi.

Bu aşamadan sonra hayvanlar 2 gruba ayrıldı. B grubu (n=10) , iskemi grubunu oluşturdu. Bu gruptaki hayvanların, perforatör flebinin pedikülünde BV1 mikrovasküler klemp (Trimed) ile iskemi oluşturuldu. Mikroskop altında iskemi

oluşturulan damarda kan akımı olmadığı gözlemlendi, 4 saatlik iskemi sonrasında vasküler klemp açıldı, flep reperfüzyonu sağlandı, mikroskop altında kan akımının tekrar başladığı görüldü ve flep yerine sütüre edildi.

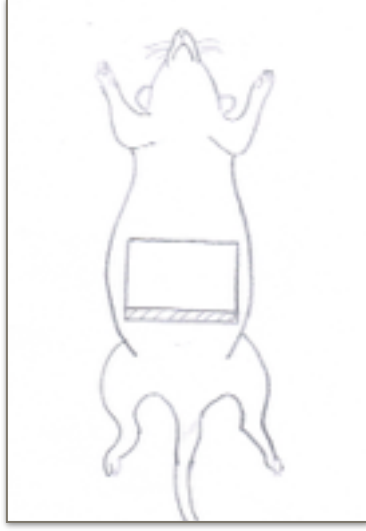
C grubundaki (n=9) hayvanların flebinde B grubunda olduğu gibi vasküler klemp ile 4 saatlik iskemi uygulandı. Flebe reperfüzyon sağlanmadan 30 dakika önce insülin enjektörü (25G) yardımı ile sırt bölgesinden 0.02mg/kg dozda, sc yolla fondaparinux (Arixtra, GlaxoSmithKline) uygulandı.<sup>132,143</sup> Reperfüzyon sağlandıktan sonra flep eski yerine adapte edildi. Enjeksiyonların tümünde standart insülin enjektörü (25G) kullanıldı ve mikroskop altında görülebilen damarların travmatize edilmesinden kaçınıldı.



Şekil 12: A:Sağ RA kası içinden çıkan perforatörler görülmekte B:Dominant pedikülde vasküler klemp ile iskemi oluşturulması C:DİEA'in rektus içinde bağlanması D:Mikroskop altında DİEA'in görülmesi



Her gruptaki hayvanlardan 24. saatte, flebin inferior sınırı boyunca uzunlukta ve 5mm genişlikte olacak şekilde biyopsiler alındı. (Şekil 13) Kanama kontrolü sonrasında defekt primer onarıldı.



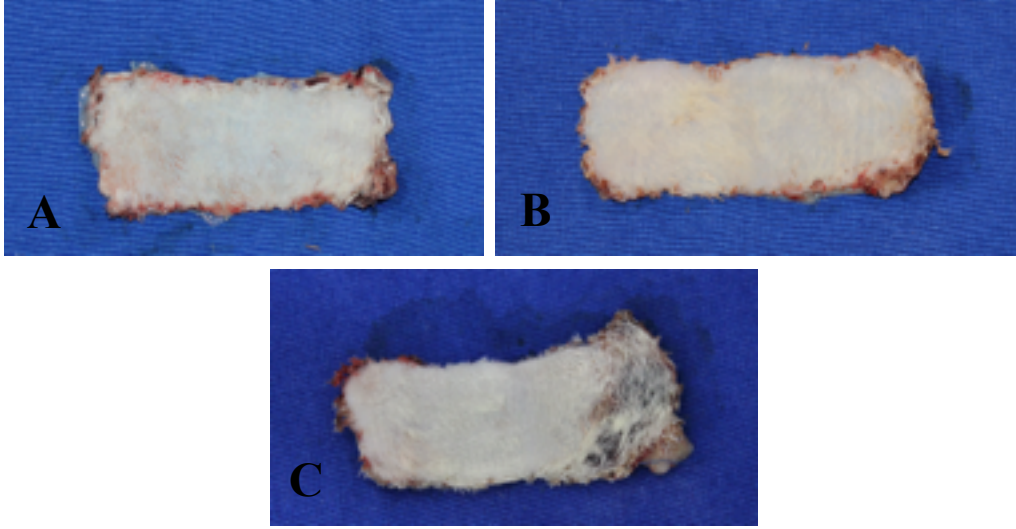
Şekil 13: Cerrahinin 24. saatte flebin inferior sınırından alınan biyopsinin şematik çizimi, taralı alan biyopsiyi göstermektedir.

Flebin kaldırıldığı günün 24. saatinde A, B ve C grubundaki hayvanlara anestezi uygulandıktan sonra, kuyruğun distalinden 2mm'lik eksizyon yapıldı. Kuyruktan alınan 1cc'lik kan örneği EDTA içermeyen ependorflarda toplandı. Oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek koagülasyon sağlandı, 10 dakika 4000 devirde yapılan santrifüj sonrasında supernatant ayrıldı, serum ayrı ependorflara aktarıldı ve biyokimyasal parametrelerden miyeloperoksidaz aktivitesi (MPO) ve Malondialdehit (MDA) çalışılmak üzere -40 °C dolabında toplandı.

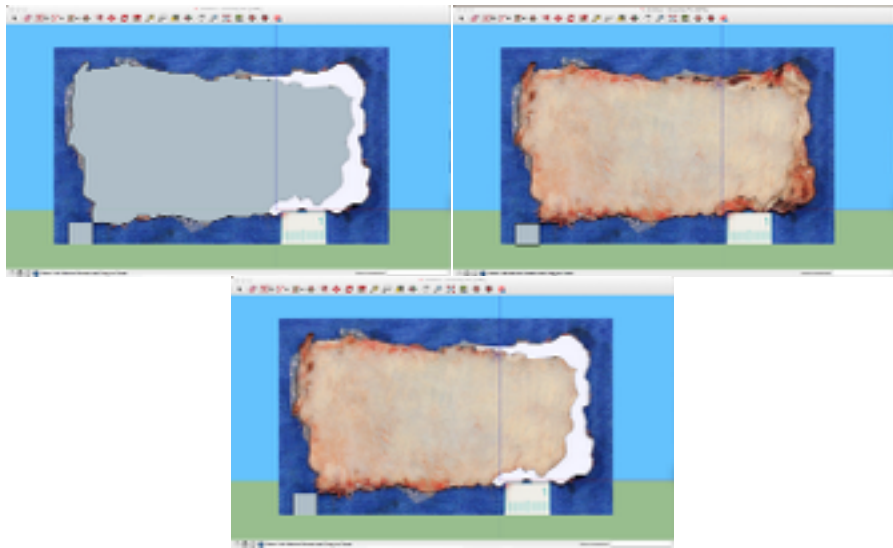
C ilaç grubundaki hayvanlara 7 gün boyunca aynı saatte 0.02mg/kg dozda fondaparinux subkutan yoldan enjekte edildi.

7. günün sonunda, bütün hayvanlardan eter ötenazisi altında karındaki flepleri alınarak standart yükseklik ve ışık altında fotoğraflama yapıldı.

Her gurptan rastgele seçilen birer tane hayvana kardiyak perfüzyon uygulanarak baryumlu solüsyon ile mikroanjiyografi yapıldı.



Şekil 14: Eksize edilen fleplerin fotoğraflaması. A: Kontrol grubu, B: ilaç grubu, C: İskemi grubunden birer örnek



Şekil 15: Sketch Up programında, flep alan ölçümlerinin çizilmesi

Sıçanlara dehidratasyonu önlemek amacıyla her cerrahi girişim sırasında sırt bölgesine ciltaltı 2 ml kadar 0,09'luk NaCl verildi. Sıçanlar tek hayvanlık kafeslerde, uygun ortamda tutuldu ve standart yem verildi. Deneyin herhangi safhasında yem ya da sıvı kısıtlaması uygulanmadı. Sıçanlar günlük olarak özyamyamlık ve genel durum açısından incelendi

## 3.2 DEĞERLENDİRMELER

### 3.2.1 FLEP CANLI ALANININ BELİRLENMESİ:

Postoperatif 7. günün sonunda gruptaki hayvanlar yüksek dozda anestezi altında ötenazi ile öldürüldü. Flepleri eksize edildi ve mavi renkli bir örtünün üzerine yayılarak, sabit aydınlatma koşulları ve sabit uzaklıktan (25 cm), digital fotoğraf makinesi (Canon EOS600D) yardımı ile fotoğraflandı. (Şekil 14) Dijital imajlar bilgisayar ortamına yüklendi ve Sketch-up (Version 8, Google) programına aktarıldı. Kör bir araştırmacı tarafından, her bir imajda sırası ile flep sınırları ve canlı alan sınırları çizildi. (Şekil 15)

Her bir çizim sonrasında çizilen yüzeyin bilgisayar programında verilen birim kare alanı kaydedilerek canlı alan yüzeyi, toplam flep yüzeyine yüzde olarak oranlandı. Her flep fotoğrafında peşpeşe olmamak sureti ile iki ayrı zamanda değerlendirme yapıldı. İstatiksel değerlendirmelerde bir flebin canlı alan yüzdesi için bu iki ölçümün ortalaması kullanıldı.

### 3.2.2 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

A,B ve C grubundan 24. saatte kuyruktan alınan kanlar oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi koagüle olması sağlandı, 10 dakika 4000 devirde santrifüj yapıldı, supernatant ayrılarak serumlar ayrı efeondorflara toplandı.

Numuneler, rat için uygun Eastbiopharm marka (Hangzou Co LTD, Çin) MDA ve MPO kitleri ile ELİSA yöntemiyle, Alisei Quality System SEAC (Roma, İtalya) cihazı ile çalışıldı.

### 3.2.3 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

A, B ve C gruplarındaki hayvanlardan 24. saatte alınan biyopsiler ile 7. Günün sonunda baryum sülfat infüzyonu yapılan sıçanlar dışındaki diğer sıçanların eksize edilen flepleri fotoğraflamayı takiben kontralateraldeki nekroz sınırına (zone IV) işaret sütürü konularak %10'luk formaldehide kondu. En az 24 saat %10'luk formaldehitte kalması sağlandı.

Fleplerin santralinden horizontal planda bütün flebi içerecek şekilde alınan biyopsiler ve 24. saat biyopsilerinde parçalar derialtı dokuyu inceleyebilecek şekilde rutin takibe alınıp, parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan 5 µm kesitler alındı. Kesitler H&E ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobunda (Olympus BX51) kör bir çalışmacı tarafından incelendi. Her biyopsi flebin horizontal boyunun tümünü içerek şekilde incelemeye alındı. İnceleme alanına giren doku kesitinde nekroz, ödem, trombüs ve ekstrasvasküler alanda polimorfonüveli lökosit infiltrasyonu artımı değerlendirildi. Her bir parametreye 0-5 arası puanlama verildi.

7.günde alınan örneklerde diğer parametrelere ek olarak bağ dokusu artımı bakıldı. Kesitler Masson Trikrom ile boyandı. Aynı biyopsiye ait farklı iki kesitte işlem tekrarlandı ve iki değerlerin ortalaması alındı.

### 3.2.4 MİKROANJİOGRAFİK DEĞERLENDİRME

7. günün sonunda A,B ve C gruplarından birer adet sıçan rastlantısal olarak seçilerek anestezi uygulandı. Sıçanın göğüs kafesinin sol tarafı açılarak sol ventrikül kanülizasyonu sağlandı ve ısıtılmış, heparinli (Nevparin® 5000 IU/ml, Mustafa Nevzat, ile hazırlanmış 25 IU/ml konsantrasyonunda) %0,9luk NaCl solüsyonu ile perfüzyona başlandı. Vakit kaybetmeden sağ atriuma yapılan insizyonun ardından, deney hayvanının tüm damar yatağı, 500 ml kadar perfüzyon solüsyonuyla yıkandı. İşlem sırasında hayvanlarda ventrikül atımının yaklaşık 1 dakika sonra durduğu gözlemlendi. Yıkama işlemini takiben aynı kanül yoluyla 60 ml kadar ısıtılmış %25'lik baryum sülfatlı, NaCl solüsyonu, 60 ml'lik enjektör yardımı ile yavaş bir şekilde verildi. Bundan sonra ölü sıçan 24 saat boyunca 4°C'de tutuldu ve akabinde flep eksize edilerek fotoğraflandıktan sonra mamografi çekildi.

### 3.2.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde ve iki grup değerlendirmelerinde Mann Whitney U ve Independent sample T test kullanıldı. Üçlü gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 GENEL ÖZELLİKLERİN BULGULARI:

Ratların gruplar içinde, özellikler (ağırlık, flep alanları, perforatör sayısı) bakımından benzerlik taşıyıp taşımadığını göstermek amacıyla yapılan değerlendirmede, gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı, grupların homojen dağılım gösterdiği belirlendi (Tablo 2).

	Kontrol (A)	İskemi (B)	İskemi + İlaç (C)	<i>p</i>
Ağırlık	234 ± 27	233 ± 28	231 ± 44	0.98
Flep Alanı (cm <sup>2</sup> )	23.7 ± 4.0	26.9 ± 3.1	24.6 ± 3.3	0.13
Perforatör Sayısı	4 ± 0.5	4 ± 0.6	4 ± 0.7	0.95

Tablo 2: Gruplar arası özelliklerin karşılaştırılması

### 4.2 FLEP CANLI ALANI ÖLÇÜMLERİ:

A (kontrol) grubunda (n=9), sıçan karın perforatör fleplerinde canlılık oranları %85,51 ve %99,08 arasında değişiyordu, ortalama değer %92,5 ± 4,9 olarak hesaplandı. Canlı flep alan ortalaması kontrol grubunda 22.6 ± 3,3 cm<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

B (iskemi) grubunda (n=9), sıçan karın perforatör fleplerinde canlılık oranları %3,63 ve %84,95 arasında değişiyordu, ortalama değer %50,1 ± 30,4 olarak hesaplandı. Canlı flep alan ortalaması iskemi grubunda 11.8 ± 2,3 cm<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

C (iskemi + ilaç) grubunda (n=10), sıçan karın perforatör fleplerinde canlılık oranları %68,49 ve %97,17 arasında değişiyordu, ortalama değer %91,1 ± 9,9 olarak hesaplandı. Canlı flep alan ortalaması kontrol grubunda 21,2 ± 2,9 cm<sup>2</sup> olarak hesaplandı.

	Kontrol (A)	İskemi (B)	İskemi + İlaç (C)	<i>p</i>
Flep Yaşayan Alanı (cm <sup>2</sup> )	22.6 ± 3.3	11.8 ± 2.3	19.3 ± 2.9	<i>p</i> <0.001
Flep Yaşayabilirliği Oranı (%)	92.5 ± 4.9	50.1 ± 30.4	91.1 ± 9.9	<i>p</i> <0.001

Tablo 3: 7.günde flep yaşayabilirliği açısından yapılan değerlendirme, flep yaşayan alanı ve flep yaşayabilirliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. (*p*<0,001)

Kontrol (A) ve ilaç (C) grubunun ortalama canlılık oranlarının %92,5 ve %91,1 sırasıyla iskemi grubundan (%50,1) daha fazla olduğu izlenmiştir. Kontrol grubu ile iskemi grubu arasında ve ilaç grubu ile iskemi grubu arasında canlı alan yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (*p*<0.001) izlenmiştir. İskemi sonrası ilaç verilmesinin flep canlı alan oranlarını kontrol grubuna yakın oranla artırdığı görülmüştür. (Tablo 3)

#### 4.3 BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER:

Bütün gruplardaki ratlardan, iskemi reperfüzyon hasarının en fazla olduğu düşünülen 24. saatte alınan serum örneğinden incelenen MPO ve MDA değerlerinde; MPO ölçümünde, ortalama değer kontrol grubunda 22.3 ± 9.6 ng/ml, iskemi grubunda 31.1 ± 9.1 ng/ml ve ilaç grubunda 27.1 ± 5.2 ng/ml sonuçları elde edilmiştir, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (*p*=0.09). İskemi grubunda ortalama MPO değerinin (31.1ng/ml) kontrol grubundan (22,3ng/ml) ve ilaç grubundan (27,1ng/ml) daha fazla olduğu görülmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik değildir (*p*=0.24). (Tablo 4)

	Kontrol (A)	İskemi (B)	İskemi + İlaç (C)	<i>p</i>
MPO ng/ml	22.3 ± 9.6	31.1 ± 9.1	27.1 ± 5.2	0.09
MDA nmol/ml	4.5 ± 0.2	4.7 ± 0.4	4.5 ± 0.3	0.25

Tablo 4: Gruplar arası MDA ve MPO sonuçlarının karşılaştırılması

MDA ölçümünde, ortalama değer kontrol grubunda  $4,5 \pm 0,2$  nmol/ml, iskemi grubunda  $4,7 \pm 0,4$  nmol/ml ve ilaç verilen grupta  $4,5 \pm 0,3$  nmol/ml olarak hesaplanmıştır, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.25$ ). (Tablo 4)

	İskemi (B)	İskemi + İlaç (C)	<i>p</i>
MPO ng/ml	31.1 ± 9.1	27.1 ± 5.2	0.24
MDA nmol/ml	4.7 ± 0.4	4.5 ± 0.3	0.29

Tablo 5: İskemi ve ilaç grubunun MPO ve MDA açısından karşılaştırılması, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p=0.24$ ,  $p=0.29$ )

İskemi grubunda ortalama MDA değerinin ( $4,7$ nmol/ml), kontrol grubundan ( $4,5$ nmol/ml) ve ilaç grubundan ( $4,5$ nmol/ml) biraz daha fazla olduğu fakat değerlerin yakın olduğu görülmüştür, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.29$ ). (Tablo 5)



#### 4.4. HİSTOPATOLOJİK ÖLÇÜMLER:

Fleplerin kaldırılmasının ardından 24. saatte flebin alt sınırından alınan biyopsilerde yapılan histopatolojik değerlendirmede;

Kontrol grubunda ödem ortalama  $1.55 \pm 0.5$ , PMNL infiltrasyonu ortalama  $1 \pm 0.7$  olarak hesaplanmıştır.

İskemi grubunda ödem ortalama  $2.3 \pm 0.7$ , PMNL infiltrasyonu ortalama  $1,6 \pm 0.5$  olarak hesaplanmıştır.

İlaç grubunda ise, ödem ortalama  $2 \pm 1$ , PMNL infiltrasyonu ortalama  $0.7 \pm 0.5$  olarak hesaplanmıştır.

Nekroz ve trombüs derecelendirmeleri bütün gruplarda 0 olarak değerlendirilmiştir.

Ödem açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlılık fark bulunmamıştır ( $p=0,16$ ), iskemi grubu ile iskemi sonrası ilaç verilen grup arasında ödem açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,49$ ). (Tablo 6)

PMNL infiltrasyonu açısından her üç grup kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir ( $p < 0.001$ ). İlaç grubu, kontrol ve iskemi grubu ile kıyaslandığında aradaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Fondaparinux'un iskemi sonrası ekstravasküler alandaki lökosit infiltrasyonunu azalttığı ortaya konmuştur. (Şekil 17) (Tablo 6)

24.Saat	Kontrol	İskemi	İskemi + İlaç	<i>p</i>
Nekroz	0	0	0	NA
Ödem	$1.55 \pm 0.5$	$2.3 \pm 0.7$	$2 \pm 1$	$p_1=0.16$ $p_2=0.49$
Trombüs	0	0	0	NA
PMNL	$1 \pm 0.7$	$1 \pm 0.5$	$0.7 \pm 0.5$	$p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$

Tablo 6: 24.saatte alınan biyopsilerin, nekroz, ödem, trombüs ve PMNL infiltrasyonu açısından karşılaştırılması. (NA: Uygulanamaz)

7. günde yapılan histopatolojik değerlendirmede;

Kontrol grubunda nekroz ortalama  $0.35 \pm 0.1$ , ödem ortalama  $2.5 \pm 0.75$ , PMNL infiltrasyonu ortalama  $2.37 \pm 1.18$ , bağ doku artımı ortalama  $2.12 \pm 1.55$  olarak hesaplanmıştır.

İskemi grubunda nekroz ortalama  $3.33 \pm 1.93$ , ödem ortalama  $3.9 \pm 0.6$ , trombüs ortalama  $1.22 \pm 0.24$  PMNL infiltrasyonu ortalama  $4.33 \pm 0.86$ , bağ doku artımı ortalama  $1.67 \pm 1.55$  olarak hesaplanmıştır.

İskemi sonrası ilaç verilen grupta nekroz ortalama  $0.55 \pm 0.2$ , ödem ortalama  $2.5 \pm 0.75$ , PMNL infiltrasyonu ortalama  $2.41 \pm 0.75$ , bağ doku artımı ortalama  $2.97 \pm 1.25$  olarak hesaplanmıştır.

Kontrol ve ilaç grubunda trombüs izlenmemiştir.

Her üç grup arasında ve iskemi grubu ile ilaç grubu arasındaki nekroz, ödem ve PMNL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görölmüştür ( $p < 0.001$ ). Bağ doku artımının ilaç grubunda diğer gruplardan fazla olduğu saptanmıştır ( $p = 0.05$ ). (Tablo 7)

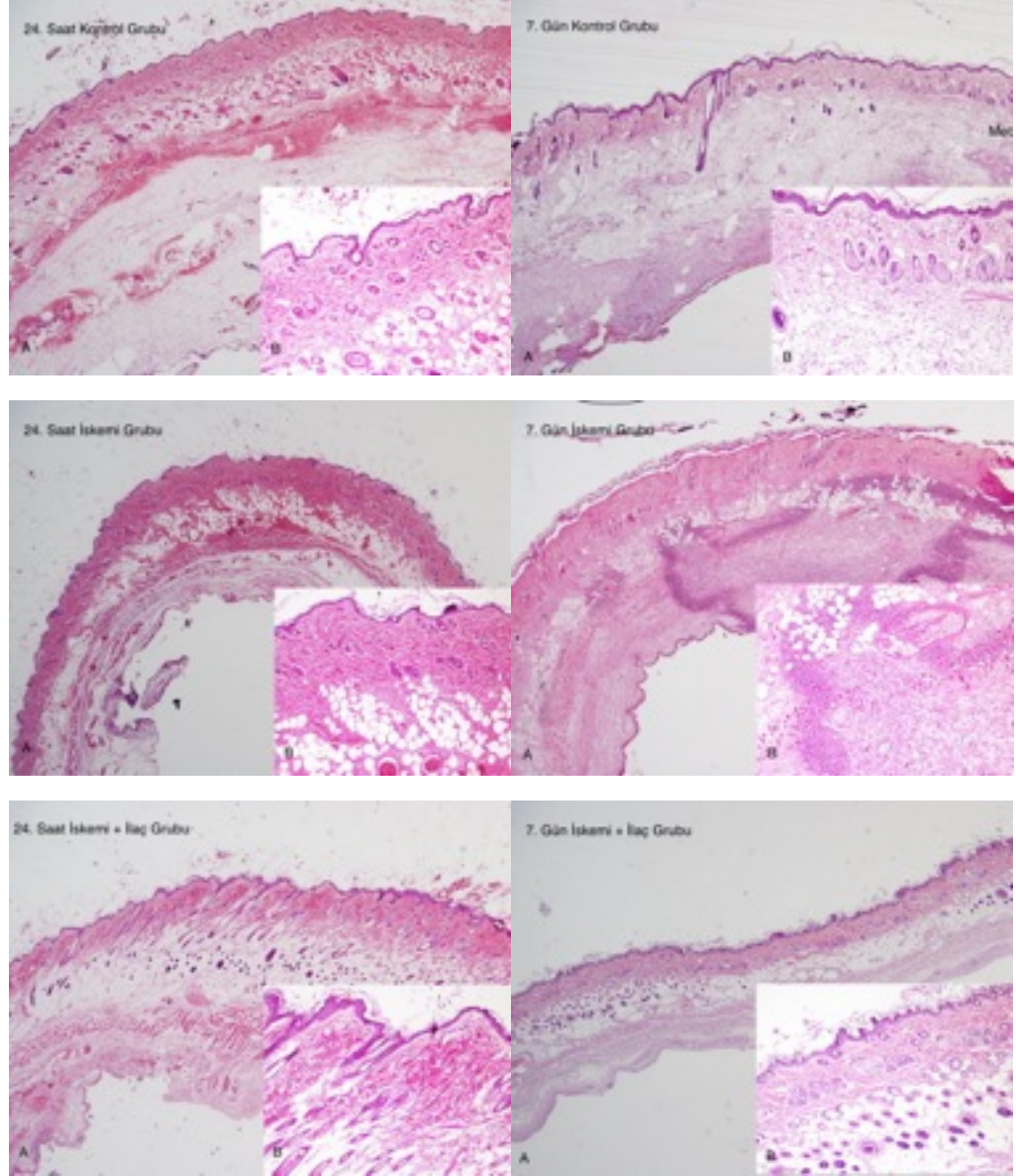
İskemi sonrasında verilen ilacın nekroz, ödem, trombüs ve lökosit infiltrasyonu azalttığı ortaya konmuştur.

7. Gün	Kontrol	İskemi	İskemi + İlaç	<i>p</i>
Nekroz	$0.35 \pm 0.1$	$3.33 \pm 1.93$	$0.55 \pm 0.2$	$p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$
Ödem	$2.5 \pm 0.75$	$3.9 \pm 0.6$	$2.5 \pm 0.75$	$p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$
Trombüs	0	$1.22 \pm 0.24$	0	NA
PMNL	$2.37 \pm 1.18$	$4.33 \pm 0.86$	$2.41 \pm 0.75$	$p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$
Bağ doku	$2.12 \pm 1.55$	$1.67 \pm 1.55$	$2.97 \pm 1.25$	$p_1 = 0.21$ $p_2 = 0.05$

Tablo 7: 7. günde gruplar arasında, nekroz, ödem, trombüs, PMNL ve bağ doku artımı açısından karşılaştırma sonuçları. (NA: Uygulanamaz)

24. Saat	NEKROZ	ÖDEM	TROMBUS	PMNL	7. Gün	NEKROZ	ÖDEM	TROMBUS	PMNL	BAĞ DOKU
Kontrol Grubu					Kontrol Grubu					
A1	0	1	0	0	A1	0	2	0	2	3
A2	0	2	0	1	A2	0	2	0	2	1
A3	0	2	0	0	A3					
A4	0	2	0	1	A4	0	3	0	1	0
A5	0	2	0	2	A5	0	4	0	4	4
A6	0	1	0	1	A6	0	2	0	2	3
A7	0	2	0	1	A7	0	2	0	1	1
A8	0	1	0	2	A8	0	2	0	3	1
A9	0	1	0	1	A9	2	3	0	4	4
İskemi Grubu					İskemi Grubu					
B1	0	3	0	1	B1	0	4	0	3	2
B2	0	1	0	1	B2	3	3	2	4	1
B3	0	2	0	2	B3	1	4	0	3	3
B4	0	2	0	2	B4	5	5	1	5	0
B5	0	3	0	2	B5	5	4	3	5	3
B6	0	3	0	2	B6					
B7	0	1	0	1	B7	5	4	1	5	1
B8	0	2	0	2	B8	5	4	3	5	0
B9	0	3	0	2	B9	4	3	0	5	2
B10	0	3	0	1	B10	2	4	2	4	3
İlaç Grubu					İlaç Grubu					
C1	0	2	0	0	C1	0	2	0	2	2
C2	0	2	0	0	C2	0	2	0	2	5
C3	0	4	0	1	C3	0	2	0	2	3
C4	0	3	0	0	C4	0	3	0	2	2
C5	0	1	0	0	C5	0	3	0	2	3
C6	0	2	0	1	C6	0	4	0	2	4
C7	0	1	0	1	C7	0	2	0	3	3
C8	0	2	0	2	C8					
C9	0	1	0	1	C9	2	2	0	4	1

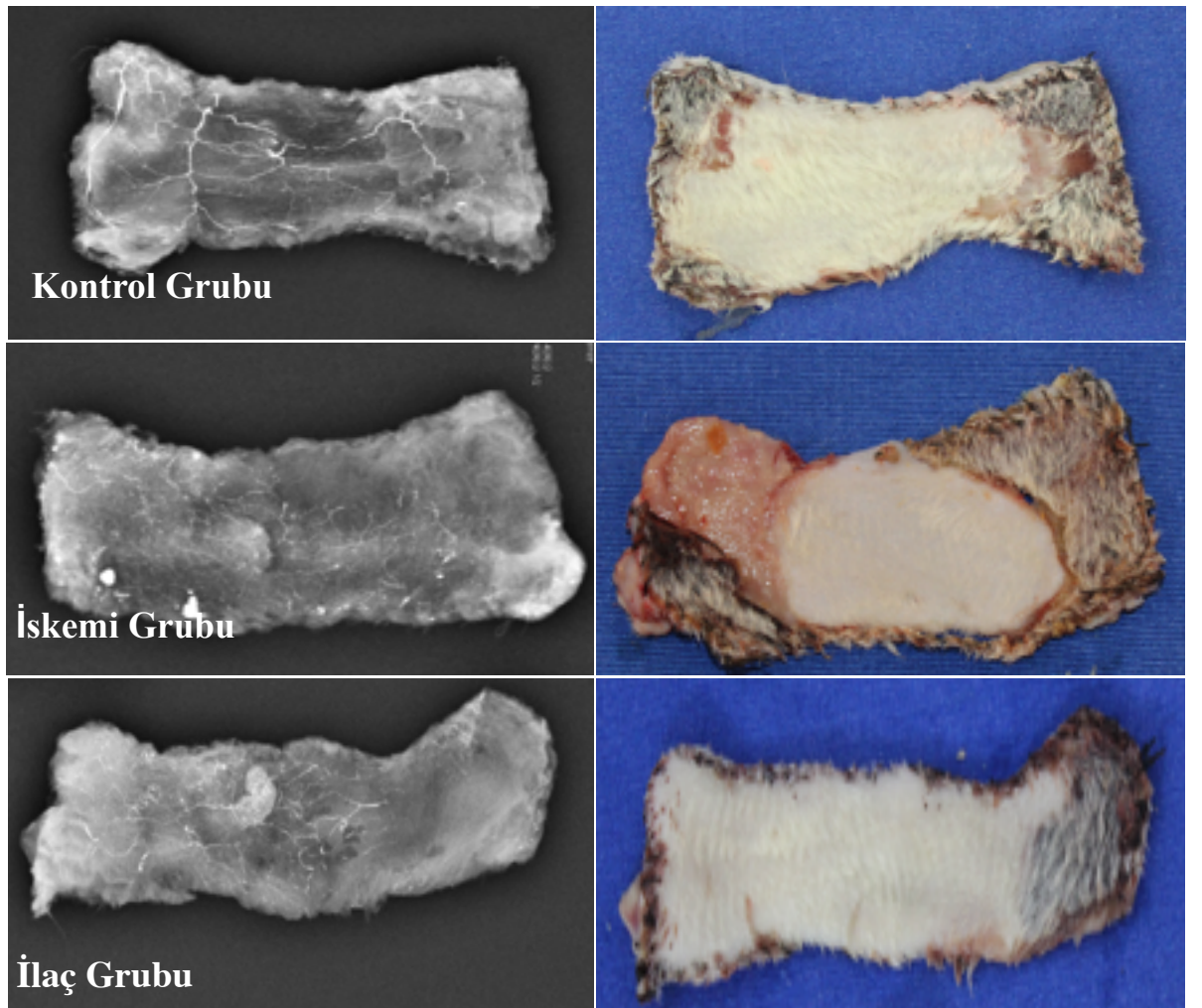
Tablo 8: 24. saat ve 1. hafta histopatolojik değerlendirme verileri. A4, B6 ve C8 numaralandırılmış deneklere anjiyografi uygulanmıştır.



Şekil 16: Histopatolojik kesitlerden örnekler. A: 40x B:400X büyütme

#### 4.5 MİKROANJİOGRAFİ BULGULARI

Anjiografide, geniş çaplı damarlar incelendiğinde damar sayısı ve çapı bakımından kontrol grubunda diğer gruplara kıyasla artış olduğu görüldü. Küçük çaplı damarlar incelendiğinde ilaç verilen grupta, damarların kontrol ve iskemi grubuna göre daha fazla olduğu görüldü.(Şekil 17)



Şekil 17: Mikroanjiografi bulguları

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızın ana bulguları; deneysel derin superior epigastrik arter perforatör flebi üzerinde iskemi reperfüzyon hasarı modelinde, fondaparinux verilmesinin, flep yaşayabilirliğini artırmış olması, histopatolojik olarak 1. günde polimorf nüveli lokosit infiltrasyonunu azaltmış olması, 1. haftada ödem, trombus, PMNL ve nekrozu belirgin olarak azalttığı, bağ doku artımı yapmasıdır.

Flep yaşayabilirliğine etki eden faktörlerin başında iskemi gelmektedir. Kerrigan ve ark. global flep iskemisinin muhtemel 3 sebebini; intrinsik kan akımına göre daha büyük dizayn edilmiş bir flep, arteriyel tromboz ve venöz tromboz olarak belirlemiştir.<sup>54</sup>

Aksiyel ve random paternli fleplerde tromboz, genellikle mikrodolaşım seviyesinde ortaya çıkan düşük akıma sekonder oluşur ve sebepleri uygunsuz flep dizaynı, iskemi reperfüzyon hasarı, hipotansiyon, sigara kullanımı, sepsis gibi mikrodolaşımı etkileyen sistemik faktörler ya da pedikül ya da flebin fiziksel kompresyonu olabilir. Serbest fleplerde ise total flep kaybına neden olan arteriyel ya da venöz tromboz genellikle anastomoz hattından kaynaklanmaktadır. Bu genellikle zayıf tekniğin bir sonucudur, anastomoz hattında düz endotel zemini yerine tromboza eğilim yaratan adventisya ya da medianın lümende ekspozite olması kan akımı sırasında fibrin ve trombosit kümelenmesine neden olmaktadır. Bu sebeple, flep cerrahisi antiplatelet ve antitrombosit tedavi ile kombine edilmektedir.

Flep cerrahisinde kullanılan ideal ajan, flep kan akımını engelleyecek trombus oluşumunu azaltmalı, kanama komplikasyonuna yol açmamalı ve uygulanabilir olmalıdır.

Flepte oluşan iskemi sonrasında perfüzyonun yeniden sağlanmasıyla, iskeminin neden olduğu hasara ek olarak hücresel hasarı artıran serbest oksijen radikalleri ve inflamatuvar mediatörlerin flebe geçişiyle iskemi reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır.

İskemi reperfüzyon hasarındaki temel sebeplerden birinin tromboz olması sebebiyle, trombozun açılması, trombozun başlattığı enflamasyonun azaltılması

amacıyla antioksidanlardan A ve E vitamin<sup>90</sup>, heparin<sup>139</sup>, dektran<sup>108</sup>, aspirin<sup>107</sup>, pentoksifilin<sup>138,69</sup> gibi ilaçlar denenmiştir.

Vitamin A ve E'nin venöz iskemide kullanılması sonrasında flep yaşayabilirliğini artırdığı fakat bu etkinin sinerjistik olduğu ortaya konmuş, ajanların tek başına bu etkiyi göstermediği belirlenmiştir.<sup>90</sup>

2014 yılında Pan ve ark.<sup>139</sup> yaptığı meta-analizde, aspirin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve heparinin, serbest fleplerde trombüs profilaksisinde kullanımı değerlendirilmiştir. Heparin ve aspirinin flep kaybı oranlarının benzer olduğunu fakat heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin yüksek dozda kullanımının daha fazla flep kaybıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Serbest flep cerrahisinde ideal antikoagülan tedavi, pedükülde efektif olarak trombozu azaltırken minimal yan etkiye (özellikle hematoma) sahip olmalıdır.

Ünal ve ark. sıçan kas dokusunda yaptıkları iskemi modelinde intravital floresan mikroskopi incelmesinde pentoksifilinin lökosit-endotel etkileşimini azalttığını ve pentoksifilinin iskemi reperfüzyon hasarını azaltıcı terapötik etkisi olabileceğini göstermiştir.<sup>69</sup>

Ayrıca, İşken ve ark. pentoksifilinin diyabetik ratlarda, diyabetin olumsuz etkilerini azaltarak flep yaşayabilirliğini artırdığını ortaya konmuştur.<sup>141</sup>

Ağır ve ark. yoğun HBO tedavisinin, sıçan aksiyal karın flebinde flep yaşayabilirliğini artırdığını ve iskemi reperfüzyon hasarının etkilerini azalttığını göstermişlerdir.<sup>118</sup>

Çalışmamızda, burdan hareketle yeni kuşak antikoagülanlardan fondaparinuxun iskemi reperfüzyon hasarı ve flep yaşayabilirliğindeki etkinliğini araştırmak istedik.

Fondaparinux, aktif Faktör Xa'nın sentetik bir indirekt inhibitörüdür. Antitrombotik etkisini antitrombin III'e selektif olarak bağlanır ve Faktör Xa'nın AT III ile nötralizasyonunu yaklaşık 300 kat artırır, böylelikle hem trombin oluşumu hem de trombüs gelişimi önlenir.<sup>119</sup> Diğer antikoagülanlardan farklı olarak koagülasyon kaskadında birden fazla faktöre bağlanmaz.<sup>140</sup>

Fondaparinux, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinde olduğu gibi, heparine bağlı trombositopeniye neden olmamaktadır. Günde tek doz uygulama (2.5mg, sc), yarı ömrünün 17-21 sa olması, tahmin edilir antikoagulan yanıtının olması laboratuvar takibi gerektirmemesi avantajları arasındadır, fakat antidotu olmaması bu ilacın dezavantajıdır.<sup>140</sup>

Ortopedik cerrahi geçirmiş hastalarda venöz tromboemboliyi önlemede enoxaparine göre data etkili olduğu<sup>124</sup> ve derin ven trombozu ile pulmoner emboli olan hastalarda enoxaparin ya da anfraksiyone heparin ile aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>125,126</sup> Akut koroner sendromlu hastalarda<sup>127,128</sup> ve primer perkütanöz girişime alınan hastalarda<sup>129</sup> yapılan pilot çalışmalarda fondaparinuxun enoxaparin kadar etkili olabileceği ya da anfraksiyone heparinden daha güvenli olabileceği savunulmaktadır.

Akut iskemik sendromlarda strateji değerlendirme organizasyonunda, akut koroner sendromda kısa dönemde, fondaparinux ve enoxaparinin benzer etkinliği olduğu, enoxaparin ile kıyaslandığında fondaparinux'un kanama oranlarını azalttığı, kanama oranındaki azlığın ise uzun dönemde daha az mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>121</sup>

ST elevasyonlu myokard infarktüsü olan ve primer perkütanöz girişime alınmayan hastalarda, fondaparinuxun kanama ve inme sıklığını artırmadan mortalite ve yeniden infark geçirme oranını azalttığı gösterilmiştir.<sup>122</sup>

Demirtaş ve ark. fondaparinuxun ratlarda kırık iyileşmesi üzerine etkisini araştırmış, kırık iyileşmesi üzerine etkisi olmadığını ve kırık onarımı sonrasında postoperatif tromboembolizm proflaksisi amacıyla kullanılabileceğini savunmuşlardır.<sup>132</sup>

Fondaparinuxun flep iskemisi reperfüzyon hasarı üzerine yapılmış literatürde çalışma bulunmamaktadır.

Chung ve arkadaşlarının<sup>140</sup> tavşanda, aksiyel paternli aurikular flepler üzerinde oluşturdukları venöz konjesyon çalışmasında flep yaşayabilirliğini artırmada fondaparinuxun düşük moleküler ağırlıklı heparin kadar etkili olduğunu, her iki ilacın da kontrol grubuna göre daha üstün olduğunu gösterdiler. Biz de bu çalış-



mamızda, Chung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer biçimde fondaparinux'un kontrol grubuna kıyasla flep yaşayabilirliğini artırdığını gösterdik. Biz bu çalışmadan farklı olarak iskemi reperfüzyon hasarı ve histolojik bulgularda iyileşme üzerine olan etkilerini gözledik.

Deneyssel renal iskemi reperfüzyon hasarı çalışmasında fondaparinuxun IL-6 mRNA ve MIP-2 mRNA ekspresyonunu azalttığını fakat MCP-1 mRNA ekspresyonunu etkilemediğini, hasarlı renal tübüller çevresinde nötrofil birikimini azlattığını böylelikle de renal iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir.<sup>136</sup>

Montaigne ve ark. fondaparinux'un kalpte oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarı modelinde enflamatuar yanıt ve oksidatif stresi azalttığını göstermiş ve fondaparinux'un miyokardiyal disfonksiyonda koruyucu etkinliği olabileceği düşünülmüştür.<sup>134</sup>

Macchi ve ark. yaptığı deneyssel çalışmada, rat miyokard dokusunda fondaparinuxun *invivo* değerlendirmede iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını ve bu etkiyi STAT3 fosforilasyonu aracılığıyla gerçekleştirdiğini göstermiştir.<sup>135</sup>

Frank ve ark. fondaparinux'un iskemi reperfüzyon hasarını önleyici ve enflamasyonu azaltıcı etkisinin antikoagülan etki gösteren kısmıyla ilişkisiz olduğunu ve böbrek iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir.<sup>142</sup>

Bu bulgular ışığında yapılan çalışmalarda fondaparinuxun iskemi modellerinde gerek iskemi azaltmada, gerekse de iskemi reperfüzyon hasarını önlemedeki etkileri ve kanama komplikasyonun diğer antikoagülan ilaçlara oranla az olması flep iskemisini azaltmada ideal bir ilaç olabileceğini düşündürmektedir. Biz de bu çalışmamızda, fondaparinux uygulaması, makroskopik olarak yapılan değerlendirmede flep yaşayabilirliğini iskemi verilen grupta kontrol grubuna yakın oranla artırdığını ve histopatolojik bulgularda iyileşme sağladığını göstermiş olduk. Histolojik olarak 24. saatte reperfüzyon hasarında artması beklenen polimorfo nüveli lökosit infiltrasyonunu ekstavasküler alanda azaltmıştır. 7. günde yapılan değerlendirmede, fondaparinux ilaç verilen grupta trombüs, ödem, lökosit infiltrasyonu ve nekrozu anlam-

lı olarak azaltmıştır. Bu bulgular anti-iskemik etkilerine ek olarak fondoparinun anti-inflamatuar etkinliğine bağlı olarak gerçekleşmiş olduğu düşünülebilir.

İskemi reperfüzyon hasarı parametrelerinden MPO ve MDA değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Bizim çalışmamızla benzer olarak sigaraya maruz bırakılan ratlarda epigastrik ada flebinde 3 sa iskemi sonrası 5dk reperfüzyonun ardından alınan kan örneklerinde ölçülen MDA seviyelerinin flep yaşayabilirliği ile ters korelasyon gösterdiği, MPO değerlerinin gruplar arası anlamlı farklılığı olmadığı ortaya koyulmuştur.<sup>138</sup>

Fondoparinun ötedavisinin intestinal iskemi ve reperfüzyonu sonrasında incelenen organlarda MPO seviyesinde anlamlı değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Yetersiz yanıt, literatürdeki doz-yanıt verilerinin kısıtlı olmasına bağlanmıştır.<sup>143</sup>

Bizim çalışmamızda, MDA ve MPO değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık, gruplar içine dahil ettiğimiz rat sayılarının az olması bu sonuçları etkilemiş olabilir.

Biz bu çalışmamızda rat superior epigastrik arter perforatör flebinde iskemi sonrasında fondoparinun flep yaşayabilirliğini artırdığını tespit ettik. Çalışmamızda fondoparinun verilen grupta, histopatolojik olarak 24. saatte ve 7. günde trombüs izlenmemiş olması ve PMNL infiltrasyonunu azaltmış olması, reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisinin temelini oluşturabilir. Çalışmamız, iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada antikoagülan tedavi seçenekleri arasında, fondoparinun'un kullanımı açısından umut vericidir. Gelecekte yapılacak çalışmalar bulgularımızı desteklerse, insanlarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelebilir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Literatürde fondaparinuxun dokuda, enflamatuar yanıtı ve oksidatif stresi azaltarak iskemi reperfüzyon hasarını azaltan çalışmalar mevcut olmasına rağmen, flep iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızda flep canlı alanlarında istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir. Çalışmamızda kullanılan deney hayvanı sayılarının düşük olması biyokimyasal parametrelerde anlamlı artışı göstermek için yetersiz kalmış olabilir. İskemi reperfüzyon hasarını azaltma mekanizması trombozun önlenmesi ve nötrofil birikimin azaltılması yoluyla olabilir.

## 7. ÖZET

### **SIÇAN KARIN PERFORATÖR FLEP MODELİNDE FONDAPARİNUX'UN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI ve FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**AMAÇ:** Perforatör flepler, plastik cerrahi tarihinin geldiği önemli noktalardan birini temsil etmektedir. İlk tanımlanan derin epigastrik arter perforatör flebi, meme rekonstrüksiyonunda sık kullanılan fleplerden biridir. Cerrahi sırasında olası iskemi, flebin nekrozuyla sonuçlanmaktadır. Fondaparinux'un perforatör flep modelinde iskemi reperfüzyon hasarı ve flep yaşayabilirliği üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamızda 28 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar A:kontrol (n=9), B:iskemi (n=9), C:iskemi + ilaç (n=10) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bütün gruplarda karında tek perforatör üzerinde superior epigastrik arter perforatör flebi kaldırıldı. A grubunda flep tekrar yerine sütüre edildi, B grubunda 4 sa iskemi uygulandı, C grubunda ise 4 sa iskemi uygulandı, reperfüzyondan 30dk önce fondaparinux uygulandı. 24. saat serum MDA, MPO incelemesi ve flep inferiorundan biyopsilerden histopatolojik inceleme yapıldı. 7. günde flep yaşayabilirliği, histopatolojik inceleme ve mikroanjiyografi yapıldı.

**BULGULAR:** A,B ve C gruplarında sırası ile flep canlı alanların tüm flep alanına oranları ortalamaları %92,5; %50,1; %91,1 dir. İstatistiksel olarak bu değerler arasında fark bulunmuştur. A, B, C ve D gruplarında MPO ve MDA ortalamaları sırasıyla 22,3ng/ml ve 4,5nmol/ml ; 31,1ng/ml ve 4,7nmol/ml ; 27,1ng/ml ve 4,5nmol/ml'dir. İstatistiksel olarak A,B ve C grupları arasında MPO ve MDA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Histopatolojik olarak, 24. saatte A, B ve C grubu arasında PMNL infiltrasyonu açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir. 7. günde yapılan histopatolojik incelemede, gruplar arasında ödem, nekroz, bağ doku artımı ve PMNL açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir.

**SONUÇ:** Sıçan epigastrik arter perforatör flebinde, iskemi sonrası fondaparinux verilmesi flep yaşayabilirliğini artırmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** iskemi reperfüzyon hasarı, superior epigastrik arter perforatör flebi, fondaparinux

## 8. ABSTRACT

### EFFECT OF FONDAPARINUX ON ISCHEMIA REPERFUSION INJURY AND FLAP VIABILITY ON RAT ABDOMINAL PERFORATOR FLAP MODEL

**BACKGROUND:** Perforator flaps represent one of the main milestones of plastical surgery. Deep epigastric artery perforator flap is one of the first introduced perforator flap which is commonly used in breast reconstruction. During surgery, ischemia commonly causes flap necrosis. In this study we aimed to investigate the effect of fondaparinux on ischemia-reperfusion injury and flap viability in rat perforator flap model.

**MATERIALS AND METHODS:** Twenty-eight female rats were enrolled in the study. These rats were divided to 3 groups; Group A(n=9): control group, Group B(n=9):ischemia group, Group C(n=9):ischemia+drug group. In all groups, epigastric artery perforator flap were carried out based on a single perforator. In group A, flap was sutured back to donor site. In group B ischemia was applied for 4 hours. In group C after 4 hours of ischemia, fondaparinux was administered before 30 minutes of reperfusion. In the 24<sup>th</sup> hour blood samples were obtained for MDA and MPO levels and biopsy were obtained from flap's inferior site and histopathologic examination and micro-angiography were applied.

**RESULTS:** In groups A,B and C the percentage of viable flap area to whole flap area were %92,5; %50,1; %91,1, respectively which was statistically significant. In groups A,B and C the levels of MPO and MDA levels were 22,3ng/ml ve 4,5nmol/ml ; 31,1ng/ml and 4,7nmol/ml ; 27,1ng/ml ve 4,5nmol/ml respectively which was statistically insignificant. In histopathological evaluation at 24 hours, PMNL infiltration was statistically significant between the groups A,B and C. At 7<sup>th</sup> day edema, necrosis, connective tissue and PMNL infiltration was statistically significant between the groups.

**CONCLUSION:** In rat epigastric artery perforator flap, fondaparinux treatment after ischemia increases flap viability.

Key words: ischemia reperfusion injury, superior epigastric artery perforator flap, fondaparinux

## 9. KAYNAKLAR

1. Mathes SJ. Plastic Surgery. [2nd edition] Elsevier Health Sciences, 2005; (1): 27-28.
2. Mathes SJ. Plastic Surgery. [2nd edition] Elsevier Health Sciences, 2005; (1):317-18.
3. Milton SH. Pedicled skin-flaps: the fallacy of the length: width ratio. Br J Surg. 1970;57:502-8.
4. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. Br J Plast Surg. 1972;25:3-16.
5. Manhot C. The Cutaneous Arteries of the Human Body. New York: Springer-Verlag; 1983.
6. Orticochea M. The musculo-cutaneous flap method: An immediate and heroic substitute for the method of delay. Br J Plast Surg . 1972;25:106–110.
7. Pontén B. The fasciocutaneous flap: Its use in soft tissue defects of the lower leg. Br J Plast Surg. 1981;34:215–220.
8. Haertsch P. The surgical plane in the leg. Br J Plast Surg. 1981;34:464–469
9. Barclay TL, Cardoso E, Sharpe DT, Crockett DJ. Repair of lower leg injuries with fascio-cutaneous flaps. Br J Plast Surg. 1982;35:127–132.
10. Cormack GC, Lamberty BG. Fasciocutaneous vessels: Their distribution on the trunk and limbs, and their clinical application in tissue transfer. Anat Clin. 1984;6:121–131.
11. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. Br J Plast Surg 1973; 26:202–13.
12. Nakajima H, Fujino T, Adachi S. A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. Ann Plast Surg 1986; 16:1–19.
13. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and Physiology of Skin Flap Surgery. In: McCarthy J, ed. Plastic Surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1990:275-32.
14. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical application. Br J Plast Surg. 1987;40:113-41.



15. Saint-Cyr M, Schaverien MV, Rohrich RJ. Perforator flaps: history, controversies, physiology, anatomy, and use in reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123:132-145.
16. Barton (ed), Melek R. Kayser. Fritz E. *Surgical Flaps. Selected Readings in Plastic Surgery.* 1999;9(2).
17. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg.* 1989;42:645-8.
18. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1994;32:32-8.
19. Blondeel PN, Morris SF, Hallock GG, Neligan PC. *Perforator Flaps: Anatomy, Technique and Clinical Application.* s.l. : St. Louis: Quality Medical, 2006.
20. Blondeel PN, Van Landuyt KH, Monstrey SJ et al. The "Gent" consensus on perforator flap terminology: preliminary definitions. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:1378-83.
21. Mathes SJ, Nahai F. *Reconstructive Surgery: General principles. Reconstructive Surgery: Principles, Anatomy & Technique.* New York : Churchill Livingstone, 1997:253.
22. Hamdi M, Rebecca A: The deep inferior epigastric artery perforator flap (DIEAP) in breast reconstruction. *Semin Plast Reconstr Surg.* 2006;20:95-102.
23. Acosta R, Smit JM, Audolfsson T et al. A clinical review of 9 years of free perforator flap breast reconstructions: an analysis of 675 flaps and the influence of new techniques on clinical practice. *J Reconstr Microsurg.* 2011;27:91-8.
24. Avrupa Paramentosu web sayfası: [www.europarl.europa.eu](http://www.europarl.europa.eu).
25. Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:216-25
26. Blondeel, PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: A personal experience. *Br. J. Plast. Surg.* 1999;52:104.
27. Baumann DP, Lin HY, Chevray PM. Perforator number predicts fat necrosis in a prospective analysis of breast reconstruction with free TRAM, DIEP, and SIEA flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:1335-41.

28. Hamdi M, Weiler-Mithoff E, Webster MH. Deep inferior epigastric perforator flap in breast reconstruction: experience with the first 50 flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103:86–95.
29. Hamdi M, Blondeel PN, Landuyt K Van, Tondt T, Monstrey S. Bilateral autogenous breast reconstruction using perforator free flaps: a single center's experience. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114:83–89.
30. <http://www.face-transplantation.com/index.asp?id=370&idl=379>
31. Moon HK, Taylor GI. The vascular anatomy of rectus abdominis musculocutaneous flaps based on the deep superior epigastric system. *Plast Reconstr Surg.* 1988;82:815-32.
32. Kikuchi N, Murakami G, Kashiwa H, et al. Morphometrical study of the arterial perforators of the deep inferior epigastric perforator flap. *Surg Radiol Anat.* 2001;23:375–381.
33. Heitmann C, Felmerer G, Durmus C, et al. Anatomical features of perforator blood vessels in the deep inferior epigastric perforator flap. *Br J Plast Surg.* 2000;53:205–208.
34. Cheng MH, Robles JA, Ulusal BG, Wei FC. Reliability of zone IV in the deep inferior epigastric perforator flap : A single center's experience with 74 cases. *Breast.* 2006;15:158-66.
35. Schaverien M, Saint-Cyr M, Arbique G, Brown SA. Arterial and venous anatomies of the deep inferior epigastric perforator and superficial inferior epigastric artery flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:1909-19.
36. Taylor GI. The angiosomes of the body and their supply to perforator flaps. *Clin Plast Surg.* 2003;30:331-42.
35. Shoaib T, Marucci D. Adjacent angiosomes instead of zones ii and iii: Reply to “perfusion zones of the diep flap revisited - a clinical study”. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:817-8.
36. Douglas H, Wilkinson M, Mackay R. Effects of perforator number and location on the total pedicle flow and perfusion of zone IV skin and fat of DIEP flaps by Douglas et al. *J Plast Reconstr Aesth Surg.* 2014;67:212-218.

37. Hamdi M. Re:Effects of perforator number and location on the total pedicle flow and perfusion of zone IV skin and fat of DIEP flaps by Douglas et al. *J Plast Reconstr Aesth Surg.* 2014;67:413-414
38. Wong C, Saint-Cyr M, Mojallal A et al. Perforasomes of the DIEP flap: vascular anatomy of the lateral versus medial row perforators and clinical implications. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:772-82.
39. Rozen WM, Ashton MW, Le Roux CM, Pan WR, Corlett RJ. The perforator angiosome: a new concept in the design of deep inferior epigastric artery perforator flaps for breast reconstruction. *Microsurgery.* 2010;30:1-7.
40. Wechselberger G, Schoeller T, Bauer T, Ninkovic M et al. Venous drainage in deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:162-166.
41. Rohde C, Keller A. Novel technique for venous augmentation in a free deep inferior epigastric perforator flap. *Ann Plast Surg* 2005;55:528-530.
42. Desyatnikova S, Winslow, Cohen JI, Wax MK. Effect of anemia on the fasciocutaneous flap survival in a rat model. *The Laryngoscope* 2011;111:572–575.
43. Banbury J, Siemienow M, Porvasnik S et al: Muscle flaps' triphasic microcirculatory response to sympathectomy and denervation. *Plast Reconst Surg* 1999;104:730-737.
44. Nathanson SE, Jackson RT: Blood flow measurements in skin flaps. *Arch Otolaryngol* 1975;101:354-357
45. Gottrup F, Oredsson S, Price DC, et al. A comparative study of skin blood flow in musculocutaneous and random pattern flaps. *J Surg Res* 1984;37:443-447.
46. Eshima I, Mathes SJ, Paty P. Comparison of the intracellular bacterial killing activity of leukocytes in musculocutaneous and random-pattern flaps. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:541-547.
47. Reinisch JF, The pathophysiology of skin flap circulation. The delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1974;54:585-598.
48. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr surg* 1980;72:766-777.

49. Sasaki GH, Pang CY. Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1980;65:142-158.
50. Pang CY, Neligan PC, Forrest CR, et al. Hemodynamics and vascular sensitivity to circulating norepinephrine in normal skin and delayed and acute random skin flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:75-84.
51. Khibani KT, Kerrigan CL. Differing flow patterns between ischemically challenged flap skin and flap skeletal muscle: implications for salvage regimens. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:220-227.
52. Hjortdal VE, Sinclair T, Kerrigan CL, Solymoss S. Venous ischemia in skin flaps. microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:366-374.
53. Angel MF, Mellow CG, Knight KR, O'Brien BM. Secondary ischemia time in rodents: contrasting complete pedicle interruption with venous obstruction. *Plast Reconstr Surg* 1990;85:789-793
54. Kerrigan CL, Wizman P, Hjortdal VE, Sampalis J. Global flap ischemia: a comparison of arterial versus venous etiology. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:1485-1495.
55. Mathes SJ, Nahai F. General principles. *Reconstructive Surgery: Principles, Anatomy & Technique*. New York : Churchill Livingstone, 1997:253.
56. Kerrigan CL, Zelt GZ, Daniel RK. Secondary critical ischemia time of experimental skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1984;74:522-524.
57. Zelt GZ, Olding M, Kerrigan CL, Daniel RK. Primary and secondary critical ischemia times of myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:498-503.
58. Morris SF, Pang CY, Zhong A, Boyd B, Forrest CR. Assessment of ischemia-induced reperfusion injury in the pig latissimus dorsi myocutaneous flap model. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:1162-1172.
59. Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head Neck* 2000;22:700-713.
60. Kerrigan CL, Stotland MA. Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery* 1993;14:165-175.
61. Siemienow M, Aslan E. Ischemia reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurg* 2004;24:468-475.

62. Knight KR, Angel MF, Lepore DA et al. Secondary ischemia in rabbit skin flaps: the roles played by thromboxane and free radicals. *Clin Sci* 1991;80:235-240.
63. Kusza K, Siemienow M. Is the knowledge on tissue microcirculation important for microsurgery? *Microsurg* 2011;31:572-579.
64. Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 1998;25:434-45
65. Sener G, Yegen BC. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelisim* 2009;3(22):5-13
66. Calhoun KH, Tan L, Seikaly H. An integrated theory of the no-reflow phenomenon and the beneficial effect of washout on no-reflow. *Laryngoscope* 1999;109:538-535.
67. Cetinkale O, Bilgic L, Bolayırılı M et al. Involvement of neutrophils in ischemia reperfusion injury of inguinal island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:153-160
68. Gute L, Ishida T, Yarimizi K et al. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1998;179:169-187.
69. Unal C, Sen C, Iscen D, Dalcik H. In vivo observation of leukocyte-endothelium interaction in ischemia reperfusion injury with the dorsal window chamber and the effects of pentoxifylline on reperfusion injury. *J Surg Res* 2007;138:259-266.
70. Fernandez N, Martinez MA, Climent B, et al. In vivo coronary effects of endothelin-1 after ischemia-reperfusion. Role of nitric oxide and prostanoids. *Eur J Pharmacol* 2003;481:109-117
71. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB, Ward PA. Ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2002;105:248-258
72. Guo JP, Murohara T, Buerke M, Scalia R, Lefer AM. Direct measurement of nitric oxide release from vascular endothelial cells. *J Appl Physiol* 1996;81:774-779.
73. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996;32:743-751
74. Chou CH, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Effect of a nitric oxide donor on microcirculation of acutely denervated skeletal muscle during reperfusion. *J Reconstr*

Microsurg 2002;18:53-60

75. Kayvan TK, Kerrigan CL. The effects of Nitric oxide donor SIN-1 on ischemia-reperfused cutaneous and myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:169-176.

76. Salas A, Panes J, Rosenbloom CL, et al. Differential effects of a nitric oxide donor on reperfusion-induced microvascular dysfunction in diabetic and non-diabetic rats. *Diabetologia* 1999;42:1350-1358.

77. Kuo Y-R, Wang F-S, Jeng S-F, Lutz BS, Huang H-C, Yang KD: Nitrosoglutathione improves blood perfusion and flap survival by suppressing iNOS but protecting eNOS expression in the flap vessels after ischemia/reperfusion injury. *Surg* 2004;135:437-446.

78. Burns AT, Davies DR, McLaren AJ, et al. Apoptosis in ischemia/reperfusion injury of human renal allografts. *Transplantation* 1998;66:872-6

79. Jaeschke H. Reperfusion injury after warm ischemia or cold storage of the liver: role of apoptotic cell death. *Transplant Proc* 2002;34:2656-8

80. Scarabelli TM, Gottlieb RA. Functional and clinical repercussions of myocyte apoptosis in the multifaceted damage by ischemia/reperfusion injury: old and new concepts after 10 years of contributions. *Cell Death Differ* 2004;11(Suppl. 2): S144-52

81. Sumer BD, Gastman BR, Gao F, et al. Caspase inhibition enhances ischemic tolerance of fasciocutaneous flaps. *Laryngoscope* 2005;115:1358-61

82. Kohli V, Selzner M, Madden JF, et al. Endothelial cell and hepatocyte deaths occur by apoptosis after ischemia reperfusion injury in the rat liver. *Transplantation* 1999;67:1099-105

83. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229-317

84. Hataya Y, Matsuo K, Ishigaki M. Retrograde intraarterial infusion of prostaglandin E1 and heparin for the no-reflow phenomenon after oromandibular reconstruction with a free fibular flap. *Ann Plast Surg* 1999;42:92-5

85. Dandona P, Qutob T, Hamouda W. Heparin inhibits reactive oxygen species generation by polymorphonuclear and mono nuclear leucocytes. *Thromb Res* 1999;96:437-443.
86. Maeda M, Fukui A, Tamai S. Combined therapy with antithrombotic agents and radical scavengers for reperfusion injury of flaps. *J Reconstr Microsurg* 1991;7:233-43
87. Pugh CM, Dennis RH 2nd, Massac E. A. Evaluation of intraoperative anticoagulants in microvascular free-flap surgery. *J Natl Med Assoc* 1996;88:655-7
88. Land W, Schneeberger H, Schleibner S. The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation* 1994;57:211-7.
89. Prada FS, Arrunategui G, Alves M. Effect of allopurinol, superoxide-dismutase, and hyperbaric oxygen on flap survival. *Microsurgery* 2002;22:352-60.
90. Bilgin-Karabulut A, Ademoglu E, Aydin I. Protective effects of vitamins A and E pretreatment in venous ischemia/reperfusion injury. *J Reconstr Microsurg* 2001;17:425-9.
91. Rees R, Smith D, Li T. The role of xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase in skin ischemia. *J Surg Res* 1994;56:162-7
93. Picard-Ami LA Jr, MacKay A, Kerrigan CL. Pathophysiology of ischemic skin flaps: Differences in xanthine oxidase levels among rats, pigs, and humans. *Plast. Reconstr. Surg*, 87: 750, 1991.
94. Wilkins EG, Rees RS, Smith D, et al. Identification of xanthine oxidase activity following reperfusion in human tissue. *Ann Plast Surg* 1993;31:60-5
95. Picard-Ami LA Jr, MacKay A, Kerrigan CL. Effect of allopurinol on the survival of experimental pig flaps. *Plast. Reconstr. Surg* 1992;89:1098-103
96. Waikakul S, Unnanantana A, Vanadurongwan V. The role of allopurinol in digital replantation. *J Hand Surg* 1999;24: 325-7
97. Carroll CM, Carroll SM, Overgoor M. Acute ischemic preconditioning of skeletal muscle prior to flap elevation augments muscle-flap survival. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:58-65

98. Restifo RJ, Thomson JG. The preconditioned TRAM flap: Preliminary clinical experience. *Ann Plast Surg* 1998;41:343-7
99. Cheng MH, Chen HC, Wei F. Combined ischemic preconditioning and laser Doppler measurement for early division of pedicled groin flap. *J Trauma* 1999;47:89-95
100. Foster ME, Laylcock JRD, Silver IA. Hypovolemia and healing in colonic anastomoses. *Br. J. Surg.*1985; 72:831-4
101. Ersoy YE, Ayan F, Himmetoglu S. Trace element levels in ischemia-reperfusion injury after left colonic anastomosis in rats and effects of papaverine and pentoxifylline on vascular endothelial growth factor in anastomosis healing. 2011;74:22-7
102. Stoop MJ, Dirksen R, Hendriks T. Advanced age alone does not suppress anastomotic healing in intestine. *Surgery* 1996; 119:15-9
103. Mowlavi A, Neumeister MW, Wilhelmi BJ, Song YH, et al.: Local hypothermia during early reperfusion protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:242-50
104. Shaw WW, Ko CY, Ahn CY, Markowitz BL. Safe ischemia time in free-flap surgery: a clinical study of contact-surface cooling. *J Reconstr Microsurg* 1996;;12:421-4
105. Hoşnüter M, Babuççu O, Kargı E, Altınyazar C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2003;50:398-402
106. Nakatsuka T, Pang CY, Neligan P et al. Effect of glucocorticoid treatment on skin capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1985 76:374-385
107. Vedder NB. Flap physiology. *Mathes Plastic Surgery*, 2nd edition Philadelphia:Saunders Elsevier Inc, 2006 vol:1;483-506
108. Rothkopf DM, Chu B, May JW. The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:511-515



109. Hashimoto I, Nakanishi H, Shono Y et al. The features of thrombus in a micro vessel injury model and the antithrombotic efficacy of heparin, urokinase, and prostaglandin E1. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:2307-2313
110. Maeda M, Fukui A, Tamai S. Combined therapy with antithrombotic agents and radical scavengers for reperfusion injury of flaps. *J. Reconstr Microsurg* 1991;7: 233-38
111. Hong JP, Chung YK, Chung SH. The effect of prostoglandin E-1 versus ischemia-reperfusion injury of musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 2001;47:316-321
112. Ramon Y, Abramovich A, Shupak A, et al: The effect of hyperbaric oxygen on a rat transverse rectus abdominis myocutaneous flap model. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:416-22
113. Quirinia A, Viidik A: The effect of hyperbaric oxygen on different phases of healing of ischaemic flap wounds and incisional wounds in skin. *Br J Plast Surg* 1995;48:583-9
114. Esclamado RM, Larrabee WF, Zel GE: Efficacy of steroids and hyperbaric oxygen on survival of dorsal skin flaps in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102:41-4
115. Angel MF, Im MJ, Chung HK, et al: The effects of combined cold and hyperbaric oxygen storage on free flap survival. *Microsurgery* 1994;15:648-51.
116. Khiabani KT, Bellister SA, Skaggs SS, et al. Reperfusion induced neutrophil CD18 polarization: Effect of hyperbaric oxygen. *J Surg Res.* 2008;150:11–16.
117. Thom SR. Hyperbaric oxygen: Its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(Suppl):131S–141S.
118. Agir H, Mersa B, Aktas S, Olgac V. Histologic effects of hyperbaric oxygen therapy administered immediately after or two hours after ischemia-reperfusion injury: a rat abdominal skin flap model. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2003;10;18-24
119. Walenga MJ, Jeske PW, Bara L, Samama MM, Fareed J: Biochemical and pharmacologic rationale for the development of a synthetic heparin pentasaccharide. *Throm Res* 1997;86(1):1-36

120. Lormeau JC, Hérault JP. The effect of the synthetic pentasaccharide SR 90107/ORG 31540 on thrombin generation *ex vivo* is uniquely due to ATIII-mediated neutralization of factor Xa. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1474-77
121. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476
122. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–1530
123. Weitz JI, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001;119:Suppl:95S-107S
124. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-1840
125. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-873
126. The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-1702[Erratum, *N Engl J Med* 2004;350:423].
127. Simoons ML, Bobbink IWG, Boland J, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2183-2190
128. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the PENTALYSE study. *Eur Heart J* 2001;22:1716-1724
129. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention

- tion: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation* 2005;111:1390-1397
130. Sanjay Shah,<sup>1</sup> Vijay Khajuria,<sup>2</sup> Vishal R. Tandon,<sup>3</sup> Zahid H. Gillani,<sup>4</sup> and Mohan Lal<sup>5</sup> Comparative Evaluation of Efficacy, Safety and Haemostatic Parameters of Enoxaparin and Fondaparinux in Unstable Coronary Artery Disease *Clin Diagn Res.* Jan 2014; 8(1): 31–34.
131. Jecko Thachil. Fondaparinux as Alternative Anticoagulant to Warfarin or Low-Molecular-Weight Heparin for Recurrent Venous Thrombosis. *Ann Pharmacother.* 2014 Mar;48(3):420-4.
132. Demirtas A, Azboy I, Bulut M, Ucar BY, Alabalik U, Nacmioglu NS: Investigation of the effects of Enoxaparin, Fondaparinux, and Rivaroxaban used in thromboembolism prophylaxis on fracture healing in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1850-1856.
133. Senden N, Jeunhomme T, Heemskerk J, Wagenvoord R, Veer C, Hemker C, Buijman W: Factor Xa Induces Cytokine Production and Expression of Adhesion Molecules by Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *J Immunol* 1998;161:4318-4324.
134. Montaigne D, Marechal X, Lancel S, Decoster B, Asseman P, Neviere R: The synthetic pentasaccharide fondaparinux prevents coronary microvascular injury and myocardial dysfunction in the ischemic heart. *Thromb Haemost* 2008;100(5):912-9.
135. Macchi L1, Moussa WB, Guillou S, Tamareille S, Lamon D, Prunier D, Prunier F. The synthetic pentasaccharide fondaparinux attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats via STAT-3. *Shock.* 2014;41(2):166-71.
136. Frank RD, Holscher T, Schabbauer G, Tencati M, Pawlinski R, Weitz J, Mackman N: A non-anticoagulant synthetic pentasaccharide reduces inflammation in a murine model of kidney ischemia-reperfusion injury *Thromb Haemost* 2006;96(6): 802-806.
137. Bahl V, Shuman AG, Hu HM et al. Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in otolaryngology. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:999-1005.

138. Freitas FA, Piccinato CE, Cherri J, Marchesan WG. Effect of pentoxifylline and heparin on reperfusion injury island skin flaps in rats exposed to tobacco. *J Surg Res.* 2010;164:139-45.
139. Pan X, Chen G, Shao H, Han C, Zhang L, Zhi L. Effect of heparin on prevention of flap loss in microsurgical free flap transfer: a meta-analysis. *Plos One.* 2014;9:e95111.
140. Chung TL, Holton LH, Silverman RP. The effect of fondaparinux versus enoxaparin in the survival of a congested skin flap in a rabbit model. *Ann Plast Surg* 2006;56:321-315.
141. Isken T, Serdaroglu I, Ozgentas E. The effects of the pentoxifylline on survival of the skin flaps in streptozocin-diabetic rats. *Ann Plast Surg* 2009;62:446-50.
142. Frank RD, Schabbauer G, Holscher T. The synthetic pentasaccharide fondaparinux reduces coagulation, inflammation and neutrophil accumulation in kidney ischemia–reperfusion injury. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 531–540.
143. Olanders K, Borjesson A, Zhao X et al. Effects of anticoagulant treatment on intestinal ischaemia and reperfusion injury in rats *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 517—524.