

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

**PERİVASKÜLER KATETERİZASYONLA
ARALIKLI VAZODİLATATÖR AJAN
UYGULAMASININ RATLARDA FLEP
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

KEREM YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi Hakan ÇİNAL

ERZURUM-2020

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

**PERİVASKÜLER KATETERİZASYONLA
ARALIKLI VAZODİLATATÖR AJAN
UYGULAMASININ RATLARDA FLEP
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

KEREM YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi Hakan ÇİNAL

ERZURUM-2020

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : 17.02.2020 tarih ve 2000051485 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Kerem YILMAZ**'ın; *"Perivasküler Kateterizasyonla Aralıklı Vazodilatatör Ajan Uygulamasının Ratlarda Flep Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi"* konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **24 ŞUBAT 2020** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği/oy çokluğu ile **kabul edilmiştir.**

Bilgilerinize arz ederiz.

Dr. Öğr. Üyesi Ensar Zafer BARIN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
24.02.2020

Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÇİNAL
Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif
Estetik Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
24.02.2020

Prof. Dr. Ümit Naci KARAÇAL
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif
Estetik Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
24.02.2020

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanımlar.....	2
2.2.Tarihçe.....	2
2.3.Derinin Kan Dolaşımı.....	3
2.4.Fleplerin Sınıflandırılması.....	5
2.4.1.Kutanöz Flepler.....	5
2.4.2.Kas Flepleri.....	7
2.4.3.Kemik Flepleri.....	8
2.5.Flep Fizyolojisi ve Patofizyolojisi.....	9
2.5.1. Flep Kan Akımının Düzenlenmesi.....	9
2.5.2. Flep Nekrozu.....	10
2.6.Flep Sağ Kalımını Arttırıcı Tedaviler.....	12
2.6.1.Geciktirme (Delay) Fenomeni.....	12
2.6.2. Mikrocerrahi Yöntemlerle İlave Arter ve Ven Anastomozları.....	12
2.6.3. Fiziksel Uygulamalar.....	12
2.6.4. Antikoagülanlar ve Antitrombositler.....	13
2.6.5. Steroidler.....	13
2.6.6. Serbest Radikal Temizleyicileri.....	13
2.6.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi.....	14
2.6.8. Antiadrenerjik İlaçlar ve Sempatik Reseptör Blokörleri.....	14
2.6.9. Doğrudan Düz Kaslara Etki Ederek Damar Genişleten İlaçlar.....	14
2.6.10. Kanın Reolojik Özelliğini Değiştiren Ajanlar.....	14
2.7. Bu Çalışmada Kullanılan Medikal Ajanlar.....	15
2.7.1.Lidokain.....	15
2.7.2. Papaverin.....	16

2.7.3. Nifedipin.....	17
2.8. Sıçan Karın Derisinin Kanlanması ve Çalışmada Kullanılan Flep Modeli.....	18
2.9. İndosiyenin Yeşili Anjiyografisi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Deney Gruplarının İsimlendirilmesi.....	21
3.2. Deneyde Uygulanacak Medikal Ajanların Hazırlanması.....	22
3.3. Cerrahi Teknik.....	22
3.4. Deney Sonucu Verilerin Elde Edilmesi.....	26
3.4.1. İndosiyenin Yeşili Anjiyografisi.....	26
3.4.2. Flep Nekroz Oranlarının Hesaplanması.....	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	30
4.1. Fleplerde Nekroze Alanların Tüm Flep Yüzey Alanına Oranları.....	30
4.2. Nekroz Oranlarının Gruplar Arası Karşılaştırması.....	30
4.3. Fleplerin SPY Analizlerinin Sonuçları.....	32
4.4. Fleplerin SPY Analizlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması.....	34
4.5. Femoral Arter SPY Analizlerinin Sonuçları.....	38
4.6. Femoral Arter SPY Analizlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	38
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	50

TABLolar DİZİNİ:

Tablo 2.3.1. Fleplerin sınıflandırılması.....	5
Tablo 4.1.1: Fleplerde nekroze alanların tüm flep yüzey alanına oranları.....	30
Tablo 4.1.2: Flep nekroz oranlarının istatistiki değerleri.....	30
Tablo 4.2: Nekroz ortalamalarını gösteren tablo.....	31
Tablo 4.3.1. Fleplerin SPY analizlerinin sonuçları ROI 1.....	32
Tablo 4.3.2. Fleplerin SPY analizlerinin sonuçları ROI 2.....	32
Tablo 4.3.3. Fleplerin SPY analizlerinin sonuçları ROI 3.....	33
Tablo 4.3.4. Fleplerin SPY analizlerinin sonuçları istatistiki değerleri.....	33
Tablo 4.4. Fleplerin SPY analizlerinin gruplar arası karşılaştırmasını gösteren tablo.....	34
Tablo 4.5.1. Femoral arter SPY analizlerinin sonuçları.....	38
Tablo 4.5.2. Femoral arter SPY analizlerinin sonuçları istatistiki değerleri.....	38
Tablo 4.6. Femoral arter SPY analizlerinin gruplar arası karşılaştırılmasını gösteren tablo.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1- Derinin beslenmesini sağlayan pleksus sistemi	4
Şekil 2: Fasyokutanöz fleplerde Cormack & Lamberty Sınıflaması.	6
Şekil 3: Fasyokutanöz fleplerde Mathes & Nahai Sınıflaması.....	6
Şekil 4: Fasyokutanöz fleplerde Nakajima Sınıflaması.....	7
Şekil 5: Kas fleplerinde Mathes & Nahai Sınıflaması.....	8
Şekil 6: Lidokainin kimyasal yapısı.....	15
Şekil 7: Papaverin'in açık kimyasal formülü.....	16
Şekil 8: Nifedipin'in açık kimyasal formülü.....	17
Şekil 9: Sıçan kasık flebinin vasküler yapısı.....	19
Şekil 10: Deneyde kullanılan rat yüzeysel epigasrik arter ada flebinin çizimi.....	23
Şekil 11: Flep pedikülünün iskeletize edilmiş son hali.....	24
Şekil 12: Rat sırt bölgesinde kataterin yerleştirilmesi amacıyla cep oluşturulması...24	
Şekil 13: Kateterin pediküle etki edecek şekilde yerleştirilmesi.....	25
Şekil 14: Flebin yerine sütürasyonu sonrası son görünümü.....	25
Şekil 15: Ratların SPY cihazındaki görüntüleme esnasındaki görüntüleri.....	26
Şekil 16: İntrakardiyak indosiyanin yeşili uygulamasının rat üzerinde gösterimi.....	27
Şekil 17: Flep üzerinde incelemeye alınan bölgelerin şematik olarak gösterimi.....	27
Şekil 18: Femoral arter indosiyanin yeşili tutulumlarının SPY cihazında gösterilmesi.....	28
Şekil 19: Flep indosiyanin yeşili tutulumlarının SPY cihazında gösterilmesi.....	28
Şekil 20: Nekroz-yaşayan alan oranlarının dijital ortamda program	29
Şekil 21: Gruplardan örnek ratların flep nekroz alanlarının görünümü.....	40

KISALTMALAR:

ATP: Adenozin Trifostat

Ca: Kalsiyum

CO₂: Karbondioksit

mg: Miligram

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

kg: Kilogram

cm: Santimetre

O₂: Süperoksit

SOD: Süperoksit Dismutaz

ICG: İndosiyenin yeşili

M.Ö. :Milattan önce

SSS: Santra sinir sistemi,

A-V: Atrioventriküler

ROI: Region of interest

HADYEK: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

ATADEM: Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bana aktaran çok değerli hocalarım Prof. Dr. Önder TAN, Doç. Dr. Osman Enver AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Sait ALĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Ensar Zafer BARIN, Dr. Öğr. Üyesi Abdülkerim OLĞUN ve Dr. Öğr. Üyesi Murat KARA'ya

Tez danışmanı olarak bu çalışmayı yapmamda büyük emekleri olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÇİNAL'a

Eğitim sürecinde birçok şey öğrendiğim, mutluluğumu ve üzüntümü paylaştığım başta Dr. Akın İNALÖZ, Dr. Mehmet Akif ÇAKMAK, Dr. Harun KARADUMAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma

İstatiksel analizlerde büyük yardımları olan Dr İdris BAYDAR'a

Hayatımın her döneminde emeği ve desteği ile yanımda olan, benden emeğini ve özenini esirgemeyen sevgili annem, babam ve ablalarıma

Her zaman sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim değerli eşim Tuğba KİPER YILMAZ'a ve hayatımın neşesi biricik kızım Duru'ya

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürler

Kerem YILMAZ

ÖZET

Perivasküler kateterizasyonla aralıklı vazodilatatör ajan uygulamasının ratlarda flep yaşayabilirliği üzerine etkisi

Amaç: Plastik cerrahinin temel öğelerinden olan flep cerrahisi 20. Yüzyılda büyük ilerleme kaydetmiştir. Mikrocerrahi de bu süreçte flep cerrahisinde çok önemli bir konum kazanmıştır. Mikrocerrahideki tüm gelişmelere rağmen parsiyel ya da tam flep kaybı bu uzun ve meşakatli operasyonların günümüzde de en önemli sorunu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada flep sağ kalımı üzerine olumlu etkileri gösterilmiş, klinik kullanımda belli bir standartı olmayan lidokain, papaverin ve nifedipin moleküllerinin uzun süreli vasküler pedikül etrafına verilmesi ile flep kaybının azaltılmasını amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda 45 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar grup1: kontrol, grup 2: lidokain, grup 3: papaverin, grup 4: nifedipin ve grup 5: lidokain+papaverin+nifedipin olmak üzere 5 eşit gruba ayrıldı. Tüm sıçanlardan yüzeysel epigastrik arter üzerinden 7x4 cm ebatında kasık flebi yalnızca vasküler pedikül ile bağlı kalacak şekilde kaldırıldı. Vasküler pediküle etki edecek şekilde 1 adet kateter yerleştirildi. 5 gün boyunca günde 2 defa lidokain 3mg/kg, papaverin 3mg/kg nifedipin 1mg/kg dozlarında olacak şekilde ilaç uygulaması bu kateterler yardımıyla yapıldı. 7. Gün SPY cihazı altında tüm sıçanlara indosiyanin yeşili anjiyografisi yapıldı. Dijital fotoğraf makinası ile flep fotoğrafları çekildi ve bilgisayar programı yardımı ile flep nekroz oranları hesaplandı.

Bulgular: Fleplerde nekroze alanın tüm flep alanına oranı kontrol grubunda %30,04, lidokain grubunda %18,52, papaverin grubunda %9,25, nifedipin grubunda %10,32 ve üç ilacın da uygulandığı grupta %9,82 olarak görülmüştür. SPY incelemesi sonucu en yüksek ihtimalli nekroz bölgesi olan ROI3'de indosiyanin yeşili tutulumu kontrol grubunda %94,50, lidokain grubunda %115,60, papaverin grubunda %145,46, nifedipin grubunda 155,95, üç ilacın da uygulandığı grupta %135,81 olarak hesaplanmıştır.

İstatistiki inceleme sonrasında kontrol grubu ile tüm diğer gruplar arasında nekroz oranları açısından anlamlı fark izlendi ($p=0,005$). Aynı şekilde SPY incelemesi sonucu da kontrol grubu ile tüm diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu izlendi ($p=0,000$). Papaverin ve nifedipin lidokaine göre anlamlı şekilde daha etkili bulundu.

Sonuç: Perivasküler kateterizasyonla aralıklı vazodilatatör ajan uygulamasının flep yaşayabilirliği üzerine olumlu etki yaptığı görülmüştür. Belirtilen dozlarda papaverin ve nifedipin en etkili moleküller olarak görülmüştür.

Anahtar kelimeler: flep, indosiyanin yeşili, lidokain, papaverin, nifedipin

ABSTRACT

Effect of intermittent vasodilator agent administration with perivascular catheterization on flap viability in rats

Objective: Flap surgery, one of the basic elements of plastic surgery, has made great progress in the 20th century. Microsurgery also gained a very important position in flap surgery during this process. Despite all the developments in microsurgery, partial or full flap loss remains the most important problem of these long and arduous operations today. Positive effects on flap survival were shown in this study and we aimed to reduce flap loss by introducing lidocaine, papaverine and nifedipine molecules around the long-term vascular pedicle, which are not standard in clinical use.

Method: 45 Sprague-Dawley female rats were used in our study. Rats were divided into 5 equal groups: group 1: control, group 2: lidocaine, Group 3: papaverine, group 4: nifedipine and group 5: lidocaine+papaverine+nifedipine. Of all rats, a 7x4 cm inguinal flap was removed through the superficial epigastric artery so that it was connected only with the vascular pedicle. 1 catheter was inserted to act on the vascular pedicle. Lidocaine 3mg/kg 2 times per day for 5 days, papaverin 3mg/kg nifedipin 1mg/kg doses were administered with the help of these catheters. On the seventh day, indocyanin green angiography was performed on all rats under the SPY device. Flap photos were taken with a digital camera and flap necrosis rates were calculated with the help of a computer program.

Results: The ratio of necrosis area to whole flap area was 30.04% in the control group, 18.52% in the lidocaine group, 9.25% in the papaverine group, 10.32% in the nifedipine group and 9.82% in the group where all three drugs were administered. As a result of SPY analysis, indocyanin green involvement was calculated as 94.50% in the control group, 115.60% in the Lidocaine group, 145.46% in the papaverin group, 155.95% in the nifedipine group and 135.81% in the group where all three drugs were administered.

A significant difference in necrosis rates was observed between the control group and all other groups after statistical analysis ($p=0,005$). Likewise, SPY analysis showed a significant difference between the control group and all other groups ($p=0.000$). Papaverine and nifedipine were significantly more effective than lidocaine.

Conclusion: Intermittent vasodilator agent administration with perivascular catheterization were shown to have a positive effect on flap viability. Papaverine and nifedipine were seen as the most effective molecules at specified doses,

Key words: flaps, indocyanine green, lidocaine, papaverine, nifedipine

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Doku defekti travmaya sekonder, konjenital veya tümör rezeksiyonu kaynaklı oluşan mortalite ve ciddi morbiditeye neden olabilecek mutlaka çözülmesi gereken tıbbi bir sorundur. Rekonstrüktif cerrahinin temel amacı doku defektinin onarımı ve fonksiyonel geri kazanımdır. Bu amaçla birçok yöntem olmakla birlikte en etkili ve kabul gören yöntem flep cerrahisidir. Bir doku defektinin onarımında estetik görünümün korunması, onarılan dokunun fonksiyonunun geri kazanılması ve donör alanda morbidite yaratılmaması temel amaçlar olmalıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı flep cerrahisi günümüzde mikrocerrahi ile birlikte anılmaktadır. Mikrocerrahideki gelişmeler sayesinde hem estetik hem de fonksiyonel sonuçların çok daha iyi olması, hem de donör alan morbiditesinin azaltılması yönünde ciddi ilerlemeler sağlanmıştır(1).

Flep fizyolojisinin yapılan çalışmalar ile daha iyi anlaşılması, klinik ve anatomik çalışmalar ile flep vasküler yapılarının daha iyi öğrenilmesi, mikrocerrahi alet ve cihazlardaki teknolojik gelişmeler karmaşık doku defektlerinde flep cerrahisinin kullanımındaki başarı oranlarını önemli ölçüde arttırmıştır.

Şüphesiz flep cerrahisi başarı oranları deneyimli kliniklerde oldukça yüksek görülmekle birlikte kısmi ya da tam flep kaybı halen en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzun süren ve ciddi emek harcanan, mikrocerrahi gerektiren operasyonlarda oluşabilecek flep kaybı hem hasta hem de cerrah açısından istenmeyen durumlardır. Bu durumun engellenmesi amacıyla klinik ve deneysel birçok çalışma mevcuttur ve her geçen gün yenileri literatüre eklenmektedir. Bu amaçla birçok farklı ajan, yöntem denenmiştir ve şüphesiz ki denenmeye devam edecektir.

Deneysel çalışmaların sonucunda çok fazla miktarda ajanın flep cerrahisini olumlu yönde etkilediği görülmekle birlikte bu ajanlardan çok azı klinik olarak denenmiştir. Klinik denemesi mevcut olan maddelerin de çok azı rutin kullanıma girmiştir.

Vazodilatatör ajanlar operasyon esnasındaki vazospazmın tedavisi amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır(2). İngiltere merkezli bir çalışmada plastik cerrahların operasyon esnasındaki vazospazmın çözümü için en çok kullandıkları moleküller

papaverin, kalsiyum kanal blokörleri ve lokal anestezi olarak sıralanmıştır(3). On beş makalenin incelendiği bir başka çalışmada, en yaygın kullanılan moleküller sırasıyla kalsiyum kanal blokörleri (verapamil ve nifedipin), papaverin ve lidokain olarak raporlanmıştır(4).

Bu çalışmadaki amacımız vasküler bir pedikül üzerinden beslenen flep dokusu modelinde etkinlikleri klinik kullanımda kabul görmüş, uzun yıllardır kullanılan, lokal kullanımda güvenilir, sistemik etkileri ve yan etkileri de iyi bilinen, kolay ulaşılabilir ve maddi olarak da uygun olan lidokain, papaverin ve nifedipin moleküllerini direkt vasküler yapı etrafına kateter yardımıyla belli aralıklar ile uzun süreli vererek flep sağ kalımı üzerine bilinen olumlu etkilerinden en fazla şekilde yararlanılması ve bu sayede flep kaybının en aza indirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Flep, doku defektlerinin onarımı, ve ya fonksiyon kaybının düzeltilmesi amaçlı vücudun belli bölgelerinden alınan, kendi vasküler beslenmesi olan doku parçasıdır. Flepler basitçe deri ve deri altı dokular ile deri, kas, kemik, yağ ya da fasyanın herhangi bir kombinasyonunu içeren kompozit dokulara kadar değişkenlik gösterir(1, 5).

2.2.Tarihçe

Flep sözcüğü köken olarak 16.yy Hollandaca 'sına ait 'geniş ve gevşekçe sallanan, tek tarafından bağlı olan' anlamına gelen flappe sözcüğünden gelmektedir(6). Kayıtlara geçen ilk fleple rekonstrüksiyon işlemi Sushruta Samita 'nın yanak flebi ile burun defektlerinin onarımını tarif ettiği M.Ö. 600 lü yılları göstermektedir(1). Yüzyıllar sonra 1597'de Tagliacozzi kol flebi ile burun rekonstrüksiyonunu bildirmiştir. Gaspare Tagliacozzi plastik cerrahi de ilk kitap olarak kabul edilen "De Curtorum Chirurgia Per Institionem (Venice, 1597)" adlı kitabında burun rekonstrüksiyonu için uyguladığı kol flebinden bahsetmiştir(7).

Bundan sonraki süreçte 19. yy'a kadar durgun bir döneme girilmiş olup, önemli bir gelişme olmamıştır. Carpué ve Von Graefe 19. yüzyıl başında, Hint yöntemi ve Tagliacozzi yöntemi ile burun rekonstrüksiyonları yapmışlardır. Fleplerin gelişimi I.

ve II. Dünya savaşlarının da etkisiyle oldukça hızlı bir şekilde olmuştur. I. Dünya Savaşı'nda random flep olan "tüp flepler" in popülaritesi hızla artmıştır. Tüp flepler 1917'de Gillies ve Filatov tarafından geliştirilmiş ve bu flepler "Gillies-Filatov" tüp flepleri olarak isimlendirilmiştir(8).

McGregor ve Morgan 1950-1975 yıllar arası dönemde random ve aksiyel fleplerden bahsetmişler, tam olarak açıklayamamaları da aralarında farklar olduğunu ifade etmişlerdir. İlerleyen süreçte McGregor 1963'de temporal flebi, Bakanjiman 1965'de deltopektoral flebi tanımlamıştır. Ger 1977'de kas fleplerini, Ponten 1981'de fasyo-kutan flepleri tanımlamıştır(9).

Mikrocerrahinin klinik olarak ilk uygulaması 1964'te kopan bir kolun replantasyonu ile başlamıştır(10). İnsanda ilk serbest flep nakli resmi olarak 1971 yılında serbest kasık flebinin eksternal karotid arter ve internal juguler ven kullanılarak yüze taşınmasıdır(11). Mathes ve Nahai 1981'de kas fleplerini damarsal yapılarına göre sınıflandırmıştır(12). Yine aynı yıl Cormack ve Lamberty fasyokutan flepleri anatomik olarak sınıflandırmışlardır(13). Taylor 1987'de anjiozomları tanımlamıştır(14).

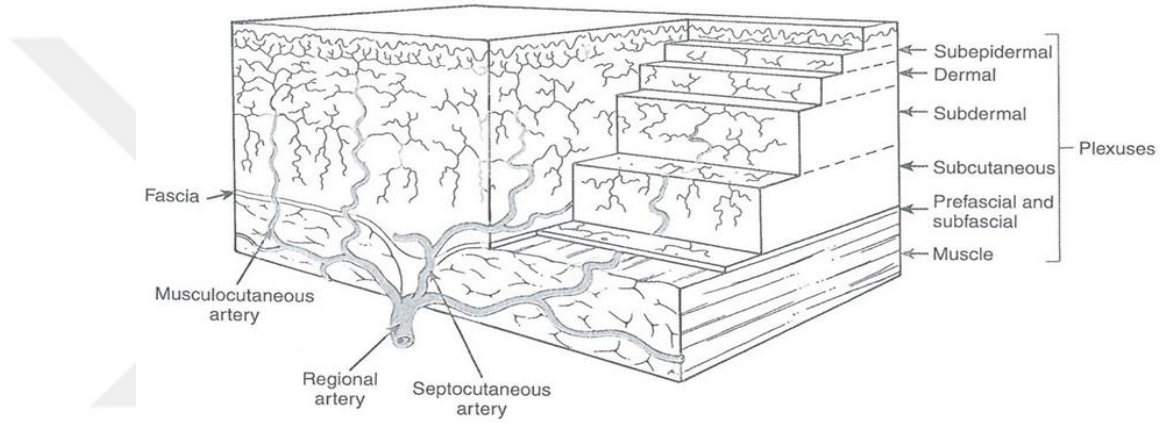
Song ve arkadaşları 1984'de serbest anterolateral uyluk flebini ve flebin septokutan perforatörlere dayalı olarak kaldırılmasını tarif etmiştir(15). Koshima ve Soeda 1989'da 2 hastada inferior epigastrik arter perforatör flebini başarıyla uygulamıştır(16). Allen & Treece ilk kez perforatör flepleri meme rekonstrüksiyonunda kullandıkları bir çalışma yayınlamışlardır(17).

2.3.Derinin kan dolaşımı

Bir flep ile rekonstrüksiyonun başarılı olabilmesi için anatomik bilgiler eşliğinde planlama yapılması mutlaka gereklidir. Planlamanın doğru yapılabilmesi için de deri kan akımının anatomisinin ve fizyolojisinin bilinmesi gerekmektedir. Flepler makro ve mikro olmak üzere iki ana sistem üzerinden perfüze olmaktadır. Bu her iki sistemi etkileyen durumlar flep cerrahisinin nihai sonucuna etki edecek olan hususlardır.

Derinin dolaşımı temel olarak aorttan çıkan segmental damarlar aracılığıyla olmaktadır.

Taylor ve Palmer derinin dolaşımı hakkında anjiyozom ve fasiyokutanöz pleksus kavramlarını ortaya atmışlardır. Buna göre kan tedarikinin sadece deride değil, aynı zamanda tüm doku katmanlarında da sürekli üç boyutlu bir damar ağı içerdiğini göstermiştir. Deri ve derin dokulardaki bir kaynak arterin anatomik bölgesi çoğu durumda anjiyom kavramı olarak tanımlanan şeyi doğurur. Arterler, vücudun bağ dokusu çerçevesini yakından takip eder. Derinin birinci tedarikçisi farklı bölgelerde kalibre, uzunluk ve yoğunluğa göre değişkenlik gösteren direkt kutanöz arterlerdir. Bu birincil tedarikçi birçok indirekt damar tarafından da desteklenir. Ayrıntılı anatomik çalışmalar insanda 374 adet perforatör olduğunu göstermiştir(18).



Şekil 1- Derinin beslenmesini sağlayan pleksus sistemi (Mathes SJ, Nahai F: Reconstructive Surgery: Principles, Anatomy, and Technique. New York Churchill Livingstone, 1997.)

Derinin kan akımı; cilt, cilt altı yağ doku ve fasya olmak üzere üç anatomik seviyede; subepidermal, dermal, subdermal, subkutan ve fasyal olarak beş damar pleksusundan oluşmuştur.

Derinin mikro dolaşımı, çapı 300 mikrondan daha az olan arterioller seviyesinde başlar. Direkt kutanöz, fasiyokutanöz ve muskulokutanöz damar ağının son dallarından kaynaklanan arterioller, damar iç çapının 30 mikrondan daha küçük olmasıyla terminal arterioller meydana getirir. Terminal arterioller 10 ile 30 mikron arasında çapa sahip, subdermal pleksusu oluşturan damarlardır. Terminal arterioller seviyesinde, duyulu düz kaslardan oluşan prekapiller sfinkterler mevcuttur. Kan

akımında son kontrol noktası prekapiller sfinkterlerdir. En uç noktada 3 ile 7 mikron arası çaplara sahip kapillerler bulunur. Kapillerlerin devamında, 8 ile 30 mikron arası çapa sahip postkapiller venüller başlar. Böylece kan, arteriyel sistemden venöz sisteme geçmiş olur. Postkapiller venüller çapı 50 mikrona kadar olan toplayıcı venüllerle devam eder. Toplayıcı venüller seviyesinde damar duvarında perisitler ve düz kas hücreleri yer almaya başlar(19).

2.4.Fleplerin sınıflandırılması

Flepler içeriğine, kan akımına ve hareket tiplerine göre sınıflandırılabilir.

Tablo 2.3.1. Fleplerin sınıflandırılması

Transfer tekniğine göre flepler	Doku içeriğine göre flepler	Beslenme tipine göre flepler
<ul style="list-style-type: none"> • Lokal flepler • İletme flepleri • Rotasyon ve transpozisyon flepleri • İnterpolasyon flepleri • Pediküllü flepler • Subkutanöz flepler • Uzak flepler • Direkt flepler • Tüp flepler • Mikrovasküler flepler 	<ul style="list-style-type: none"> • Kutanöz flepler • Fasyokutanöz flepler • Myokutanöz flepler • Kas flebi + deri greftlemesi • Osteokutanöz flepler • Sensorial flepler 	<ul style="list-style-type: none"> • Muskulokutanöz arterden beslenen flepler • Random kutanöz flepler • Myokutanöz flepler • Septokutanöz flepler • Fasyokutanöz flepler • Aksiyel arteryel flepler

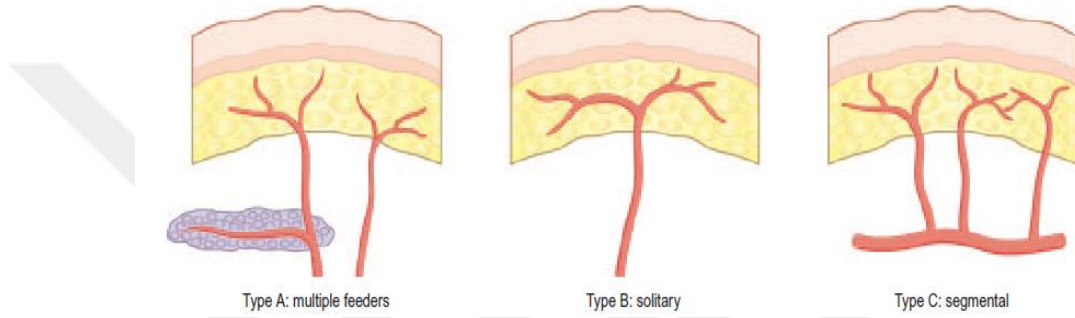
(Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and Physiology of Skin Surgery (In: McCarthy JG (Eds). Plastic Surgery, Philadelphia. WB Saunders, 1990: 275-328'den alınmıştır).

2.4.1.Kutanöz Flepler:

Cilt fleplerinin sınıflandırılabilmesi için birçok çalışma ortaya konmuştur. Bunlardan başlıca kabul görenlerini sıralamak gerekirse:

2.4.1.1. Cormack & Lamberty Sınıflaması:

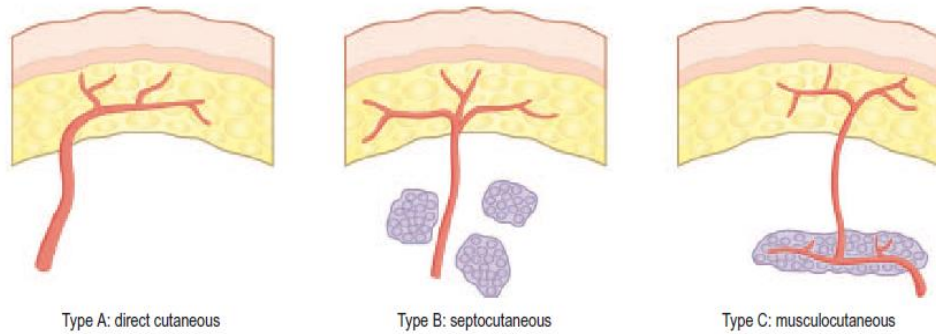
Fasyokutanöz flepleri fasyal pleksuslarının dolaşımının kaynağına göre 3 ana grup altında sınıflandırmıştır. Tip A birçok özel olarak isimlendirilmemiş fasyal besleyici damarlara ya da perforatörlere sahiptir. Random cilt fleplerini anımsatmaktadır. Tip B flepler büyük ve tek septokutanöz perforatör içermektedir. Tip C flepler hemen her zaman minik segmental septokutanöz dallardan oluşan bir damar ile beslenmektedir ve bu yüzden bu tarz fleplerin kaynak arterleriyle birlikte kaldırılmaları gerekmektedir(20).



Şekil 2: Fasyokutanöz fleplerde Cormack & Lamberty Sınıflaması. (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13.)

2.4.1.2. Mathes & Nahai Sınıflaması:

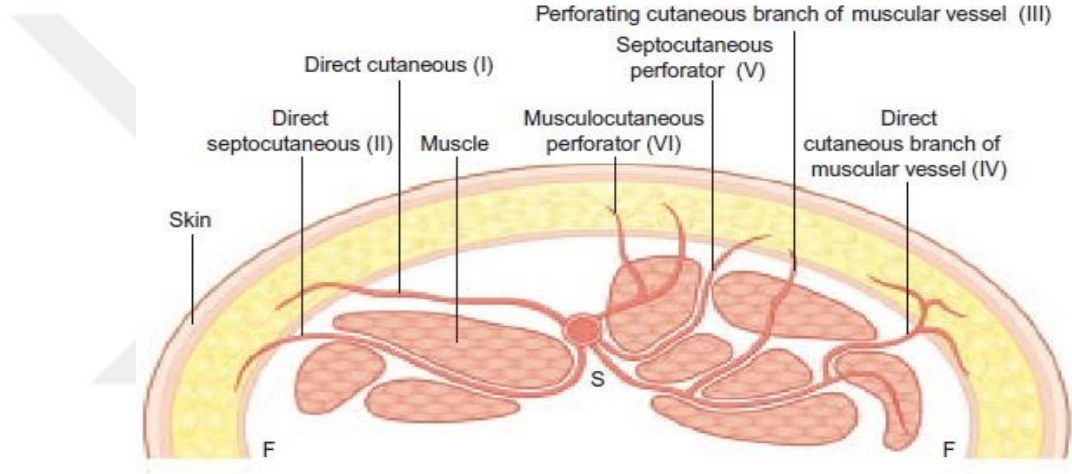
Mathes & Nahai daha sonraları fasyokutan flepleri Cormack & Lamberty ile benzer şekilde derin fasyal perforatörlerinin kaynağına göre alt kategorilere ayırmıştır.(21)



Şekil 3: Fasyokutanöz fleplerde Mathes & Nahai Sınıflaması. (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13.)

2.4.1.3. Nakajima Sınıflaması:

Nakajima fasyokutan flepleri her biri belirgin bir şekilde farklı derin fasya perforatörlerine göre 6 alt gruba ayırarak şekilde genişletmiştir. Tip 1 direkt kutanöz flepler. Tip 2 direkt septokutanöz flepler. Tip 3 kas damarından ayrılan cilt perforatöründen beslenen flepler. Tip 4 muskulokutanöz perforatör flepler. Tip 5 septokutanöz perforatör flepler. Tip 6 kas damarlarının direkt kutanöz dallarından beslenen flepler

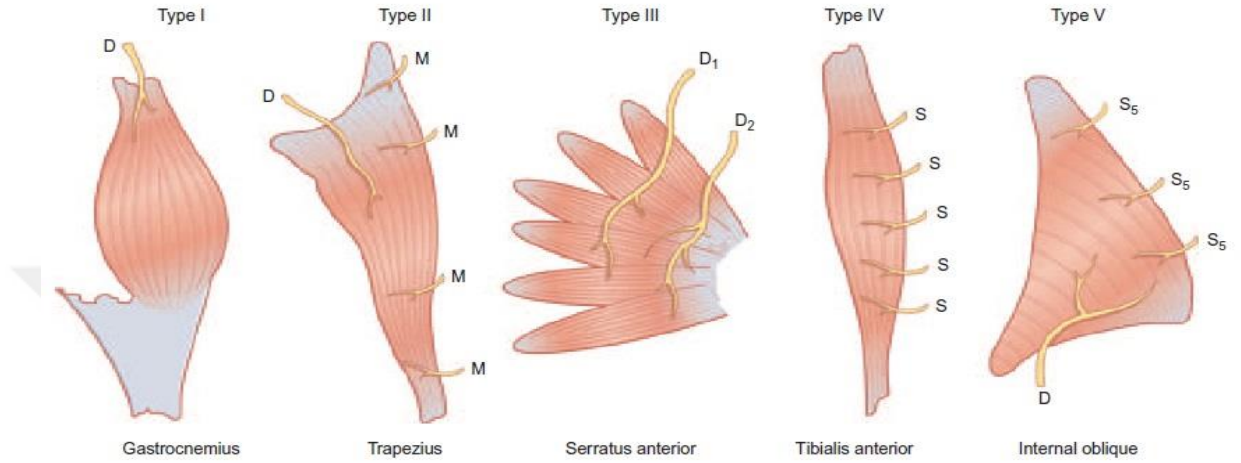


Şekil 4: Fasyokutanöz fleplerde Nakajima Sınıflaması. (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13.)

2.4.2.Kas Flepleri: Birçok durumda kas flepleri yumuşak doku avantajları sayesinde kutanöz fleplerin önüne geçmektedir. Bu da flep sağ kalımını sağlayabilmek için karmaşık pedikül yapısının anlaşılmasını zaruri kılmaktadır.

2.4.2.1. Mathes & Nahai Sınıflaması: Birçok açıdan değerlendirildiğinde yapılmış en öğretici sınıflandırma olarak kabul edilmiştir. Tüm kaslar kan akışını sağlayan köklerin benzerliklerine göre sınıflandırılmıştır. Bu o kadar yaygın bir bilgi haline gelmiştir ki ek bir tartışma neredeyse gereksizdir. Öte yandan muskulokutanöz perforatörlerin çoğunluğunun dominant pedikülün kasa girdiği yerin

yakınından ortaya çıkması tesadüf değildir. Zeki bir flep cerrahının kası koruyarak bu cerrahiye gerçekleştirebilmesi için; en güvenilir kas tipleri, hangi pedikülü dominant ve genellikle nerede lokalize olduğunu iyi bilmesi gerekmektedir(22).



Şekil 5: Kas fleplerinde Mathes & Nahai Sınıflaması. (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13.)

2.4.2.2. Taylor Sınıflaması: Taylor kasları motor innervasyonlarına göre alt gruplara sınıflandırmıştır. Bu dinamik kas transferi için fonksiyonel bir kas elde etmek için gerekli bir bilgidir(23).

2.4.3. Kemik Flepleri: Kemik flepleri nadir olarak kullanılan ama kullanım gereksinimi durumunda eşsiz olan flep çeşididir. Yine diğer fleplerde olduğu gibi iyi bir sistem bu flepleri dolaşım patternine göre en iyi tanımlayacak sistem olacaktır.

2.4.3.1. Serafin Sınıflaması: Serafin kemik fleplerinin sınıflamada direkt(endosteal) ve indirekt(periosteal) dolaşım parametresini kullanmıştır.

2.4.4. Kombine Flepler: Tek bir donör saha kullanılarak kompleks doku defektlerinin ve farklı doku eksikliklerinin kapatılması amacıyla kullanılan flep çeşitleridir. Konjoid(yapışık) ve kimerik flepler bu sınıfa girmektedir.

2.5.Flep Fizyolojisi ve Patofizyolojisi

Flep cerrahisi vücuttaki var olan bir dokunun başka bir bölgeye aktarılması olayıdır. Aslında flep dolaşımı ve fizyolojisi denilen durum vücudun kendi dolaşımının tarifidir. Deri dolaşımımıza baktığımızda makro ve mikro dolaşım olmak üzere 2 ana basamaktan oluştuğunu görmekteyiz. Makro dolaşım flebi oluşturan ana yapı olmakla birlikte, Hücresel düzeyde O₂ ve besin sağlanması ayrıca CO₂'nin uzaklaştırılması ise mikro dolaşım düzeyinde olur(22, 24).

Flep operasyonu esnasında normal anatomik yapı kontrollü olarak bozulacağından doku dolaşımında bozulma meydana gelecektir. Sempatik innervasyonda oluşacak bozukluk da buna eklenince vazokonstriktör maddelerinde salınımı artacaktır. Bunun sonucu olarak flebin distal kesimlerinde iskemi oluşacaktır. Mikrosirkülasyondaki bozulma derecesi flebin canlılığını belirleyecektir. Özellikle ilk 24 saat sonraki sürecin nasıl ilerleyeceğini belirlemede en kritik dönemdir(25).

Oluşan iskemi sonrasında doğal olarak hücresel düzeyde bazı metabolik değişiklikler oluşur. Oksijen eksikliği sonrası metabolizmada anaerobik dolaşıma yönelim olur ve bu da süperoksit radikallerin miktarında artış ile sonuçlanır(1). Glukoz hızla tükenirken laktat hızla artar. Bu durum kanın akışkanlığının ve de pıhtılaşma özelliğinin de değişmesine neden olarak sekonder etkiler de yaratır. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron içerdiklerinden kararsız moleküllerdir. Kararlı hale geçebilmek için elektrona ihtiyaç duyarlar. Bir moleküle saldırır, onu okside ederek elektronunu ele geçirir. Etkilediği molekülü de kararsız hale getirdiğinden oluşacak zincir reaksiyon dizisi hücrenin hasarlanmasıyla sonuçlanır(26).

2.5.1. Flep Kan Akımının Düzenlenmesi: 100 gr deri dokusu için ortalama 20ml kan akımı gerekmektedir. Her dokunun gereksinim duyduğu miktar değişkenlik gösterir. Derinin kan akımı lokal ve sistemik olmak üzere iki seviyede kontrol edilmektedir.

2.5.1.1.Sistemik Etkenler:

- **Nöral Kontrol:** Damar düz kas tonusunun arteriyol ve arteriyovenöz anastomoz seviyesinde sempatik lifler ve beta adrenerjik reseptörler ile düzenlenmesi(18, 27, 28).
- **Hormonal Kontrol:** Sistemik cevabın sonucu ortaya çıkan kontrol mekanizmasıdır. serotonin, tromboksan A2 ve prostaglandin F2 α sistemik vazokonstruktörlere örnektir. Prostaglandin E1, prostaglandin I2 (prostasiklin), histamin, bradikinin ve lökotrien C4 ve D4 ise vazodilatatörlere örnek verilebilir(29).

2.5.1.2.Lokal Etkenler:

- **Metabolik Faktörler:** Hiperkapni, hipoksi, asidoz, hiperkalemi, hipertermi vazodilatasyona neden olurlar.
- **Fiziksel Faktörler:** Miyojenik refleks(Damarın distansiyonuna vazokonstruksiyon ile cevap vermesidir), lokal hipotermi(damar düz kaslarını etkileyerek kan akımını azaltır), artmış viskozite(%45 üzerine çıkması kan akımını azaltır)

Flep cerrahisi esnasında pedikül akımı korunsa bile flebin uç kısmında kan akımı ilk 6-12 saatte normal akımın %20 sinin altına düşer. Flebin uç kısımlarının yaşayabilmesi amacıyla özellikle ilk 12 saat yeterli kan akımının sağlanması gerekmektedir. Eğer bu saatler içerisinde doku iskemik kalırsa tekrar akım gelmesi durumunda reperfüzyon hasarı görülmesi kaçınılmazdır. 2-3 gün içerisinde yeni damarlanmaların oluşması sayesinde perfüzyonun düzelmesi beklenir. Kan akımı ilk 1-2 hafta normal kan akımının %75 ine, 3-4 hafta içerisinde de %100'üne kadar yükselebilmektedir(5). Bu kritik süreç reperfüzyon hasarı yönünde ilerlerse mikro damarsal yapı bozulur ve doku nekrozu görülür(30, 31).

2.5.2. Flep Nekrozu: Kerrigan flep nekrozunun nedenlerini çalışmasında şu şekilde belirtmiştir(28).

- Ameliyat öncesi flep dizaynının hatalı yapılması
- Hastanın premorbid durumu
- Operasyon esnasındaki teknik hatalar

- Pediküle bası olması
- Postoperatif pedikülde bükülme
- Alıcı damarların seçimindeki hatalar
- Enfeksiyon
- Arteriyel ve venöz tromboz
- Distal iskemi

Flep cerrahisindeki ilerlemelere rağmen iskemi reperfüzyon hasarına bağlı flep nekrozu önemli sorun teşkil etmektedir(32). Flep yaşaya bilirliliğini belirlemede arteriyovenöz şantların önemli bir role sahip olduğu, cerrahi sonrası dönemde kan akımının distal kısma ulaşmasını engellediği gösterilmiştir(33). Bu çalışmanın ardından Kerriganın yaptığı çalışmalarda arteriyovenöz şantların flep uç kısımlarının yaşaya bilirliliği üzerine kısmi bir etkisi olduğu ortaya konmuştur(28). Tüm bu çalışmalara bakıldığında distal flep nekrozu her ne etkiyle olursa olsun yetersiz son akım sonucudur.

Khibani ve Kerrigan deneysel çalışmalarında cilt flepleri ve kas flepleri arasında iskemi ve reperfüzyon cevaplarında farklılık olduğunu göstermiştir(34). 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 kayıplarına bakıldığında ise arteriyel ve venöz yetmezlikler üzerine birçok çalışma görülmektedir. Yeterli arteriyel akımın olması tek başına yeterli değildir. Olası venöz geri dönüş bozukluğunun da flep nekrozu oluşturduğu açıkça gösterilmiştir(35).

Serbest doku nakilleri incelendiğinde, venöz oklüzyon arteriyel oklüzyona oranla daha sık görülmektedir. Acilen düzeltilmez ise flep kaybı ile sonuçlanmaktadır. Çoğu pediküllü flepte arteriyel ve venöz yetmezlik birbirine bağımlı olarak gerçekleşir. Primer venöz ve arteriyel iskemi ile yapılan deneysel çalışmalarda venöz iskeminin daha çok istenmeyen sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir(36).

2.6.Flep Sağ Kalımını Arttırıcı Tedaviler

Flep sağ kalımını arttırmak flep cerrahisinin her basamağıyla yakından ilişkilidir. Doğru hasta ve flep seçimi, alıcı sahanın hazırlanması, flebin usulünce disseksiyonu, alıcı alana uygun şekilde yerleştirilmesi, postoperatif yakın gözlem. Her bir basamaktaki yaşanabilecek bir problem flep nekrozu ile sonuçlanacağından sağ kalımı arttırmaya yönelik tedaviler her bir basamağa uygulanabilecektir ve denenmiştir(28, 37).

2.6.1.Geciktirme (Delay) Fenomeni:

Cerrahi geciktirme işlemi 'delay yöntemi' üzerine yapılan birçok çalışma sonrası flep sağ kalımını arttırdığı gösterilen tek gerçekçi yöntemdir(38). Geciktirme işlemi sonucu flebin uzun aksında yeni damarsal yapılanmalar, damar boyutu ve subdermal pleksuslarda küçük damarların sayısında artış tespit edilmiştir(33, 39). Başka bir çalışmada geciktirme işlemi sonrasında flepte meydana gelen ilk olayın yeni damar oluşumu değil, mevcut damarlarda genişleme olduğu ifade edilmiştir(40). Bir diğer çalışmada flep geciktirmenin iskemi reperfüzyonun daha kontrollü olarak yapılmasını ve bu sayede buna bağlı ürünleri oluşumunun azalmasını sağladığını, sonuç olarak flepte nekrozu önlediğini göstermişlerdir(41). Delay işleminin perforatör flep canlılığını da arttırdığı gösterilmiştir(42).

Farmakolojik delay kavramı da yapılan çalışmalar sonucu bulunmuştur. Burada protein kinaz aktivasyonunun iskemik koşullandırma ile gerçekleştirilmesi esas olandır(43). Diğer bir farmakolojik delay metodu ise aynı işlemin geç fazını taklit eden sentetik bir molekül olan Monofosforil Lipid-A kullanılmasıdır(44).

2.6.2. Mikrocerrahi Yöntemlerle İlave Arter ve Ven Anastomozları:

Venöz süperşarjın epigastrik perforatör flep modelinde flep sağkalımını arttırdığı(45), yine başka bir çalışmada ters akımlı sural flep cerrahisinde venöz süperşarjın da flep sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir(46).

2.6.3. Fiziksel Uygulamalar:

Fleplerin nemli tutulması(47), hipoterminin vazokonstrüksiyon yoluyla ve kan akışkanlığında azalmaya neden olarak deri kan akımını azalttığı, flep sıcaklığının

arttırılmasının ise kan akımını arttırdığı(48), deney hayvanlarında ısı şokunun flep canlılığına katkı yaptığı(49), yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.

2.6.4. Antikoagülanlar ve Antitrombositler:

- Dextran (kan vizkositesi, trombosit agregasyonu ve adezyonunda azalma, kanama zamanında uzama)(50).
- Hiruda medicinalis (sülükler venöz konjesyonu sahip oldukları Hirüdin sayesinde engellemektedirler. Heparinin aksine hirudin fonksiyonu için Antitrombin -3'e ihtiyaç duymaz(51).
- Aspirin (trombosit fonksiyonlarını bozarak kümelenmelerini engeller, ideal dozu 50-100 mg arasındadır(35).
- Heparin (antikoagülan etki)(52). Bu moleküller yapılan deneysel çalışmalarda flep sağ kalımına olumlu etkili bulunmuşlardır.

2.6.5. Steroidler:

Hem deneysel hem de klinik olarak kullanılmaktadırlar. Antiinflamatur ve membran stabilizasyonu etkileri vardır. Sistemik steroidlerin enfeksiyon gibi önemli riskleri olduğu da bilinmektedir. Anti ödem amacıyla klinik kullanımları sıklıkla (37, 53).

2.6.6. Serbest Radikal Temizleyicileri:

Sığır kaynaklı Süperoksit dismutaz'ın kadavra kaynaklı böbrek transplantasyonlarında akut rejeksiyonu engellediği bildirilmiştir(54). Klinikte süperoksit dismutazın flep yaşaya bilirliliği üzerine bir çalışma olmamakla birlikte hayvan deneylerinde olumlu etki yaptığı gösterilmiştir(55). Vitamin E ile prostasiklinin eş zamanlı kullanımının hayvan deneylerinde reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir(56). Allopurinol bir ksantin oksidaz inhibitörüdür. Bu sayede reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu azaltır. İskemi esnasında insan derisinde ksantin oksidaz aktivitesi etkilenmez(57). Buna rağmen klinik bir çalışmada replantasyon yapılan hastalarda anlamlı sonuç da bulunmuştur(58). Deferoksamin'in (bakteriyel siderofor), serbest radikalleri bağlaması nedeniyle flep nekrozunu azalttığı tespit edilmiştir(59). Mannitol (osmoterapik)(60), Anisodamin (alfa-1 reseptör antagonisti)(60), Coenzim Q (vitamin türevi)(61), Fosfokreatin (yüksek enerjili

fosfor)(62); bu 4 molekül de deneysel çalışmalarda iskemi reperfüzyon hasarının azaltılmasında etkili bulunmuşlardır.

2.6.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi:

Rat abdominal fleplerinde etkinliği gösterilmiştir(63). Etkinliğini süperoksit dismutaz enziminin etkinliğini arttırarak gösterir(64).

2.6.8. Antiadrenerjik İlaçlar ve Sempatik Reseptör Blokörleri:

Guanetidin (Antihipertansif)(65), Dobutamin (Sempatomimetik)(66), L-Arginin (Amino asit)(66), Terbutalin (β_2 adrenerjik reseptör agonisti)(67), Naftidrofuril (arteriyal vazodilatör)(67), Trimetazidin (antianjinal)(67), Fenoksibenzamin'in (sempatolitik ajan)(67), Fentolamin'in (alfa adrenerjik antagonist)(68), Klorpromazin(direkt vazodilatör ve antipsikotik)(59), tüm bu moleküller yapılan deneysel çalışmalarda flep sağ kalımı üzerine olumlu etkileri bulunmuştur

Rezerpin (antiadrenerjik etkili, antipsikotik, antihipertansif)(69), Fenilepinefrin ve Dopamin (nörotransmitter)(66), Propranolol (β -adrenerjik bloker)(70) bu moleküller ise yapılan deneysel çalışmalarda flep sağ kalımına üzerine olumlu etkileri bulunmamıştır.

2.6.9. Doğrudan Düz Kaslara Etki Ederek Damar Genişleten İlaçlar:

Hidralazin (intrasellüler c-AMP konsantrasyonlarını arttırarak arteriyel düz kaslarda relaksasyon)(67), Nitrogliserin (arteriyel sistemden ziyade venöz sistem üzerine etkili vazodilatör)(71), Nifedipin (kalsiyum kanal blokörü, damar düz kaslarında vazodilatasyon)(72, 73), Verapamil (kalsiyum kanal blokörü, damar düz kaslarında vazodilatasyon)(74), Kalsitonin gen ilişkili peptit (arteriyel dilatasyon)(75), Buflomedil (periferik vasküler hastalık tedavisi)(76) bu moleküller yapılan deneysel çalışmalarda flep sağ kalımı üzerine olumlu etkileri bulunmuştur.

2.6.10. Kanın Reolojik Özelliğini Değiştiren Ajanlar:

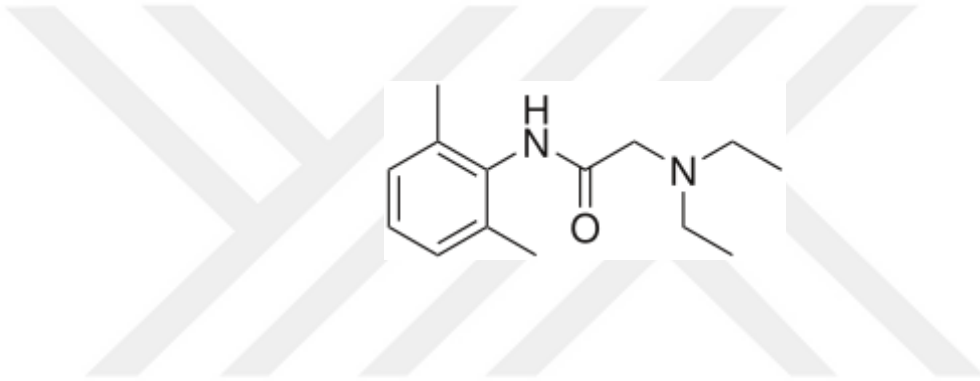
Fluosol (kanın oksijen taşıma kapasitesini artırır) etkili bulunmamıştır(77), Pentoksifilin (eritrositlerin deforme olma özelliğini arttırarak kan akımı özelliğini

düzelten bir reolojik ajandır) ise etkili bulunmuştur(78), Piracetam (Eritrositlerin damar endoteline yapışmasını azaltma)(79) etkili bulunmuştur.

2.7. Bu Çalışmada Kullanılan Medikal Ajanlar:

2.7.1.Lidokain:

Lidokainin kimyasal ismi 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylpheny) acetamid'dir. Formülü C₁₄H₂₂N₂O olup molekül ağırlığı 234.34g/mol'dür.



Şekil 6: Lidokainin kimyasal yapısı

Lidokain veterinerlik ve tıp alanında lokal anestezi olarak kullanılan amid yapılı bir lokal anesteziktir. Zayıf antihistaminik ve kas gevşetici etkileri de vardır. Cerrahi girişim ya da iskemi nedeniyle oluşabilecek kardiyak aritmilerin tedavisinde de antiaritmik olarak kullanımı mevcuttur(80). Lidokain damarlar üzerine çift etkili bir ajandır. Düşük dozlarda vazokonstriksiyon yaparken yüksek dozlarda vazodilatasyon yapmaktadır(81). Yapılan deneysel bir çalışmada lidokainin topikal olarak aralıklı uygulanmasının flep sağ kalımını arttırdığı gösterilmiştir(82). Tavşan karotis arter anastomozu üzerine yapılan bir çalışmada %2 lik spazmolitik etki açısından kısmi agonist etki göstermiştir(81).

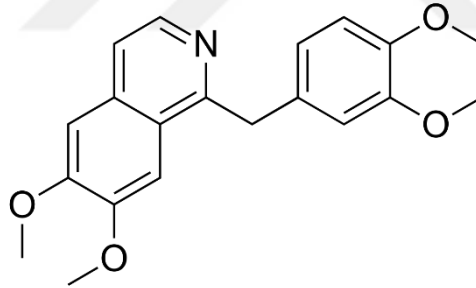
Lidokainin yan etkileri yapılan çalışmalarda hafif ve doza bağımlı görülmüştür. SSS etkileri uyku hali, ataksi, bulantı-kusma, depresyon olarak izlenebilir. Kardiyak yan etki ise PR ve QRS intervallerinde uzama, QT intervalinde kısalmadır. İV bolus

olarak verilmesi durumunda plazma konsantrasyonuna bağlı hipotansiyon yapabilir(80).

Tüm lokal anestetikler sinir membranında sodyum kanal blokajı yaparak etki gösterirler. 2 gruba ayrılan lokal anestetiklerden lidokain amid grubuna üyedir ve alerjik reaksiyon göstermez. Sınıf 1B antiaritmik ilaç grubunda olan lidokain hasarlı kardiyak hücrelerde faz 0 depolarizasyon miktarını ve iletim hızını azaltır(80). Lidokain plazma proteinlerine (α 1-asit glikoprotein) bağlı olarak taşınır. Karaciğerde aktif metabolitlerine hızla metabolize edilir. İnsanlarda terminal yarı ömrü 1.5-2 saattir. Çok küçük bir miktarı (%10) idrarla değişmeden atılır(80).

2.7.2. Papaverin:

Afyon içinde yaklaşık %1 oranında bulunur. Afyon veya haşhaş kapsülünden elde edilen bir alkaloiddir.



Şekil 7: Papaverin'in açık kimyasal formülü

Kimyaca izokinolin türevidir. Bütün düz kaslı yapıları gevşetebilir. Direkt etkisiyle düz kasları gevşeten ilaçların en eskisidir. İlaçların belirli bir reseptörü etkilemeksizin ve belirli bir nöromedyatörle etkileşme yapmaksızın oluşan düz kas gevşetici etkileri, farmakolojik sözlüğünde papaverin benzeri etki diye bilinir. Papaverin'in birçok yapının ve damar dokusunun düz kas hücrelerini gevşetme özelliğini hücrelerde bulunan fosfodiesteraz enzimini üzerine yaptığı inhibisyon ile sağladığı düşünölmektedir. Buna ek olarak papaverin vazodilatatör etkisi bulunan endojen adenozin'in tutulumunu bloke ederek yaptığı vazodilatatör etkiyi arttırır.

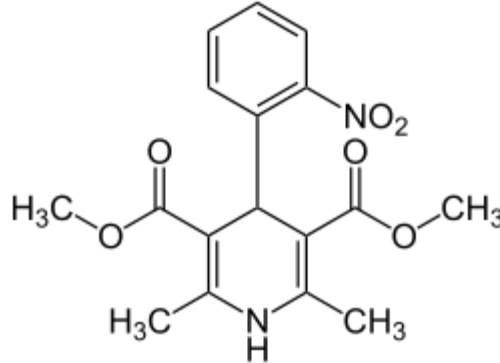
Özellikle serebral vasküler yapılara birçok ilaca göre daha yüksek vazodilatatör etkisi bulunmaktadır. Yüksek dozda uygulanması durumunda ise iletim bozukluğu ve buna bağlı aritmilerle neden olabilmektedir. Bu etkisinden dolayı kalp kan akımını arttırmasına rağmen stabil anjina tedavisi için uygun değildir.

Oral alımı takiben tamamen absorbe edilir. Karaciğerden ilk geçişte yüksek miktarda metabolize edilerek eliminasyonu sağlanır ve idrarla fenolik metabolitlerin glukuronid konjugeleri şeklinde atılır. Yarı ömrü oldukça değişkendir. 1 saat ile 24 saat arası değişkenlik gösterebilir. Periferik damar hastalarında oral formu günde 3 kez 100-160 mg dozunda uygulanabileceği öngörülmüş olsa da etkisi konusunda emin olunamadığından bu şekliyle kullanılmamaktadır. Kullanım usulü genellikle intravenöz 30-60 mg ve yavaş enjeksiyon şeklindedir(83).

Papaverin yan etkilerine baktığımızda bulantı, yüz ve boyunda kızarma, baş ağrısı ve baş dönmesi, iştahsızlık, kabızlık veya ishal, mide bozukluğu, glokom krizi, aritmi ve hepatotoksisite görülebilir(83).

2.7.3. Nifedipin:

Kimyasal formülü 2,6-Dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat Dimetilester dir. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörüdür. Stoplazma membranındaki voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içi kalsiyumu azaltırlar ve bunun sonucu olarak da damarları gevşetirler.



Şekil 8: Nifedipin'in açık kimyasal formülü

Nifedipin sarı renkli kristalize bir tozudur. Pratik olarak suda çözünmez. Etanolde kısmi çözünür. Aseton ve klorofomda çözünür. Gün ışığına maruz kalması sonucunda nitrozofenilpiridin türevine dönüşürken, ultraviyole ışığına maruz kaldığında ise nitrofenilpiridin türevi oluşmaktadır. Zayıf bazik özelliktedir; pKa değeri 3,93' tür(84).

Nifedipin oral verilişten sonra hızla ve tama yakın bir derecede absorbe edilmektedir. Sublingual verilişten sonra daha hızlı absorbe edildiği ileri sürülmüşse de, ağız boşluğundan hızlı absorbe edilmediği saptanmıştır. İlacın etkisi alındıktan sonra yaklaşık 30 dk ile 1 saat arasında başlamaktadır.

Vücutta iyi bir dağılım gösteren Nifedipin büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Vücuttan eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saattir. Esas olarak idrarla elimine edilen ilacın yaklaşık %5 kadarı da değişmeden vücuttan atılmaktadır(85).

Vazoselektif bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin kalp kası ve diğer kalp hücrelerinde belirgin bir depresan etki yapmadan vazodilatasyon gerçekleştirir. Vazodilatatör etkisi arterioller üzerinde belirgindir. Venüller üzerinde etkisi yok denecek kadar azdır. Nifedipin, Prinzmetal anjina, hipertansiyon ve Raynaud sendromu gibi vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır.

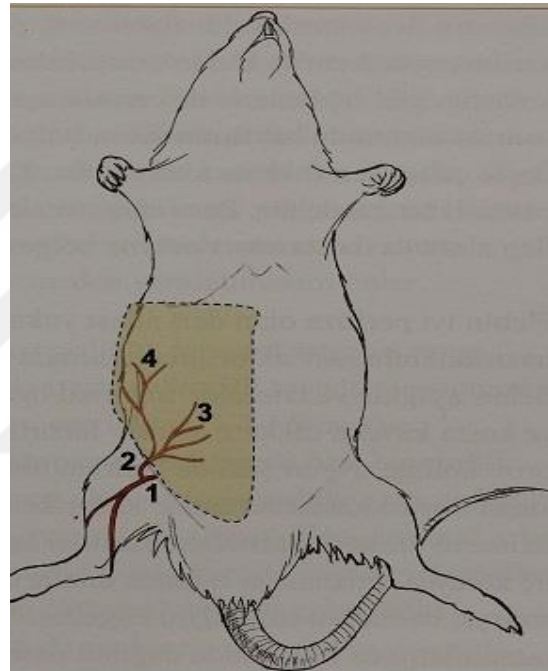
Sık görülen yan etkileri, baş ağrısı, palpasyon (çarpıntı), yüzde ve bacaklarda cilt damarlarının vazodilatasyonuna bağlı olarak yanma hissi, yüz kızarması ve ayak bileği ödemidir. Ayrıca hafif hiperkalemi yapabilmektedir. Daha seyrek görülen yan etkileri, baş dönmesi, ağız kuruluğu, bacak krampı, bulantı ve sporadik ventriküler prematür atış olarak sayılabilir. Uzun süreli tedavilerde bu yan etkilerin çoğu kendiliğinden azalabilir veya tamamen ortadan kalkabilir(86).

Birçok çalışmada Nifedipin ve Verapamil gibi damar düz kaslarında vazodilatasyona neden olan ve flepte dolaşımı düzelteren kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen sıçanlarda, flep canlılığının arttığı gösterilmiştir(72, 73).

2.8. Sıçan Karın Derisinin Kanlanması ve Çalışmada Kullanılan Flep Modeli:

Sıçan karın bölgesi dolaşımına 5 ayrı damar sistemi katkıda bulunur. Çalışmamıza kullanılacak flep modelinde femoral arterin dalı olan yüzeysel epigastrik

arter kullanılmıştır. Kasık flebi ratlarda ulaşımı kolay, mikrocerrahi işlemlere olanak sağlayabilecek kalibrasyonda vasküler yapı içermesi nedeniyle çok tercih edilen bir flep türüdür(87).



şekil 9: Sıçan kasık flebinin vasküler yapısı. 1-Femoral arter 2-yüzeyel epigastrik arter 3-yüzeyel epigastrik arterin medial dalı 4-yüzeyel epigastrik arterin lateral dalı (Bayramiçli M. Karın derisi flepleri. Deneysel Mikrocerrahi. 2005. 465-48).

Çalışmamızda; etrafına kateter yerleştirilebilecek, belli bir pedikül boyutu olan sıçan kasık flebi uygun bir model olduğundan kullanılmıştır.

2.9. İndosiyenin Yeşili Anjiografisi:

İndosiyenin yeşili (ICG) tıbbi uygulamalar için 1950'li yılların ortalarından beridir kullanılmaktadır. Göreceli olarak toksik olmayan, karaciğerde hızlı bir şekilde

elimine olabilen flüoresans ışına yapabilen bir boyadır. ICG öncelikli olarak kardiyak ve hepatik fonksiyonun belirlenmesinde bir ölçüm aracı olarak kullanılmıştır(88). Kanda ICG miktarı ile ilgili çalışmalar devam ederken 1970'lerde oftalmolojik olgularda da kullanımı yoğunlaşmaya başlamıştır(88). Teknolojik ilerlemeler 1990'ların ortalarında ICG anjiyografisi yönünde önemli miktar artmıştır. 2000'li yılların başında dijital görüntülemelerdeki iyileştirmeler sayesinde film temelli fotoğrafçılığa tatmin edici bir alternatif olarak sunulmuştur ve bu sayede doku analizlerinde kullanılmıştır(89). ICG kana enjekte edildikten hemen sonra %98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu sayede ekstrasvazasyon oluşmaz. Plazma proteinlerinin yapısını değiştirmez. Serbest olan ICG karaciğerde glutatyon S-transferaz ile safra taşınma yoluyla atılır(90-92). 2mg/kg'dan daha düşük standart bir dozda ICG hastanın iyot alerjisi olmaması koşuluyla neredeyse hiç toksik değildir(89, 93). İlaç 50-80 mg/kg'lık letal doza sahiptir.

ICG karaciğer tarafından dakikada %18-24 lük temizlenme oranına sahiptir. Temel olarak uygulama sonrası ilk 10-20 dakika içerisinde ilgilenilen organın vaskülaritesine bağlı olarak genellikle 3-4 dk'lık bir yarı ömür ile elimine edilir. Bu periyottan sonra eliminasyonu yavaşlar ve eser miktarda ICG'nin plazma içerisinde kalmasına izin verilir(94, 95).

2000'li yılların başından beri ICG flep sağ kalımı üzerine plastik cerrahi alanınca kullanılmaktadır. SPY Elite Sistem cerrahi esnasında doku perfüzyonunu göstermek amacıyla geliştirilmiştir. Lazer yardımıyla dermis ve subkutan yağ dokusundaki damarların gösterilmesi prensibine dayanır. Bu sayede subdermal pleksusun fonksiyonu belirlenebilir(96, 97). Hastaya ICG enjeksiyonunu takiben eksternal bir lazer yardımıyla yakın kızıl ötesi dalga boyunda ışına yapılır ve mevcut kamera bu ışınmayı birçok filtreden geçirdikten sonra okuyarak görüntüyü oluşturur(89). Bu işlem gerçek zamanlı yapıldığından anında cerraha perfüzyon ile ilgili sağlıklı veri verebilir. Bu sayede oluşabilecek yara komplikasyonları en aza indirilebilir(98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu deneysel çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 75296309-050.01.04-E. 1900107182 belge sayılı HADYEK Kararınca Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) laboratuvarlarında Nisan 2019 ve Haziran 2019 tarihleri arasında yapıldı. Tüm çalışma aynı araştırmacı tarafından yürütüldü.

Çalışmada deney hayvanı olarak ağırlıkları 282-334 gr arası değişen 45 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Çalışma sürecinde 2 sıçan öldü (anestezi ve ya yapılan işlem komplikasyonu), 2 sıçanın flep dokusunu yediği gözlemlendi. 1 sıçanda da yüksek miktarda seroma görüldü. Bu 5 hayvan çalışmadan çıkarıldı ve kalan 40 hayvan ile çalışma yürütüldü. Sıçanların her kafeste üçer adet olacak şekilde, standart koşullar (21 ± 2 °C, %40-60 bağıl nem ve 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık ışık periyodu) altında ad libitum beslenme şeklinde takip edildi.

3.1. Deney Gruplarının İsimlendirilmesi:

Çalışmada 45 adet sıçan her bir grupta 9 sıçan olacak şekilde 5 farklı gruba ayrıldı.

Grup 1- KONTROL: Sıçan kasık flebi pedikülü üzerinden kaldırıldıktan sonra yerine sütüre edildi. Hiçbir medikal ajan kullanılmadı.

Grup 2- LİDOKAİN: Sıçan kasık flebi pedikülü üzerinden kaldırıldıktan sonra, pedikülün hemen yanına 1 adet kateter yerleştirildi ve flep yerine sütüre edildi. İlk doz peroperatif olmak üzere, günde 2 defa 3 mg /kg kateter yardımıyla perivasküler alana 5 gün boyunca uygulandı.

Grup 3- PAPAVERİN: Sıçan kasık flebi pedikülü üzerinden kaldırıldıktan sonra, pedikülün hemen yanına 1 adet kateter yerleştirildi ve flep yerine sütüre edildi. İlk doz peroperatif olmak üzere, günde 2 defa 3 mg /kg kateter yardımıyla perivasküler alana 5 gün boyunca uygulandı.

Grup 4- NİFEDİPİN: Sıçan kasık flebi pedikülü üzerinden kaldırıldıktan sonra, pedikülün hemen yanına 1 adet kateter yerleştirildi ve flep yerine sütüre edildi. İlk doz peroperatif olmak üzere, günde 2 defa 1 mg /kg kateter yardımıyla perivasküler alana 5 gün boyunca uygulandı.

Grup 5- LİDOKAİN + PAPAVERİN + NİFEDİPİN: Sıçan kasık flebi pedikülü üzerinden kaldırıldıktan sonra, pedikülün hemen yanına 1 adet kateter yerleştirildi ve flep yerine sütüre edildi. İlk doz peroperatif olmak üzere, günde 2 defa kendi gruplarında uygulanan dozlarda perivasküler alana 5 gün boyunca uygulandı.

3.2. Deneyde Uygulanacak Medikal Ajanların Hazırlanması:

Lidokain: Günlük 6 mg/kg verilmesi planlandı. %2'lik 20 mg /ml lidokain hidroklorürü içeren (JETMONAL, Adeka ilaç ve kimyasal ürünler, İstanbul) preparattan 0.5 cc çekilerek 0.5 cc distile su ile çözelti oluşturuldu. Her bir rat için 0.1 cc den günde 2 uygulama yapıldı.

Papaverin: Günlük 6 mg/kg verilmesi planlandı. 50 mg/2 ml papaverin hidroklorür içeren (PAPAVERİN HCL GALEN, Galen ilaç san. İstanbul) preparattan 0.2 cc çekilerek 0.3 cc distile su ile çözelti oluşturuldu. Her bir rat için 0.1 cc den günde 2 uygulama yapıldı.

Nifedipin: Günlük 2 mg/kg verilmesi planlandı. 10 mg nifedipin içeren yumuşak kapsüller(NİDİCARD, Koçak farma ilaç ve kimya san. İstanbul) çözelti oluşturabilmek amacıyla 2cc distile su ve 1 cc etanol kullanıldı. Her bir rat için 0.1 cc den günde 2 uygulama yapıldı.

3.3. Cerrahi Teknik:

Sıçanlara sevofluran(SEVORANE, Aesica Queenborough Ltd. İngiltere) damlatılmış pamuk bulunan kutuda sedasyon sağlandıktan sonra 25 mg/kg ketamin(KETALAR, Pfizer ilaçları .Ltd. Şti. İstanbul) ve 10 mg /kg ksilazin hidroklorür(BASİLAZİN %2, Bavet ilaç san. İstanbul) ile sol gluteal bölgeden im anestezi verildi. Supin pozisyonda sıçanlar operasyon masasına yatırıldı. Operasyon sahası tıraş edildi, iyodin solüsyon ile silinip steril olarak örtülerek operasyona başlandı. Daha önce kartondan hazırlanmış olan flep taslağı sağ karın bölgesine yerleştirilerek sıçan üzerinde kasık flebinin sınırları belirlendi. Flep kranialden kaudale doğru disseke edildi. İnferior epigastrik arter ve ven paketi bulundu. Medial dalı korundu. Lateral dalı kesildi. En az 1 cm uzunluğunda pedikül elde edilecek şekilde pedikül iskeletize edildi.

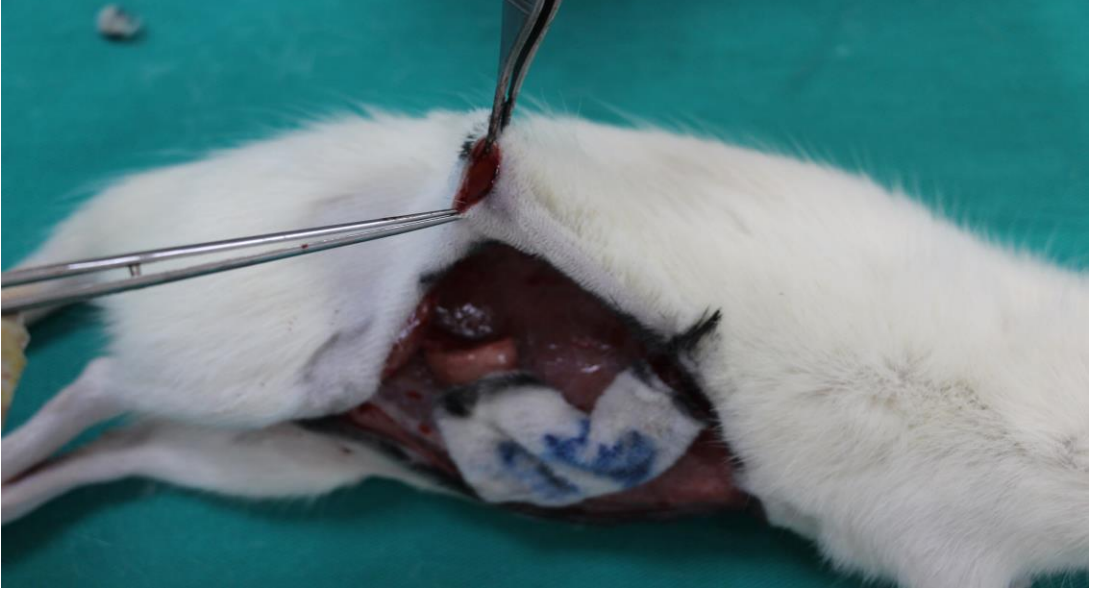


Şekil 10: Yüzeysel epigasrik arter ada flebinin çizimi.

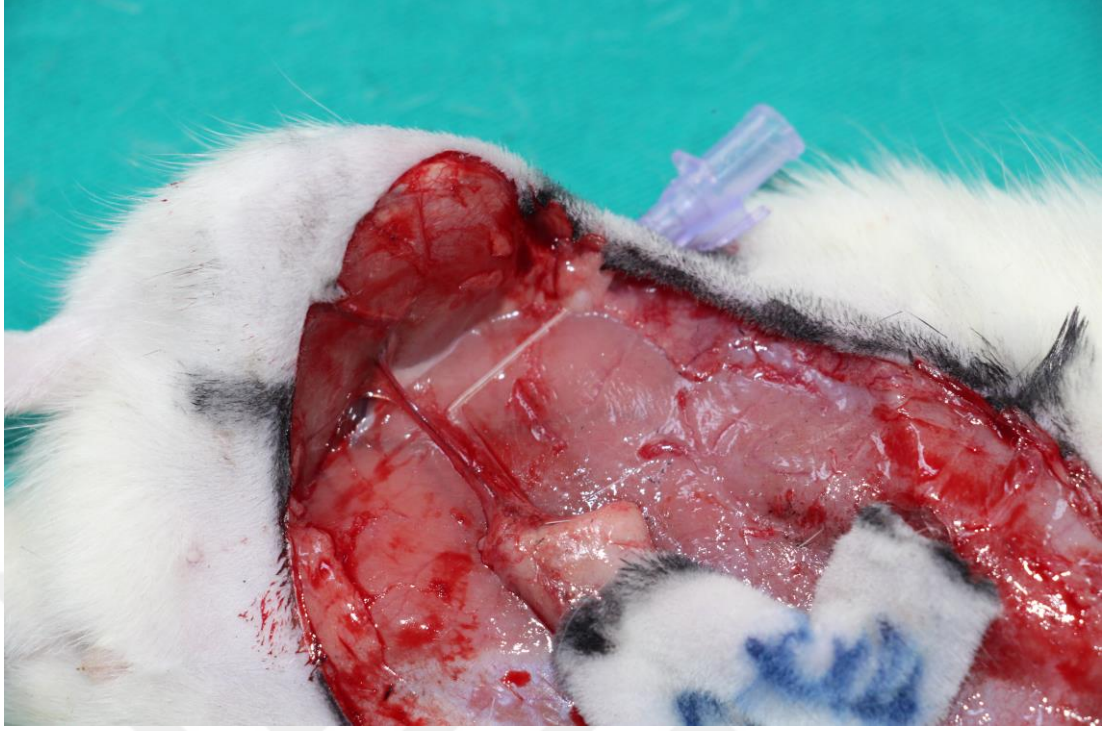
Flep kaldırma işlemi tamamlandıktan sonra cerrahi sahadaki kanamalar tampon yapılarak durduruldu. Ardından perivasküler alana etki edecek şekilde 1 adet mor renk i.v.kanül (Uydumed, 26 G, Hindistan) sıçan sağ sırt bölgesinden insizyon açılarak vasküler pediküle etki edecek şekilde yerleştirildi. Kanülün port kısmı sıçan tarafından hasarlanması engellemek amacıyla cilt altında yeterli bir miktarda cep oluşturulduktan sonra cilt altına yerleştirildi. Ardından ilk doz ilaç uygulaması yapılarak kanülün etkinliği görüldü. 4-0 keskin ipek sütür ile tüm flep dokusu yerine sütüre edildi. Kanülün koruyucu kapağı kapatıldı ve operasyona son verildi.



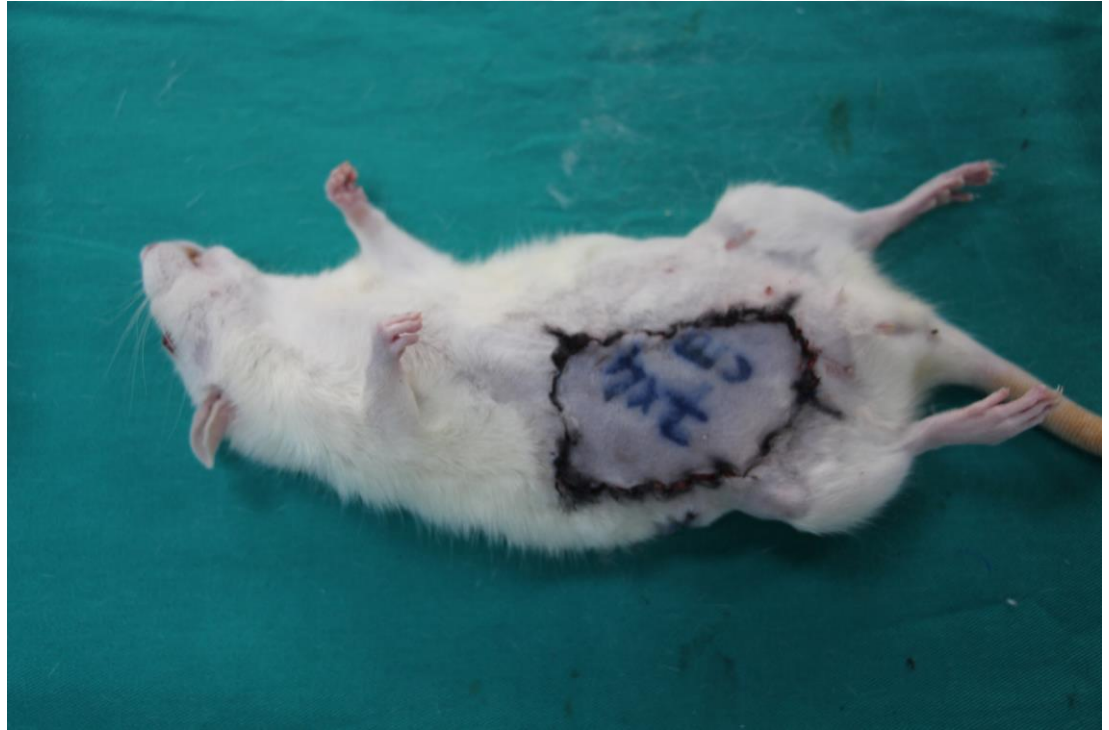
Şekil 11: Flep pedikülünün iskeletize edilmiş son hali.



Şekil 12: Ratın sırt bölgesinde kataterin yerleştirilmesi amacıyla cep oluşturulması



Şekil 13: Kateterin pediküle etki edecek şekilde yerleştirilmesi.



Şekil 14: Flebin yerine sutureasyonu sonrası son görünümü

Sıçanlara cerrahi takip eden 5 gün boyunca günde 2 defa olmak üzere ilaç uygulaması mevcut kanül yardımıyla yapıldı. Her uygulama sonrası koruyucu kapaklar değiştirilerek kemirici etkiden kanül portunun korunması amaçlandı.

3.4. Deney Sonucu Verilerin Elde Edilmesi:

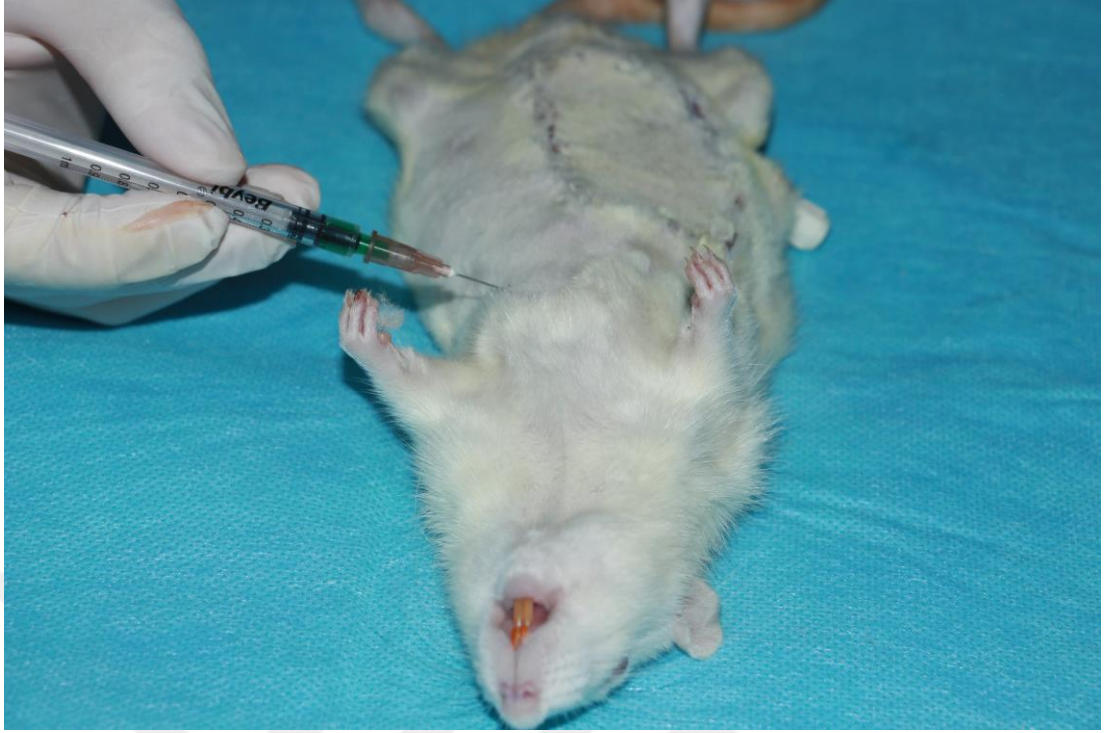
Cerrahi sonrası günde 2 defa olmak üzere 5 gün boyunca mevcut kanülden ilaç uygulaması yapılan sıçanlar 7. gün değerlendirmeye alındılar.

3.4.1. İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi:

Operasyon sonrası 7. günde sıçanlara tekrardan genel anestezi verildi. 0.5 mg/kg dan indosiyanin yeşili(AUROGREEN, Aurolab, Hindistan) hazırlandı. SPY(Novadaq Technologies Inc, Richmond, British Columbia, Kanada) cihazına yerleştirildi. Arteriyel sistem görüntülemesi amaçlandığından intrakardiyak enjeksiyon ile ilaç uygulamasının yapılması planlandı. Kalbin pulsasyonu sonrası lateralden 45 derecelik açıyla kalp içerisine girildi. Ponksiyon sonrası kan görüldükten sonra bolus şeklinde ilaç uygulandı ve aynı esnada SPY cihazında görüntülemeler yapıldı. 90 saniye boyunca saniye de 25 görüntü olacak şekilde kayıt alındı.

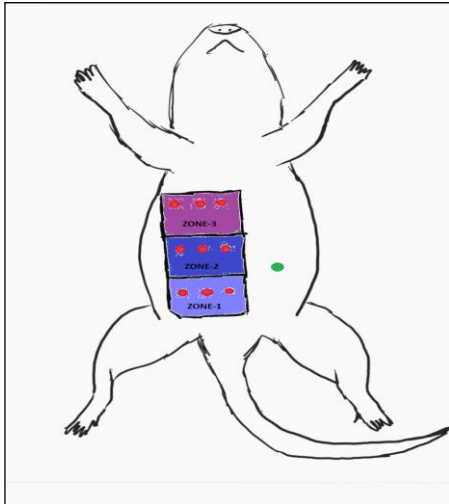


Şekil 15: Ratların SPY cihazındaki görüntüleme esnasındaki görünüşleri



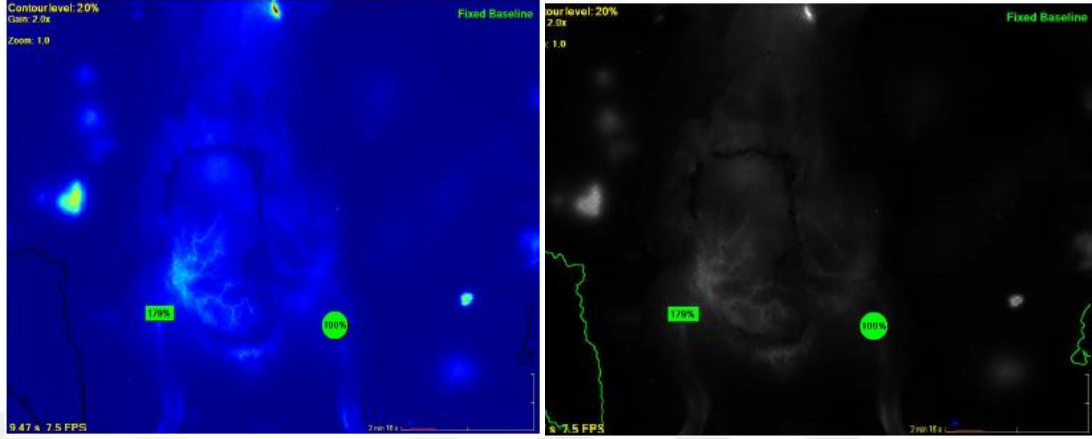
Şekil 16: İntrakardiyak indosiyanın yeşili uygulamasının rat üzerinde gösterimi

Görüntüleme işlemleri bittikten sonra SPY cihazında dijital veriler 2 farklı açıdan analiz edildi. Birinci olarak ilaç verilmesini takiben erken arteriyel fazda indosiyann yeşili sıçan femoral arterini doldurduğunda karşı femoral arter ile karşılaştırıldı. Bu sayede femoral arter üzerindeki vazodilatasyon ölçülmüş oldu. İkinci işlem olarak flep dokusu dijital ortamda 3 zon bölgesine ayrıldı. Her bir zon bölgesinden 3 ayrı nokta seçildi. Bu noktaların indosiyanın yeşili tutulumları sağlam olan sol kasık bölgesinden bir referans noktanın yüz birim sayılması üzerinden hesaplandı.

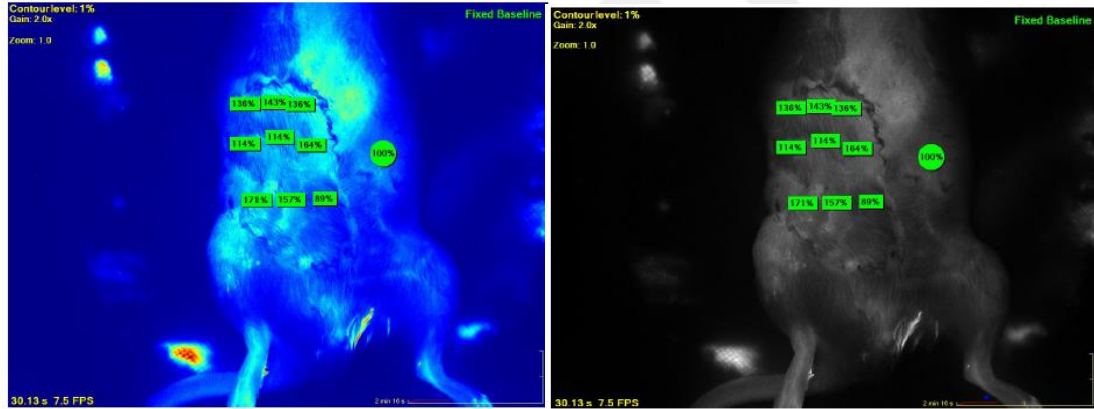


Şekil 17: Flep üzerinde incelemeye alınan bölgelerin şematik olarak gösterimi.

Çalışmanın bundan sonraki kısmında bu bölgeler **ROI**(region of interest) olarak adlandırılacaktır



Şekil 18: Femoral arter indosiyanin yeşili tutulumlarının SPY cihazında gösterilmesi.

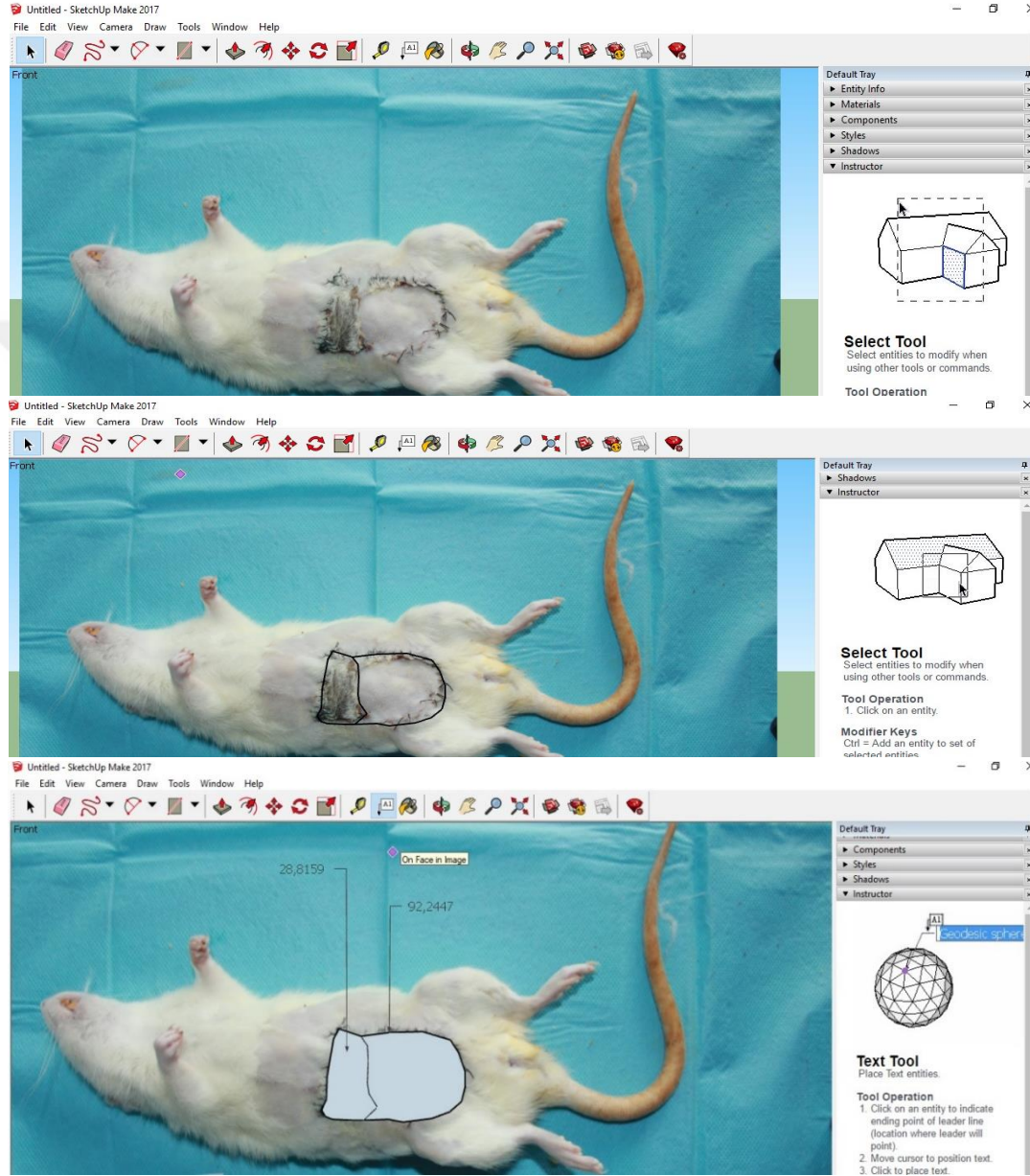


Şekil 19: Flep indosiyanin yeşili tutulumlarının SPY cihazında gösterilmesi.

3.4.2. Flep Nekroz Oranlarının Hesaplanması:

SPY anjiyografisi yapılan sıçanlar intrakardiyak indosiyanin enjeksiyonunun etkilerinin izlenebilmesi amacıyla 5 gün takip edildi. Takip sonucunda intrakardiyak indosiyanin enjeksiyonu yapılan 1 sıçan öldü ve çalışmadan çıkarıldı. 5. Gün tüm sıçanlar yüksek dozda sevofluran içeren kutular içerisinde bekletilmek suretiyle sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların flep dokuları tıraş ve temizlik işlemini takiben tripot yardımıyla sabit çekim mesafesinden dijital fotoğraf makinesi(CANON

700 D, Japonya) ile çekimler yapıldı. Tüm fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarıldı. Tüm flep ve flep nekroz alanları bilgisayar ortamında modelleme programı yardımıyla(SketchUp Make 2017, Trimble Inc. ABD) cm² cinsinden hesaplandı. Bulunan rakamlar yardımıyla flep nekroz oranları bulundu.



Şekil 20: Nekroz-yaşayan alan oranlarının dijital ortamda modelleme programı (SketchUp Make 2017, Trimble Inc. ABD) yardımıyla hesaplanması

3.5.İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 21.0 for MAC (IBM Corporation) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. 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 testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,005$ değerlendirildi

4.BULGULAR:

4.1.Fleplerde Nekroze Alanların Tüm Flep Yüzey Alanına Oranları:

Tablo 4.1.1: Fleplerde nekroze alanların tüm flep yüzey alanına oranları

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5	
1	34,8	16,4	3	3,6	2,1	
2	5,6	16,1	10,7	4,1	2,8	
3	22,4	15,3	25,2	20,7	34,4	
4	8,5	6,4	6,9	12,2	6,1	
5	64,5	7,2	2,4	12,7	6,6	
6	31,4	33,9	18,1	11,6	10,3	
7	56,3	30,7	4	7,4	8,4	
8	22,6	22,2	3,7		7,9	
9	24,3					

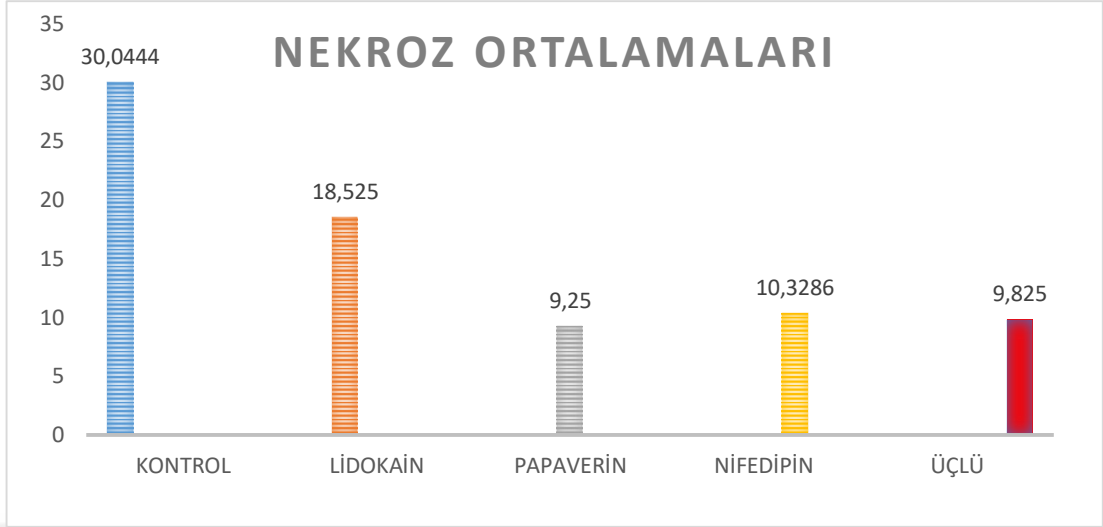
Tablo 4.1.2: Flep nekroz oranlarının istatistiki değerleri

	N	ORTALAMA	STD SAPMA	STD HATA	ALT SINIR	ÜST SINIR	MINİMUM	MAKSİMUM
GRUP 1	9	30,0444	19,7153	6,5718	14,8899	45,1990	5,6000	64,5000
GRUP 2	8	18,5250	9,9584	3,5208	10,1995	26,8505	6,4000	33,9000
GRUP 3	8	9,2500	8,3212	2,9420	2,2933	16,2067	2,4000	25,2000
GRUP 4	7	10,3286	5,9295	2,2411	4,8447	15,8125	3,6000	20,7000
GRUP 5	8	9,8250	10,3039	3,6430	1,2107	18,4393	2,1000	34,4000
TOPLAM	40	16,0875	14,2893	2,2593	11,5176	20,6574	2,1000	64,5000

4.2. Nekroz Oranlarının Gruplar Arası Karşılaştırması:

Tablo 4.1.1 ve 4.1.2’de özetlenen veriler üzerinde yapılan çalışma sonrası nekroze alan ortalamaları kontrol grubunda 30,0444, lidokain grubunda 18,525, papaverin grubunda 9,25, nifedipin grubunda 10,3286, üç ilacın da uygulandığı grupta 9,825 olarak hesaplandı.

Tablo 4.2: Nekroz ortalamalarını gösteren tablo



Tüm gruplar ele alındığında gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farkın olduğu ortaya çıktı, $p=0,014$ En yüksek kontrol:30,69 en düşük papaverin:9,25. Test: Kruskal Wallis

Kontrol ve lidokain grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,149$. Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve papaverin grubu karşılaştırmasında papaverin anlamlı düzeyde daha düşük $p=0,012$. Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve nifedipin grubu karşılaştırmasında nifedipin anlamlı düzeyde daha düşük $p=0,017$. Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve üçlü grubu karşılaştırmasında üçlü anlamlı düzeyde daha düşük $p=0,021$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve papaverin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yok $p=0,059$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve nifedipin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yok $p=0,083$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,074$. Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve nifedipin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,355$. Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=1$. Test: Mann-Whitney U

Nifedipin ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,355$. Test: Mann-Whitney U

İlaç kullanılan ve ilaç kullanılmayan grubun karşılaştırmasında ilaç kullanılanlarda anlamlı düzeyde daha düşük değerler saptandı $p=0,005$. Test: Mann-Whitney U

4.3.Fleplerin SPY Analizlerinin Sonuçları:

Tablo 4.3.1. Fleplerin SPY analizlerinin sonuçları ROI 1

	<u>GRUP 1</u>	<u>GRUP 2</u>	<u>GRUP 3</u>	<u>GRUP 4</u>	<u>GRUP 5</u>
	ROI 1	ROI 1	ROI 1	ROI 1	ROI 1
1	136	38	129,6	111	87
2	105	119	173	147,3	140
3	114,6	134,6	112	230,6	186,6
4	99	151,3	152,3	200	128,6
5	32	120	97,6	159	138,3
6	99	44	182,6	146,3	62,6
7	48,3	115	143,3	156,3	165,6
8	102	102	81		139,6
9	87,3				

Tablo 4.3.2. Fleplerin SPY analizlerinin sonuçları ROI 2

	<u>GRUP 1</u>	<u>GRUP 2</u>	<u>GRUP 3</u>	<u>GRUP 4</u>	<u>GRUP 5</u>
	ROI 2	ROI 2	ROI 2	ROI 2	ROI 2
1	73,6	95,3	149	117,6	148,3
2	86	121,3	161,6	109,3	162,3
3	99,3	119,3	109,3	136,3	160,6
4	148	120	151,3	171	97
5	14,3	121,3	95,3	156,6	130,6
6	78,5	103,3	203	139	159,3
7	50	118	153,3	175,3	138,3
8	108,3	98	115,3		133,3
9	95,6				

Tablo 4.3.3. Fleplerin SPY analizlerinin sonuçları ROI 3

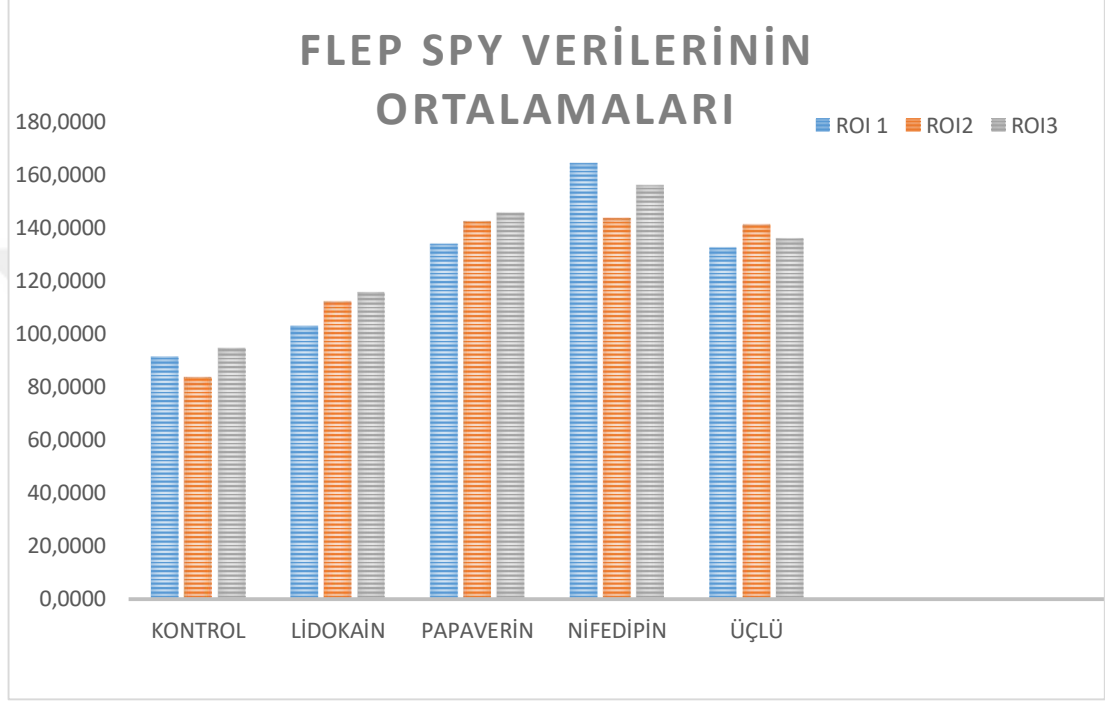
	<u>GRUP 1</u>	<u>GRUP 2</u>	<u>GRUP 3</u>	<u>GRUP 4</u>	<u>GRUP 5</u>
	<u>ROI 3</u>	<u>ROI 3</u>	<u>ROI 3</u>	<u>ROI 3</u>	<u>ROI 3</u>
1	102	100	115,6	151,3	163,3
2	100	117	155,6	112,6	136,6
3	104	123,6	125,3	215,3	157,6
4	122,6	132	180	162,6	109
5	55	126,6	88	115,3	139
6	96,3	104,6	187,3	154,6	142,6
7	69,3	121	186,6	180	142
8	101	100	125,3		93,6
9	100,3				

Tablo 4.3.4. Fleplerin SPY analizlerinin sonuçları istatistikî değerleri

		<u>N</u>	<u>ORTALAMA</u>	<u>STD SAPMA</u>	<u>STD HATA</u>	<u>ALT SINIR</u>	<u>ÜST SINIR</u>	<u>MİNİMUM</u>	<u>MAKSİMUM</u>
ROI 1	GRUP 1	9	91,4666667	32,29353651	10,764512	66,6436571	116,2896762	32	136
	GRUP 2	8	102,9875	40,93103739	14,471307	68,7682964	137,2067036	38	151,3
	GRUP 3	8	133,925	35,74036334	12,636127	104,045309	163,8046915	81	182,6
	GRUP 4	7	164,357143	39,19212749	14,813232	128,11047	200,6038153	111	230,6
	GRUP 5	8	132,366667	37,49046545	12,496822	103,548944	161,1843895	62,6	186,6
	Total		40	123,421951	43,39806166	6,7776385	109,723833	137,1200697	32
ROI2	GRUP 1	9	83,7333333	37,43494357	12,478315	54,9582884	112,5083782	14,3	148
	GRUP 2	8	112,0625	11,19195342	3,9569531	102,705793	121,4192072	95,3	121,3
	GRUP 3	8	142,2625	34,49815471	12,19694	113,421321	171,1036791	95,3	203
	GRUP 4	7	143,585714	25,33636573	9,5762461	120,153484	167,0179444	109,3	175,3
	GRUP 5	8	141,111111	20,42409389	6,8080313	125,411763	156,8104594	97	162,3
	Total		40	123,495122	35,81832597	5,5938827	112,189463	134,8007806	14,3
ROI3	GRUP 1	9	94,5	20,12703406	6,7090114	79,0289921	109,9710079	55	122,6
	GRUP 2	8	115,6	12,49457025	4,4174977	105,154278	126,0457221	100	132
	GRUP 3	8	145,4625	37,31150483	13,191609	114,269301	176,6556987	88	187,3
	GRUP 4	7	155,957143	35,82396112	13,540185	122,825505	189,088781	112,6	215,3
	GRUP 5	8	135,811111	21,89169046	7,2972302	118,983668	152,638554	93,6	163,3
	Total		40	128,121951	33,6906108	5,2615894	117,487882	138,7560201	55

4.4. Fleplerin SPY Analizlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması:

Tablo 4.4. Fleplerin SPY analizlerinin gruplar arası karşılaştırmasını gösteren tablo



4.4.1. ROI 1 değerlerinin gruplar arası karşılaştırması:

Tablo 4.3.4 özetlenen veriler üzerinde yapılan çalışma sonrası SPY cihazında **ROI 1** bölgesinin indosiyanin yeşili tutulum oranlarının ortalamaları kontrol grubunda 91,4667, lidokain grubunda 102,9875, papaverin grubunda 133,9250, nifedipin grubunda 164,3571, üç ilacın da uygulandığı grupta 132,3667 olarak hesaplandı.

Tüm gruplar ele alındığında gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farkın olduğu ortaya çıktı, $p=0,006$. En yüksek nifedipin:164,3 en düşük kontrol:91,4 Test: Kruskal Wallis

Kontrol ve lidokain grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,228$. Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve papaverin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,054$ Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve nifedipin grubu karşılaştırmasında nifedipin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,002$. Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve üçlü grubu karşılaştırmasında üçlü anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,024$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve papaverin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yok $p=0,208$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve nifedipin grubu karşılaştırmasında nifedipin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,015$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,083$. Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve nifedipin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,165$. Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,847$. Test: Mann-Whitney U

Nifedipin ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,081$. Test: Mann-Whitney U

İlaç kullanılan ve ilaç kullanılmayan grubun karşılaştırmasında ilaç kullanılanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek değerler saptandı $p=0,006$. Test: Mann-Whitney U

4.4.2. ROI 2 değerlerinin gruplar arası karşılaştırması:

Tablo 4.3.4 özetlenen veriler üzerinde yapılan çalışma sonrası SPY cihazında **ROI 2** bölgesinin indosiyanin yeşili tutulum oranlarının ortalamaları kontrol grubunda

83,7333, lidokain grubunda 112,0625, papaverin grubunda 142,2625, nifedipin grubunda 143,5857, üç ilacın da uygulandığı grupta 141,1111 olarak hesaplandı.

Tüm gruplar ele alındığında gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farkın olduğu ortaya çıktı, $p=0,001$ En yüksek nifedipin:143,5 en düşük kontrol:83,7. Test: Kruskal wallis

Kontrol ve lidokain grubu karşılaştırmasında lidokain anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,034$. Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve papaverin grubu karşılaştırmasında papaverin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,004$. Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve nifedipin grubu karşılaştırmasında nifedipin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,004$. Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve üçlü grubu karşılaştırmasında üçlü anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,003$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve papaverin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yok $p=0,127$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve nifedipin grubu karşılaştırmasında nifedipin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,037$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve üçlü grubun karşılaştırmasında üçlü grup anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,005$. Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve nifedipin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,772$. Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,923$. Test: Mann-Whitney U

Nifedipin ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,874$. Test: Mann-Whitney U

İlaç kullanılan ve ilaç kullanılmayan grubun karşılaştırmasında ilaç kullanılanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek değerler saptandı $p=0,000$. Test: Mann-Whitney U

4.4.3. ROI 3 değerlerinin gruplar arası karşılaştırması:

Tablo 4.3.4 özetlenen veriler üzerinde yapılan çalışma sonrası SPY cihazında **ROI 3** bölgesinin indosiyanın yeşili tutulum oranlarının ortalamaları kontrol grubunda 94,5000, lidokain grubunda 115,60, papaverin grubunda 145,4625, nifedipin grubunda 155,9571, üç ilacın da uygulandığı grupta 135,8111 olarak hesaplandı.

Tüm gruplar ele alındığında gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farkın olduğu ortaya çıktı, $p=0,002$ En yüksek nifedipin:155,9 en düşük kontrol:94,5 Test: Kruskal Wallis.

Kontrol ve lidokain grubu karşılaştırmasında lidokain anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,034$ Test: Mann-Whitney U.

Kontrol ve papaverin grubu karşılaştırmasında papaverin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,007$ Test: Mann-Whitney U.

Kontrol ve nifedipin grubu karşılaştırmasında nifedipin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,002$ Test: Mann-Whitney U

Kontrol ve üçlü grubu karşılaştırmasında üçlü anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,004$ Test: Mann-Whitney U.

Lidokain ve papaverin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yok $p=0,115$ Test: Mann-Whitney U.

Lidokainve nifedipin grubu karşılaştırmasında nifedipin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,037$ Test: Mann-Whitney U.

Lidokain ve üçlü grubun karşılaştırmasında üçlü grup anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,027$ Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve nifedipin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,954$ Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,700$ Test: Mann-Whitney U

Nifedipin ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,186$ Test: Mann-Whitney U

İlaç kullanılan ve ilaç kullanılmayan grubun karşılaştırmasında ilaç kullanılanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek değerler saptandı $p=0,000$ Test: Mann-Whitney U

4.5.Femoral Arter SPY Analizlerinin Sonuçları:

Tablo 4.5.1. Femoral arter SPY analizlerinin sonuçları

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5
1	85	95	193	148	166
2	99	161	241	171	105
3	101	146	114	135	112
4	103	103	131	125	108
5	106	107	121	132	149
6	92	117	150	156	110
7	108	129	179	153	96
8	110	108	140		150
9	94				

Tablo 4.5.2. Femoral arter SPY analizlerinin sonuçları istatistiki değerleri

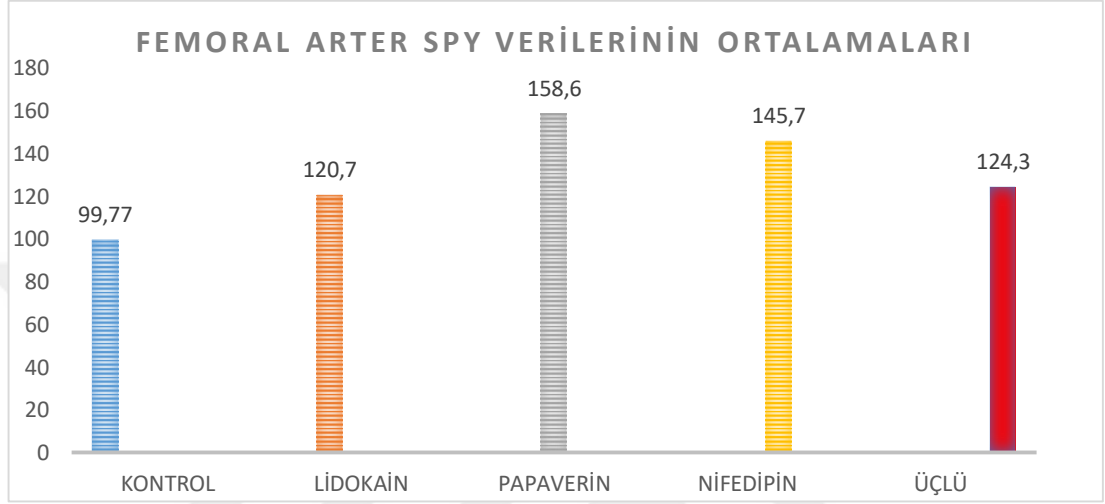
	N	ORTALAMA	STD SAPMA	STD HATA	ALT SINIR	ÜST SINIR	MİNİMUM	MAKSİMUM
GRUP 1	9	99,7778	8,18196	2,72732	93,4886	106,067	85	110
GRUP 2	8	120,75	22,89573	8,09486	101,6087	139,8913	95	161
GRUP 3	8	158,625	43,05126	15,22092	122,6332	194,6168	114	241
GRUP 4	7	145,7143	15,99702	6,04631	130,9195	160,5091	125	171
GRUP 5	8	124,3333	24,5102	8,17007	105,4931	143,1735	96	166
TOPLAM	40	128,5854	31,98279	4,99487	118,4904	138,6804	85	241

4.6.Femoral Arter SPY Analizlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması:

Tablo 4.5.2 de özetlenen veriler üzerinde yapılan çalışma sonrası SPY cihazında her iki femoral arterin indosiyenin yeşili tutulum oranlarının ortalamaları kontrol grubunda 99,7778, lidokain grubunda 120,75, papaverin grubunda 158,625,

nifedipin grubunda 145,7143, üç ilacın da uygulandığı grupta 124,333 olarak hesaplandı.

Tablo 4.6. Femoral arter SPY analizlerinin gruplar arası karşılaştırılmasını gösteren tablo



Tüm gruplar ele alındığında gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farkın olduğu ortaya çıktı, $p=0,000$. Test:kruskal Wallis

Kontrol ve lidokain grubu karşılaştırmasında lidokain anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,027$. Test: Mann-Whitney U.

Kontrol ve papaverin grubu karşılaştırmasında papaverin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,001$. Test: Mann-Whitney U.

Kontrol ve nifedipin grubu karşılaştırmasında nifedipin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,001$. Test: Mann-Whitney U.

Kontrol ve üçlü grubu karşılaştırmasında üçlü anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,009$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve papaverin grubu karşılaştırmasında papaverin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,036$. Test: Mann-Whitney U

Lidokain ve nifedipin grubu karşılaştırmasında nifedipin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,037$. Test: Mann-Whitney U

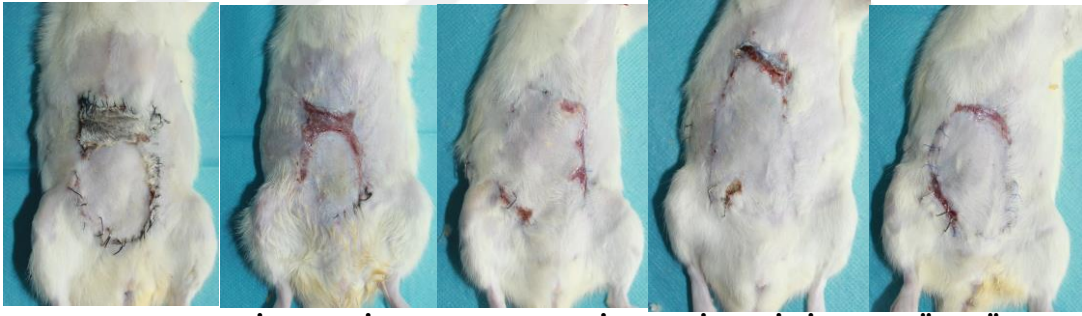
Lidokain ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,596$. Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve nifedipin grubu karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,908$. Test: Mann-Whitney U

Papaverin ve üçlü grubun karşılaştırmasında papaverin anlamlı düzeyde daha yüksek $p=0,037$. Test: Mann-Whitney U

Nifedipin ve üçlü grubun karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı düzeyde fark izlenmedi $p=0,064$. Test: Mann-Whitney U

İlaç kullanılan ve ilaç kullanılmayan grubun karşılaştırmasında ilaç kullanılanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek değerler saptandı $p=0,000$. Test: Mann-Whitney U



KONTROL LİDOKAİN PAPAVERİN NİFEDİPİN ÜÇLÜ

Şekil 21: Gruplardan örnek ratların flep nekroz alanlarının görünümü

5.TARTIŞMA:

Eski çağlardan beridir insanoğlu çeşitli sebeplerden ötürü yara ile karşılaşmaktadır. Bu bazen bir travma, bazen bir tümör ve bazen de doğumsal bir anomali neticesinde oluşabilmektedir. Hayatın bir gerçeği olan ve gelecekte de insanoğlunun mutlak surette karşılaşacağı bir sorun olan yara ile insanlığın ilk zamanlarından beridir mücadele edilmektedir. Çağın getirdiği imkânlar neticesinde insanoğlu yara için çözümler üretmiştir. Üretilen her bir yöntem diğerine giden bir basamak olarak kullanılmıştır. Hala da en eski basamakların bazıları kullanılmaya devam etmektedir. İnsanoğlunun yara ile olan savaşının gelecekte de devam edeceğine dair bir şüphe yoktur. Flep cerrahisi bu savaşta şu an için insanoğlunun en önemli ve güçlü silahı konumundadır. Gözüken odur ki teknolojik imkânlar ve doku mühendisliği çok daha ileri bir seviyeye gelene kadar en önemli silah olarak kullanılmaya devam edecektir.

Tıp tarihine bakıldığında flepler M.Ö 600'lü yıllardan bu yana kullanılmaktadır. Kabaca 200 yıldır insanoğlunun kullandığı flep cerrahisinde 20. Yüzyılda olan kazanımlar geride kalan yıllarla mukayese edilemeyecek düzeydedir. Özellikle mikrocerrahi alanındaki gelişmeler neticesinde flep cerrahisi basit random fleplerden, çok küçük damar çapları içeren perforatör fleplere doğru hızla evrilmiştir(99).

Flep cerrahisi önemli bir silah olmakla birlikte bu silahın aksayan yönleri bulunmaktadır. Flep cerrahisindeki sorunların anlaşılması amacıyla flep fizyolojisinin anlaşılması mutlak bir gereklilik olarak görülmüştür. Flep cerrahisindeki başarısızlıkların sonucu parsiyel ya da total flep kaybı gibi hiç istenilmeyen neticeler oluşabilmektedir. Flep kaybı yaşanması durumunda ek cerrahi girişimler yapılması gerekmektedir. Bu da hastanede kalış süresinde uzama, sosyal hayata katılımda problemler ve ciddi maddi külfetlere yol açmaktadır. Bunları engellemek, flep yaşaya bilirliliğini arttırmak amacıyla cerrahi ve medikal uygulamalar kullanılmaktadır.

Flep cerrahisinde meydana gelecek nekrozların sebepleri intrinsek ve ekstrinsek olarak 2 ye ayırmak mümkündür. Yetersiz kan akımı ana intrinsek faktör olarak gözükmektedir ve en sık flep kaybına neden olan sebep olarak göze çarpmaktadır(100). Ekstresek nedenler ise sistemik, çevresel ve teknik olarak üç grupta toplanabilir, sistemik nedenler arasında hipotansiyon, arteriyopati ve enfeksiyon, çevresel nedenler arasında sıcaklık, kompresyon ve gerginlik, teknik nedenler arasında ise planlama ve uygulama hatalarını sayabiliriz(100). Tüm bu nedenler flep kaybına neden olabilmektedir. Flebin elevasyonu ile birlikte flebin distalinde inkomplet bir iskemi, yani yetersiz bir kan akımı olmaktadır. İskemik dokuda ise önce ATP düzeyleri azalmakta, sonrasında anaerobik metabolizmaya geçilmekte ve laktik asit birikimi olmaktadır. Bir yandan laktik asit birikimi doku pH'ını azaltırken, bir yandan da hücre membranı bütünlüğünü sağlayan Na:K ATP'az pompası çalışamaz duruma gelir ve bunun sonucunda da hücre içi kalsiyum ve sodyum değerleri artar. Dokuların iskemiye olan toleransı boyutunda süreç uzadığında doku nekrozu kaçınılmaz hale gelmektedir(101). Bu durumda reperfüzyonun en kısa zamanda gerçekleşmesi iskemik doku nekrozunun sınırlanması için temel gereklilik haline gelmektedir. Paradoksal olarak, uzamış iskemi süresinde dokuda biriken metabolitlerin de etkisiyle, reperfüzyon gerçekleşince temel olarak mitokondrilerin ürettikleri reaktif oksijen metabolitleri vasıtasıyla doku hasarı daha da artabilmektedir. Hatta reperfüzyonun iskemiye göre daha çok doku hasarına sebep olduğu öne sürülmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi bir deri flebi kaldırıldığında flebin distalinde başlangıçta kan akımı ciddi biçimde azalmaktadır ancak 24 saat sonra ciddi bir şekilde tekrar artmaktadır(102). Başlangıçtaki flep distalindeki iskemi, inkomplet bir iskemi özelliğindedir. Hücresel düzeyde ise, bu inkomplet iskemi sırasında nötrofillerin aktivasyonuna bağlı olarak inflamatuvar yanıt ve ödem gelişimi, endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve sonucunda lümen içi trombüs oluşumu da hasardan sorumlu temel etkenlerdir(103).

Distal kısımda lokal iskemi her ne kadar maksimal vasodilatasyona neden olsa da proksimal kısımdaki yetersiz perfüzyon basıncı distalde akımın azalmasına neden olur. Bu yol distal flep yetmezliği nedeninin sonuç olarak yetersiz arteriel kan akımı olduğunu gösterir(104-106). Aksine diğer bir çalışmada flep distalinde gelişen

nekrozun asıl nedeninin arteriyel yetmezlik değilde venöz yetmezliğe bağlı ortaya çıktığı fikri Khiabani ve Kerrigan tarafından çalışmalarında savunulmuştur(107, 108).

Deri flebi yaşayabilirliğini artırmak için medikal uygulamaların çoğu deneysel düzeyde kalmıştır ve klinikte rutin kullanım olanağı bulamamıştır. Ancak çalışmalar sonucu perforatör

flep yaşayabilirliğini artıran kullanılabilir bir medikal tedavinin bulunması cerrahi tedaviye önemli bir destek sağlayacaktır.

Rohrich ve ark. flep yaşayabilirliğini artırmaya yönelik kullanılacak ilaç veya uygulama için; kolay uygulanabilir olmalı, güvenilir olmalı, postoperatif olarak kullanılabilmesi, ucuz olmalı, etki mekanizması tam olarak bilinmeli, elde edilebilir olmalı ve flep nekrozunda koruyucu olmalı şeklinde özetlemiştir (109).

Medikal ajanların flep yaşayabilirliği üzerine etkilerinin araştırılmasında literatürde genelde random bazlı deri flepleri kullanılmıştır. Random bazlı fleplerin bilinen bir aksiyel damarı yoktur ve ağırlıklı olarak subdermal pleksustan beslenir, ancak perforatör flepler bir arter-ven pedikülü üzerinden kaldırılır. Perforatör flep kayıplarının nedeni de en çok bu damar pedikülü seviyesinde olan trombüs, spazm, konjesyon, dış bası gibi sorunlardır. Bu nedenlerle bir medikal tedavinin etkisi random bazlı fleplerde farklı, aksiyel ve perforatör fleplerde farklı olabilir.

Pediküllü veya serbest olarak yapılacak bir flep cerrahisinde damar disseksiyonu sonrasında pedikül manipülasyonuna sekonder vazospazm görülmesi oldukça sık karşılaşılan problemdir. Peroperatif vazospazmın çözülmesi flep sağ kalımı açısından elzemdir. Bu çokça karşılaşılan vazospazmın çözülmesi amacıyla topikal veya sistemik vazodilatatör ajanların uygulaması klinik olarak kullanılmakta ve deneysel olarak birçok çalışmanın ana amacını oluşturmaktadır. Vazodilatatör ajanların sistemik uygulamasının kardiyovasküler yan etkilerinden ötürü beklenen etkiyi yapamadığı, aksine ters etki yapabildiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(110).

Topikal olarak peroperatif vasküler spazmın giderilmesinde herhangi bir fikir birliği yoktur. İngiltere’de yapılan bir çalışmada bu ajanların farklı miktar ve şekilde kullanımının olduğu görülmüştür(3). Büyük çoğunluğun papaverin, kalsiyum kanal blokörü ve lokal anestezikleri bu amaç için topikal kullandığı görülmüştür(3).

Çok kullanılan ve etkili olduğu kanıtlanmış vazodilatör ajanların en önemli probleminin etki sürelerinin çok kısa olmasıdır(111). Oysa postoperatif dönemde de olası vazospazm nedeniyle flep nekrozu olması mümkündür. Perivasküler hemorajinin, pediküllü ya da serbest fleplerdeki pedikül gerginliğinin, propeler fleplerdeki rotasyon oranının postoperatif vazospazma neden olduğu bilinmektedir(2, 112).

Bu çalışmadaki amacımız klinik olarak çokça kullanılan, etkinliği kabul görmüş, kolay ulaşılabilir, lokal olarak uygulaması mümkün, en sık kullanılan vazodilatör ajanların yalnızca operasyon esnasındaki etkilerinden faydalanmakla değil, bu ajanları kontrollü bir aralıkla sadece hedef vasküler yapı etrafına uzun süreli uygulaması sayesinde, vasküler pedikülün potansiyelinden en fazla seviyede faydalanmak, sonuç olarak da minimum nekroz ve flep kaybı yaşamaktır. Bu amaçla lidokain, papaverin ve nifedipin bu çalışmaya uygun ajanlar olarak seçilmişlerdir.

Lidokain lokal anestetik, antiaritmik ve topikal uygulamayla antisopazmotik olarak kullanılmakta olan bir ajandır. Kullanımın basit olması ve etkisini hızlı olması nedeniyle vazospazm tedavisinde birçok cerrah lidokaini kullanmaktadır. Sinir hücreleri ve düz kas hücrelerinin membranlarından iyon geçişinde değişiklik yaparak etki ettiği ve bu sayede vazodilatasyon yaptığı bilinmektedir(113, 114). Genel olarak yüksek konsantrasyonlarda bu etki görülmektedir. Geter ve arkadaşları ve de Ohta ve arkadaşlarını çalışmalarında %20 konsantrasyondaki lidokain en etkili doz görülmüştür. Buna karşın Beekman ve arkadaşları %20, %16 ve %12 konsantrasyonların da vazodilatasyonda ve kan akımını arttırmak yönünde etkili olduğunu göstermişlerdir. %20 konsantrasyondaki lidokain önemli derecede doku ödemi, vasküler yapıda yıpranmaya neden olabilmektedir(115). Lidokainin lokal olarak uygulanabilecek maksimum dozu tek sefer için 15mg/kg dır. Kan lidokain seviyesinin 5-10 µg/ml seviyesini aşması durumunda santral sinir sistemi (zihinsel karmaşa, telaşlanma, kasılma) ve kardiyovasküler sistem (kalp hızında değişiklik, kan basıncı değişikliği, A-V iletim bozukluğu, solunum sıkıntısı) üzerine birçok yan etkisi bulunmaktadır(116). Klinik kullanımda %2 ve %4 konsantrasyonları bulunmaktadır. Rat femoral arteri üzerine yapılan bir çalışmada da %2 konsantrasyonun da belli bir miktarda vazospazmı engellediği gösterilmiştir(117). % 1 konsantrasyonda lidokainin salin ile karşılaştırmasında salinden üstün olduğu gösterilmiştir(118). Buna karşın

tavşan karotis arteri üzerine yapılan bir başka çalışmada %2 konsantrasyonda lidokainin spazmolitik etkisinin olmadığı hatta kısmi antagonist olabileceği gösterilmiştir(119, 120). Bir başka çalışmada mikrovasküler anastomoz yapılmış olan hastaların serbest flep pedikülü etrafına bir katater vasıtasıyla aralıklı olarak 24 saat boyunca %4 konsantrasyonda lidokain uygulaması yapılmış ve etkili olduğu gözlenmiştir(121).

En yaygın kullanılan antispazmodik ilaçlardan biri, ilk olarak 1848'de Georg Merck tarafından keşfedilen papaverindir(3, 122). Papaverin, vazodilatör etkileriyle biliyer kanal spazmlarını, serebral vazospazmı ve erektil disfonksiyonu tedavi etmek için onaylanmış bir opioid alkaloid ilaçtır(123, 124). Topikal olarak uygulandığında, intraoperatif vazospazmı kırmak için düz bir kas gevşetici görevi görür. Papaverin, siklus nükleotid fosfodiesterazları inhibe eder, hücre içi siklik guanosin monofosfat birikimini oluşturur ve vasküler düz kas hücrelerinin kasılma aktivitesini azaltır(125, 126). Papaverin klinik olarak ilk kez manipülasyon ve travma sonrası gelişen femoral arter spazmının tedavisi için kullanıldı(127). Papaverin özellikle koroner revaskülarizasyon amacıyla internal torasik arter kullanımındaki spazmın çözülmesi üzerine birçok çalışmada kullanılmıştır(128). Yapılan bir çalışmada 37°C de papaverinin internal torasik arter üzerine vazodilatör etkisinin 20°C'ye göre anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir(129). Ayrıca sıçanlarda ve insanlarda trombositlerin kollajen kaynaklı agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir(130). Ratlarda yapılan bir çalışmada %3 konsantrasyonda papaverinin arteriyel spazmın çözülmesinde etkili olduğu görülmüştür(112). Papaverinin lidokain ve salin ile karşılaştırılmasının yapıldığı rat modelinde lidokaine göre daha uzun süreli vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir(118). Yapılan çalışmalarda papaverinin tam antispazmolitik etkisinin oluşabilmesi için 20 dakika gerektiği(131), topikal uygulamalarda etki süresinin 5 dakikadan daha az olduğunu gösteren çalışmalar(112, 119) olduğu gibi 1 dakikadan da az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(118).

Nifedipin klinik olarak kullanılan voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek etki gösteren bir moleküldür. Düz kasların çoğu, normal dinlenme tonusu ve kasılma yanıtları için transmembran kalsiyum akışına bağlıdır. Bu hücreler kalsiyum kanalı inhibitörleri tarafından gevşetilir. Vasküler düz kas bu inhibisyona en duyarlıdır. Vasküler sistemde arteriolar düz kas diğer damarlardakilere göre daha

duyarlı görünmektedir. Prinzmetal anjina, hipertansiyon ve Raynaud sendromu gibi vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır. Vazodilatasyonun yanı sıra kan basıncında düşme ve taşikardiye neden olabilmektedir(132, 133). Düşük dozda (0,3-0,5 mg/kg) oral nifedipin ratlarda flep sağ kalımını arttırdığı gösterilmiştir(134). Başka bir çalışmada da 0,75 mg/kg peroperatif intraperitoneal ve sonrasında oral uygulamasının ratlarda flep sağ kalımını arttırdığı gösterilmiştir(135). Nifedipinin flep sağ kalımını vazodilatasyonu yanı sıra iskemi reperfüzyon hasarından sorumlu olan kalsiyumun hücre içi konsantrasyonunu düşür(136), Kalsiyum, oksijen radikal salınımının çeşitli aşamalarında ve hücre bileşenlerinde oksijen radikal yaralanmasında rol oynar(137), Tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalar da kalsiyum kanal blokerlerinin trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir(138). Domuzlarda random cilt flepleri üzerine intraoral 2.5 mg/kg dozunda flep sağ kalımında artış görüldüğü de hipotansiyon yan etkisi izlenmiştir ve bundan ötürü flep sağ kalımına herhangi olumlu bir etkisinin olmayacağına karar vermişlerdir(139). Benzer şekilde bir başka çalışmada 2.5 mg/kg oral nifedipin uygulanan ratlarda flep sağ kalımında artış izlenmemiştir(73).

Pedikül etrafına aralıklı vazodilatatör ajan uygulaması sonucu flep sağ kalımının ölçüldüğü 1 tane klinik, 1 tane de deneysel olmak üzere literatürde 2 adet çalışma bulunmaktadır. Klinik çalışmada serbest flep ile onarım yapılan hastaların pedikül yanına yerleştirilen katater yardımıyla 24 saat aralıklı %4 konsantrasyonda lidokain uygulanmıştır. Mevcut uygulamanın sonuçları sübjektif parametreler ile değerlendirilmiştir. Flep kaybı olmayan çalışmada lidokainin karşılaştırılabileceği başka bir ajan kullanılmamıştır(121). Deneysel çalışma bizim çalışmamıza örnek çalışma olmuştur. Bu çalışmada rat superficial epigastrik arter üzerinden kaldırılan karın flebi pedikülünün yanına yerleştirilen katater yardımıyla 5 gün boyunca günde 2 defa 3 ayrı gruba salin, lidokain ve verapamil aralıklı olarak uygulanmıştır. Lidokain ve verapamil kontrol grubuna göre flep sağ kalımını arttırmada etkili bulunmuştur. Bu çalışmada etkinlik yalnızca flep sağ kalımı üzerinden değerlendirilmiş, flep altına konulan plastik örtüler yüzünden seroma ve sıvı birikmesi izlenmiştir. Çalışmada kullanılan lidokainin derişimi hakkında bilgiye de çalışmada rastlanmamıştır(82). Salin uygulanan kontrol grubunda flep nekroz oranı %29,11 bulunmuştur. Bu oran çalışmamızda ilaç uygulaması yapılmayan kontrol grubuyla benzer (%30,04)

bulunmuştur. Yine aynı çalışmada lidokain uygulanan grupta flep nekroz oranı %18,33 bulunmuş iken bizim çalışmamızda da benzer bir oran (%18.5) izlenmiştir. Verapamil uygulanan grupta nekroz oranları %15.43 bulunurken bizim çalışmamızda nifedipin grubunda daha az (%9.8) nekroz oranı hesaplanmıştır.

Çalışmamızda nekroz oranının gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubunda 30,0444, lidokain grubunda 18,525, papaverin grubunda 9,25, nifedipin grubunda 10,3286, üç ilacın da uygulandığı grupta 9,825 olarak hesaplandı. Lidokain grubunda kontrol grubuna göre nekroz oranları düşük olmakla birlikte diğer gruplara göre nekroz oranını yüksek çıkması lidokain grubuna uyguladığımız %1 derişimin literatürde de belirtildiği gibi vazodilatör etkisinin belirsiz olması hatta kısmi antagonist olmasıyla açıklanabilir(81, 118, 120). Sadece flep nekroz oranlarına bakılarak papaverin ve nifedipinin aralıklı uygulaması flep sağ kalımını arttırmada uygulanabilecek efektif bir yöntem olarak kabul edebiliriz.

Flep üzerindeki beliri bölgelerin SPY cihazı ile incelemesine potansiyel nekroz alanı olarak öngördüğümüz ROI3 bölgesinin indosiyanin yeşili tutulum oranlarının ortalamaları kontrol grubunda 94,5000, lidokain grubunda 115,60, papaverin grubunda 145,4625, nifedipin grubunda 155,9571, üç ilacın da uygulandığı grupta 135,8111 olarak hesaplandı. Yine bu parametreler doğrultusunda papaverin ve nifedipinin aralıklı uygulaması flep perfüzyonunu arttırmada uygulanabilecek efektif bir yöntem olarak kabul edebiliriz.

Perivasküler alana ilaç uygulaması sonucu pedikülün bağlandığı ana arter de mevcut ilaç uygulamasından şüphesiz ki etkilenecektir. Bu hipoteze dayanarak femoral arterlerin indosiyanin yeşili tutulumunu karşılaştırdık. Bu karşılaştırmada flep cerrahisinden bağımsız olarak bir vasküler yapı etrafına uzun süreli ilaç uygulamasının bu vasküler yapının potansiyelinde artış yapıp yapamayacağını görmek istedik. SPY cihazında her iki femoral arterin indosiyanin yeşili tutulum oranlarının ortalamaları kontrol grubunda 99,7778, lidokain grubunda 120,75, papaverin grubunda 158,625, nifedipin grubunda 145,7143, üç ilacın da uygulandığı grupta 124,333 olarak hesaplandı. Bu veriler eşliğinde de nifedipin ve papaverinin vasküler bir yapıya belli aralıklar ile verilmesinin vasküler yapının potansiyelinde anlamlı bir artış yapabileceğini göstermiş olduk.

Tüm veriler eşliğinde tekrar bir değerlendirme yapmak gerekirse, günümüzde flep nekrozu hala plastik cerrahinin en önemli sorunlarından biridir. Bu sorunun çözümü için deneysel olarak her yıl birçok yeni molekül çalışılmaktadır. Deneysel olarak kullanılan moleküllerin maalesef klinik kullanımda karşılıkları yok denecek kadar azdır. Literatür taramamızda da gördüğümüz üzere klinik kullanımda uygulanan moleküller bir elin parmaklarını geçmemektedir. Aslında bunun nedeni olarak bulunan yeni moleküllerin hiçbirinin bilindik moleküllerden üstün olmaması, kullanımda olan moleküllerin yıllardır kullanımları neticesinde her türlü etkilerinin ve yan etkilerinin iyi derecede bilinmesi gösterilebilir.

Mikrocerrahideki gelişmeler neticesinde rekonstrüksiyon merdiveninin bir basamağında şüphesiz ki süpermikrocerrahi önemli bir yer teşkil edecektir. Çok küçük vasküler yapılar üzerinden elde edilecek flepler ile olabildiğince fazla doku içeriğinin transferi verimlilik ilkesine uymaktadır. Bu küçük damarların maksimum potansiyelde çalışabilmesi için elimizdeki araçların en etkili şekilde kullanılması gerekmektedir. Bu çalışma lokal uygulama ile sistemik yan etkilerinden kaçınılarak, vasküler pedikülün verimliliğini anlık değil, flep dokusunda yeterli revaskülarizasyon sağlanana kadar en yüksek seviyede tutmak amacıyla tasarlanmıştır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

Bu çalışma sonrası elde edilen veriler eşliğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır.

1-Flep cerrahisi esnasında vasküler yapının etrafına kateter yerleştirilmesi işlemi karmaşık ve ameliyat süresini belirgin bir şekilde uzatacak bir işlem değildir.

2-Sistemik uygulamada olası kardiyovasküler etkilerinden ötürü flep sağ kalımı üzerine negatif etkileri olabilecek olan vazodilatatör ajanların bu uygulama şekliyle flep sağ kalımı üzerine olumlu etkilerinden en fazla şekilde yararlanıla bilinir.

3-Lidokain, Nifedipin ve Papaverin molekülleri bu uygulama şeklinde flep sağ kalımı üzerine olumlu yönde etkili bulunmuşlardır. Nifedipin ve Papaverin Lidokain'e oranla istatistiksel olarak daha etkili bulunmuşlardır. Bu sonuçta lidokainin konsantrasyonuna bağlı oluşabilecek vazokonstriktör etkisinin sorumlu olduğu düşünülmüştür.

4- Deneysel olarak anlamlı sonuçlar elde edilen bu yöntemin klinik olarak uygulanabilir olduğunu düşünmekteyiz.



7.KAYNAKLAR:

1. Chung K. Grabb and Smith's plastic surgery: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
2. Vargas CR, Iorio ML, Lee BT. A systematic review of topical vasodilators for the treatment of intraoperative vasospasm in reconstructive microsurgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;136(2):411-22.
3. Jonathan T, Patel AJ, Malata CM. The use of topical vasodilators in microvascular surgery. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2011;64(2):226-8.
4. Rinkinen J, Halvorson EG. Topical vasodilators in microsurgery: what is the evidence? *Journal of reconstructive microsurgery*. 2017;33(01):001-7.
5. Kayser MR, Hodges PJSrips. *Surgical flaps*. 1999;9(2):3.
6. Lamberty B, Cormack G. *The arterial anatomy of skin flaps*. Churchill Livingstone, London. 1986.
7. Gnudi,M.T and Webster,J.P. *The Life atnd Times of Gaspare Tagliacozzi, Surgeon of Bologna, 1545-1599. WWith a Documented Study of the Scienrtific and Cultural Life of Bologna in the Sixteenth Century*. Preface by Arturo Castiglioni. New York, Herbert Reichner, 1950. xxii + 538 pages, illus
8. Hansen SJ, L.P., Sbitany H, *Flap Classification and Applications*. 3rd ed. *Plastic Surgery*. Vol. 1st. 2012: Saunders. 924
9. Thorne CH. Grabb and Smith's plastic surgery: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
10. Malt RA, McKhann CFJJ. Replantation of severed arms. 1964;189(10):716-22.
11. Antia N, Buch VJBjops. Transfer of an abdominal dermo-fat graft by direct anastomosis of blood vessels. 1971;24:15-9.
12. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH. Grabb and Smith's plastic surgery: Lippincott-Raven; 1997.
13. Cormack GC, Lamberty BG. *The arterial anatomy of skin flaps*: Churchill Livingstone; 1994.
14. Smith J, Pribaz J. *Flaps. Plastic Surgery Indications, Operations and Outcomes* St Louis: Mosby. 2000.
15. Song Y-g, Chen G-z, Song Y-IJBjops. The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. 1984;37(2):149-59.
16. Koshima I, Soeda SJBjops. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. 1989;42(6):645-8.
17. Allen RJ, Treece PJAops. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. 1994;32(1):32-8.
18. Taylor G, Palmer JJBjops. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. 1987;40(2):113-41.
19. Lamberty B, Healy C. *Flaps: physiology, principles of design, and pitfalls. Mastery of plastic and reconstructive surgery*. 1994;1:56-70.
20. Niranjana NS, Price RD, Govilkar PSJBjops. Fascial feeder and perforator-based VY advancement flaps in the reconstruction of lower limb defects. 2000;53(8):679-89.
21. Mathes S, Nahai FJRSP, *Anatomy, Technique. Flap selection, analysis of features, modifications, and applications*. 1997:37-160.
22. Mathes S. *Classification of The Vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation* 1981. *50 Studies Every Plastic Surgeon Should Know*: CRC Press; 2014. p. 57-62.
23. Taylor GI, Gianoutsos MP, Morris SFJP, *surgery r. The neurovascular territories of the skin and muscles: anatomic study and clinical implications*. 1994;94(1):1-36.

24. Smith J, Pribaz JJPSSLM. Flaps. 2000:285-7.
25. Mathes S, Hansen S. Flap classification and applications. Plastic surgery 2nd ed Philadelphia: Saunders. 2006:365-483.
26. Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz YJSÜD. Algal Antioksidanlar. 2006;23(1):85-9.
27. Taylor GIJG, Smith's Plastic Surgery tEPL-R. The blood supply of the skin. 1997:47-59.
28. Kerrigan CLJP, surgery r. Skin flap failure: pathophysiology. 1983;72(6):766-77.
29. Mathes SJHVMpsP. Flap Physiology. 2006:483-506.
30. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford R, Futrell JWJP, surgery r. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. 1987;79(6):990-7.
31. Kerrigan CL, Daniel RKJAops. Skin flap research: a candid view. 1984;13(5):383-7.
32. van den Heuvel MG, Buurman WA, Bast A, van der Hulst RRJJop, reconstructive, surgery a. Ischaemia–reperfusion injury in flap surgery. 2009;62(6):721-6.
33. REINISCH JFJP, surgery r. The pathophysiology of skin flap circulation: The delay phenomenon. 1974;54(5):585-98.
34. Khiabani KT, Kerrigan CLJP, surgery r. Differing flow patterns between ischemically challenged flap skin and flap skeletal muscle: implications for salvage regimens. 2002;109(1):220-7.
35. Maeda M, Fukui A, Tamai SJJorm. Combined therapy with antithrombotic agents and radical scavengers for reperfusion injury of flaps. 1991;7(03):233-43.
36. Hjortdal VE, Sinclair T, Kerrigan CL, Solymoss SJP, surgery r. Venous ischemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis. 1994;93(2):366-74.
37. Vedder N. Flap physiology. Mathes Plastic Surgery. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2006.
38. Morris SF, Taylor GIJP, surgery r. Predicting the survival of experimental skin flaps with a knowledge of the vascular architecture. 1993;92(7):1352-61.
39. Guba JAJp, surgery r. Study of the delay phenomenon in axial pattern flaps in pigs. 1979;63(4):550-4.
40. Dhar SC, Taylor GIJP, surgery r. The delay phenomenon: the story unfolds. 1999;104(7):2079-91.
41. Rees R, Punch J, Shaheen K, Cashmer B, Guice K, Smith JDJP, et al. The stress response in skin: the role of neutrophil products in preconditioning. 1993;92(1):110-7; discussion 8-9.
42. Coşkunfirat O, Okşar H, Ozgentaş HJAops. Effect of the delay phenomenon in the rat single-perforator-based abdominal skin flap model. 2000;45(1):42-7.
43. Hopper RA, Forrest CR, Xu H, Zhong A, He W, Rutka J, et al. Role and mechanism of PKC in ischemic preconditioning of pig skeletal muscle against infarction. 2000;279(2):R666-R76.
44. Maldonado C, Stadelmann WK, Ramirez S, Quan EE, Barker JHJP, surgery r. Preconditioning of latissimus dorsi muscle flaps with monophosphoryl lipid A. 2003;111(1):267-74.
45. Hallock GG, Rice DCJP, surgery r. Efficacy of venous supercharging of the deep inferior epigastric perforator flap in a rat model. 2005;116(2):551-5.
46. Tan O, Atik B, Bekerecioglu MJMOJotIMS, Microsurgery tEFoSf. Supercharged reverse-flow sural flap: A new modification increasing the reliability of the flap. 2005;25(1):36-43.
47. Sasaki GH, Pang CYJP, surgery r. Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. 1980;65(2):152-8.

48. Awwad A, White R, Webster M, Vance JJBjops. The effect of temperature on blood flow in island and free skin flaps: an experimental study. 1983;36(3):373-82.
49. Koenig WJ, Lohner RA, Perdrizet GA, Lohner ME, Schweitzer RT, Lewis JVJP, et al. Improving acute skin-flap survival through stress conditioning using heat shock and recovery. 1992;90(4):659-64.
50. Rothkopf DM, Chu B, Bern S, May JJJP, surgery r. The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. 1993;92(3):511-5.
51. Lee C, Mehran RJ, Lessard M-L, Kerrigan CLJBjops. Leeches: controlled trial in venous compromised rat epigastric flaps. 1992;45(3):235-8.
52. Hataya Y, Matsuo K, Ishigaki M, Imai Y, Taki KJAops. Retrograde intra-arterial infusion of prostaglandin E1 and heparin for the no-reflow phenomenon after oromandibular reconstruction with a free fibular flap. 1999;42(1):92-5.
53. Hosnuter M, Babuçcu O, Kargi E, Altinyazar CJAops. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. 2003;50(4):398-402.
54. Land W, Schneeberger H, Schleichner S, Illner W-D, Abendroth D, Rutili G, et al. The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. 1994;57(2):211-7.
55. Prada FS, Arrunategui G, Alves MC, Ferreira MC, Zumiotti AVJM. Effect of allopurinol, superoxide-dismutase, and hyperbaric oxygen on flap survival. 2002;22(8):352-60.
56. Bilgin-Karabulut A, Ademoğlu E, Aydin I, Erer M, Gökkuşu CJJorm. Protective effects of vitamins A and E pretreatment in venous ischemia/reperfusion injury. 2001;17(06):425-30.
57. Picard-Ami JL, MacKay A, Kerrigan CLJP, surgery r. Pathophysiology of ischemic skin flaps: differences in xanthine oxidase levels among rats, pigs, and humans. 1991;87(4):750-5.
58. Waikakul S, Unnanantana A, Vanadurongwan VJJoHS. The role of allopurinol in digital replantation. 1999;24(3):325-7.
59. Angel MF, Narayanan K, Swartz WM, Ramasastry SS, Kuhns DB, Basford R, et al. Deferoxamine increases skin flap survival: additional evidence of free radical involvement in ischaemic flap surgery. 1986;39(4):469-72.
60. Fu W, Jiao XJBjops. The effect of mannitol and anisodamin on the prevention of free radical injury to post-ischaemia flaps: an experimental study. 1995;48(4):218-21.
61. Yokoyama K, Itoman M, Takagishi K, Yamamoto MJP, surgery r. Protective effects of coenzyme Q10 on ischemia-induced reperfusion injury in ischemic limb models. 1992;90(5):890-8.
62. Cuono CB, Cortes A, Marquetand R, Weisberg V, Armitage IMJS. Augmentation of experimental skin flap survival via postoperative phosphocreatine replacement. 1987;102(2):263-8.
63. Ramon Y, Abramovich A, Shupak A, Ullmann Y, Moscona RA, Shoshani O, et al. Effect of hyperbaric oxygen on a rat transverse rectus abdominis myocutaneous flap model. 1998;102:416-22.
64. Angel MF, Im MJ, Chung HK, Kolk CAV, Manson PNJM. Effects of combined cold and hyperbaric oxygen storage on free flap survival. 1994;15(9):648-51.
65. Finseth F, Adelberg MGJP, surgery r. Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs. 1978;61(5):738-43.
66. Cordeiro PG, Santamaria E, Hu QY, Heerd PJAOps. Effects of vasoactive medications on the blood flow of island musculocutaneous flaps in swine. 1997;39(5):524-31.
67. Nieto CS, García MJS, García PBJBjops. A comparative study on the effect of various pharmacological agents on the survival of skin flaps in the rat. 1992;45(2):113-6.

68. Goshen J, Wexler MR, Peled IJAops. The use of two alpha blocking agents, phenoxybenzamine and phentolamine, in ointment and injection form to improve skin flap survival in rats. 1985;15(5):431-5.
69. Kennedy TJ, Pistone G, Miller SHJP, surgery r. The effects of reserpine on microcirculatory flow in rat flaps. 1979;63(1):101-10.
70. McCarthy JG, May J, Littler JJPS. Plastic surgery, vol. 1. 1990:43-4.
71. Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MTJP, surgery r. Efficacy of topical nitroglycerin for random-pattern skin-flap salvage. 1985;75(6):847-52.
72. Hira M, Tajima S, Sano SJAops. Increased survival length of experimental flap by calcium antagonist nifedipine. 1990;24(1):45-8.
73. Emery F, Kodey T, Bomberger R, McGregor DJP, surgery r. The effect of nifedipine on skin-flap survival. 1990;85(1):61-3.
74. Nichter LS, Sobieski MWJAops. Efficacy of verapamil in the salvage of failing random skin flaps. 1988;21(3):242-5.
75. Hedén P, Jernbeck J, Kjartansson J, Samuelson UEJSJoP, Surgery R. Increased skin flap survival and arterial dilation by calcitonin gene-related peptide: A study in the pig. 1989;23(1):11-6.
76. Saetzler RK, Lehr H-A, Barker JH, Kamler M, Galla TJ, Messmer KJP, et al. Visualization of nutritive perfusion following tourniquet ischemia in arterial pattern skin flaps: effect of vasoactive medication. 1994;94(5):652-60.
77. Ramasastry SS, Waterman P, Angel MF, Futrell JWJAops. Effect of Fluosol-DA (20%) on skin flap survival in rats. 1985;15(5):436-42.
78. Mauad Jr RJ, Shimizu MH, Mauad T, de Tolosa EMJJoP, Reconstructive, Surgery A. Buflomedil and pentoxifylline in the viability of dorsal cutaneous flaps of rats treated with nicotine. 2006;59(4):387-92.
79. Rossillon D, Vanwyck R, Bayet Bnd, Calteux N, De ACJBjops. The action of piracetam in ischaemic flaps. 1987;40(5):459-66.
80. Cassutto BH, Gfeller RWJjove, care c. Use of intravenous lidocaine to prevent reperfusion injury and subsequent multiple organ dysfunction syndrome. 2003;13(3):137-48.
81. Evans G, Gherardini G, Gürlek A, Langstein H, Joly GA, Cromeens DM, et al. Drug-induced vasodilation in an in vitro and in vivo study: the effects of nicardipine, papaverine, and lidocaine on the rabbit carotid artery. 1997;100(6):1475-81.
82. Komorowska-Timek E, Chen S-G, Zhang F, Dogan T, Lineaweaver WC, Buncke HJJAops. Prolonged perivascular use of verapamil or lidocaine decreases skin flap necrosis. 1999;43(3):283-8.
83. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji: Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.; 2005.
84. Gowda D, Rajesh N, Afrasim M, Shivakumar H, Siddaramaiah HJIJPTR. Controlled release behaviour of nifedipine from the pellets of gellucire/microcrystalline cellulose blends. 2010;2:1215-26.
85. MARTINDALE (2009). The Complete Drug Reference (38thEd.). Ed.: S. C. Sweetman. London-Chicago: Pharmaceutical Press.
86. KAYAALP, O. (2009). Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık. sf: 370
87. Bayramçılı M. Karın derisi flepleri. Deneysel Mikrocerrahi. 1. Baskı, Argos iletişim hizmetleri ve yayıncılık 2005. 465-48.

88. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *American journal of ophthalmology*. 2011;151(5):745-51. e1.
89. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pätälä T, Spillmann T, Tuchin VV, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Journal of Biomedical Imaging*. 2012;2012:7.
90. Engel E, Schraml Rd, Maisch T, Kobuch K, König B, Szeimies R-M, et al. Light-induced decomposition of indocyanine green. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(5):1777-83.
91. Desmettre T, Devoisselle J, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Survey of ophthalmology*. 2000;45(1):15-27.
92. Landsman M, Kwant G, Mook G, Zijlstra W. Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *Journal of applied physiology*. 1976;40(4):575-83.
93. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surgical innovation*. 2016;23(2):166-75.
94. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *The Journal of clinical investigation*. 1960;39(4):592-600.
95. Rosenthal SM, White EC. Clinical application of the bromsulphalein test for hepatic function. *Journal of the American Medical Association*. 1925;84(15):1112-4.
96. Holm C, Mayr M, Höfter E, Becker A, Pfeiffer U, Mühlbauer W. Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *British journal of plastic surgery*. 2002;55(8):635-44.
97. Moyer HR, Losken A. Predicting mastectomy skin flap necrosis with indocyanine green angiography: the gray area defined. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;129(5):1043-8.
98. Kanuri A, Liu AS, Guo L. Whom should we SPY? A cost analysis of laser-assisted indocyanine green angiography in prevention of mastectomy skin flap necrosis during prosthesis-based breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(4):448e-54e.
99. Hashimoto I, Abe Y, Ishida S, Kashiwagi K, Mineda K, Yamashita Y, et al. Development of skin flaps for reconstructive surgery: random pattern flap to perforator flap. *The Journal of Medical Investigation*. 2016;63(3.4):159-62.
100. de Lima Silva JJ, Guimaraes SB, Da Silveira ER, de Vasconcelos PRL, Lima GG, Torres SM, et al. Effects of *Copaifera langsdorffii* Desf. on ischemia-reperfusion of randomized skin flaps in rats. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2009;33(1):104-9.
101. Wang WZ, Baynosa RC, Zamboni WA. Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic surgeon: 2011. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;128(6):685e-92e.
102. Suzuki S, Miyachi Y, Niwa Y, Isshiki N. Significance of reactive oxygen species in distal flap necrosis and its salvage with liposomal SOD. *British journal of plastic surgery*. 1989;42(5):559-64.
103. Aydogan H, Gurlek A, Parlakpınar H, Askar I, Bay-Karabulut A, Aydogan N, et al. Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the ischaemia-reperfusion injury in rat skin flaps. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2007;60(5):563-8.
104. Kerrigan CL, Daniel RK. Monitoring acute skin-flap failure. *Plastic and reconstructive surgery*. 1983;71(4):519-24.
105. Kerrigan CL, Daniel RK. Skin flap research: a candid view. *Annals of plastic surgery*. 1984;13(5):383-7.

106. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plastic and reconstructive surgery*. 1983;72(6):766-77.
107. Khiabani KT, Kerrigan CL. Differing flow patterns between ischemically challenged flap skin and flap skeletal muscle: implications for salvage regimens. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109(1):220-7.
108. FUJINO T. Contribution of the axial and perforator vasculature to circulation in flaps. *Plastic and reconstructive surgery*. 1967;39(2):125.
109. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plastic and reconstructive surgery*. 1984;73(6):943-8.
110. W. Notodihardjo H, Ogawa Y, Kusumoto K. The blood flow patterns of microsurgical procedures in rats with topical and systemic vasodilators. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 1998;32(3):249-54.
111. Ricci JA, Koolen PG, Shah J, Tobias AM, Lee BT, Lin SJ. Comparing the outcomes of different agents to treat vasospasm at microsurgical anastomosis during the papaverine shortage. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;138(3):401e-8e.
112. Hou S-M, Seaber AV, Urbaniak JR. Relief of blood-induced arterial vasospasm by pharmacologic solutions. *Journal of reconstructive microsurgery*. 1987;3(02):147-51.
113. Ichioka S, Nakatsuka T, Ohura N, Sato Y, Harii K. Topical application of amrinone (a selective phosphodiesterase III inhibitor) for relief of vasospasm. *Journal of Surgical Research*. 2000;93(1):149-55.
114. Hanasono MM, Butler CE. Prevention and treatment of thrombosis in microvascular surgery. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2008;24(05):305-14.
115. Beekman W, Sluimers J, Kort W. Resolution of experimental microvascular vasoconstriction in rats by topical application of lidocaine hydrochloride in varying concentrations. *Annals of plastic surgery*. 1988;21(6):570-5.
116. Johnstone RE, Wax MK, Bishop DJ, Chafin BJ. Large doses of topical lidocaine during microvascular surgery are not associated with toxic blood concentrations. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1995;82(2):593-6.
117. Yokoyama T, Kadota S, Takeuchi K, Tosa Y, Kadomatsu K, Shimizu Y, et al. Changes in the blood flow and prevention of vasospasm of the femoral artery by topical application of lidocaine in rats. *Annals of plastic surgery*. 2011;67(2):178-83.
118. Kerschner JE, Futran ND. The effect of topical vasodilating agents on microvascular vessel diameter in the rat model. *The Laryngoscope*. 1996;106(11):1429-33.
119. Evans G, Gherardini G, Gürlek A, Langstein H, Joly GA, Cromeens DM, et al. Drug-induced vasodilation in an in vitro and in vivo study: the effects of nicardipine, papaverine, and lidocaine on the rabbit carotid artery. *Plastic and reconstructive surgery*. 1997;100(6):1475-81.
120. Gherardini G, Gürlek A, Cromeens D, Joly GA, Wang BG, Evans GR. Drug-induced vasodilation: In vitro and in vivo study on the effects of lidocaine and papaverine on rabbit carotid artery. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*. 1998;18(2):90-6.
121. Yokoyama T, Tosa Y, Kadomatsu K, Sato K, Hosaka Y. A novel approach for preventing the development of persistent vasospasms after microsurgery for the extremities: intermittent topical lidocaine application. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2010;26(02):079-85.
122. Merck G. Vorläufige Notiz über eine neue organische Base im Opium. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1848;66(1):125-8.
123. Liu JK, Couldwell WT. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*. 2005;2(2):124-32.

124. Kim ED, El-Rashidy R, McVary KT. Papaverine topical gel for treatment of erectile dysfunction. *The Journal of urology*. 1995;153(2):361-5.
125. Zhang J, Lipa JE, Black CE, Huang N, Neligan PC, Ling FT, et al. Pharmacological characterization of vasomotor activity of human musculocutaneous perforator artery and vein. *Journal of Applied Physiology*. 2000;89(6):2268-75.
126. Goodman LS. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: McGraw-Hill New York; 1996.
127. Schonwetter BS, Seaber AV, Urbaniak JR, Bright DS, editors. Use of electromagnetic flowmeters in experimental microvascular surgery. *Symposium on Microsurgery*; 1979: Mosby St. Louis.
128. Mills N. Preparation of the internal mammary artery graft. Which is the best method? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;98(1):73-7; discussion 8-9.
129. Bilgen F, Yapıcı MF, Şerbetçioğ˘lu A, Tarhan IA, Özler A. Effect of normothermic papaverine to relieve intraoperative spasm of the internal thoracic artery. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;62(3):769-71.
130. Swartz WM, Brink RR, Buncke JH. Prevention of thrombosis in arterial and venous microanastomoses by using topical agents. *Plastic and reconstructive surgery*. 1976;58(4):478-81.
131. Huang G-K, Li H-Q. Relief of vasospasm by drugs: An experimental study. *European Journal of Plastic Surgery*. 1991;14(1):10-4.
132. Ishii H, Itoh K, Nose T. Different antihypertensive effects of nifedipine in conscious experimental hypertensive and normotensive rats. *European journal of pharmacology*. 1980;64(1):21-9.
133. Nagao T, Yamaguchi I, Marita H, Nakajima H. Calcium entry blockers: Antihypertensive and natriuretic effects in experimental animals. *The American journal of cardiology*. 1985;56(16):H56-H61.
134. Pal S, Khazanchi R, Moudgil K. An experimental study on the effect of nifedipine on ischaemic skin flap survival in rats. *British journal of plastic surgery*. 1991;44(4):299-301.
135. Bailet JW, Hoffman LF, Trachy RE, Weymuller Jr EA. The effect of nifedipine on skin flap survival in rats. *The Laryngoscope*. 1994;104(3):253-8.
136. Stein H, Fayman M, Oosthuizen M, Hinder R. Verapamil improves survival of rat hyperemic island skin flaps. *Surgery*. 1989;106(4):617-23.
137. Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Annals of surgery*. 1983;198(1):87.
138. Katzung, B. G. (1987). *Basic and Clinical Pharmacology*, 3rd Maruzen Asian edition, Singapore: Lange Medical Publications.
139. Miller AP, Falcone RE, Nappi J, Redmon HA. The lack of effect of nifedipine on failing skin flaps. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1985;11(6):612-3.