

**T.C. BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**RESVERATROLÜN SIÇAN RANDOM DERİ
FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA**

DR. ALİ CEM AKPINAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SELMA SÖNMEZ ERGÜN

İSTANBUL 2011

TEŞEKKÜR

Çalışma azmi, bilimselliği ve kişiliğiyle bana örnek olan, klinik çalışmalara teşvik eden ve her zaman destek olan, tezimin her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Selma Sönmez Ergün'e,

Asistanlığımın son yılında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ethem Güneren'e,

Uzmanlık eğitimime değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Zafer Özsoy'a,

Birlikte çalıştığım öğretim üyelerimiz Yrd. Doç. Dr. Mehmet Veli Karaaltın'a, Uzm. Dr. Kemalettin Yıldız'a,

Uzmanlık eğitimime desteklerinden dolayı Doç. Dr. Aydın Gözü'ye ve Doç. Dr. Tayfun Türkaslan'a,

Acı, tatlı anıları birlikte paylaştığımız asistan arkadaşlarıma,

Klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve personeline,

Tezimin istatistiksel verilerinin elde edilmesinde ve yorumlanmasında büyük emeği geçen Anıl Akpınar'a,

Asistanlık döneminde sabrıyla ve sevgisiyle desteğini her zaman hissettiğim eşim Fatma Akpınar'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri geçen, sonsuz hoşgörü ve fedakarlık gösteren aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| ŞEKİLLER | v |
| TABLolar | vi |
| KISALTMALAR | vii |
| ÖZET | viii |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Derinin yapısı | 3 |
| 2.2. Derinin kanlanması | 3 |
| 2.3. Flepler | 7 |
| 2.3.1. Deri fleplerinin sınıflandırılması | 8 |
| 2.3.1.1. Vasküler anatomiye göre | 9 |
| 2.3.1.1.1. Random paternli flepler | 9 |
| 2.3.1.1.2. Aksiyel tasarımlı (arteriyel) flepler | 9 |
| 2.3.1.2. Hareketlerine göre | 10 |
| 2.3.1.2.1. Lokal flepler | 10 |
| 2.3.1.2.1.1. Rotasyon flebi | 10 |
| 2.3.1.2.1.2. Transpozisyon flebi | 10 |
| 2.3.1.2.1.3. İnterpolasyon flebi | 10 |
| 2.3.1.2.1.4. İlerletme flebi | 11 |
| 2.3.1.2.2. Uzak flepler | 11 |
| 2.3.1.2.2.1. Direkt flepler | 11 |
| 2.3.1.2.2.2. İndirekt flepler | 11 |
| 2.3.1.2.2.3. Serbest flepler | 11 |
| 2.4. Flep fizyolojisi | 12 |
| 2.5. Deri kan akımının regülasyonu | 12 |
| 2.6. Geciktirme (Delay) fenomeni | 14 |
| 2.7. Flep nekrozu | 16 |
| 2.8. Flep yaşamına etki eden ajanlar | 19 |
| 2.8.1. Fiziksel faktörler | 19 |
| 2.8.2. Farmakolojik faktörler | 20 |
| 2.8.2.1. Antikoagülanlar | 20 |
| 2.8.2.2. Reseptör ve akson blokörleri | 21 |
| 2.8.2.3. Direkt düz kas gevşeticiler | 22 |
| 2.8.2.4. Kanın reolojik özelliğini değiştiren ajanlar | 23 |
| 2.8.2.5. İskemiye toleransı artıran ajanlar | 23 |
| 2.9. Resveratrol | 24 |
| 2.9.1. Resveratrolün biyolojik aktivitesi | 25 |
| 2.9.2. Resveratrolün antioksidan aktivitesi | 26 |
| 2.9.3. Resveratrolün trombosit agregasyonunu engelleyici etkisi | 26 |
| 2.9.4. Resveratrolün östrojenik aktivitesi | 26 |
| 2.9.5. Resveratrolün anti-kanser etkisi | 26 |
| 2.9.6. Resveratrolün vazorelaksan aktivitesi | 27 |
| 2.9.7. Resveratrolün antiinflammatuar etkisi | 28 |
| 2.9.8. Resveratrolün endotel üzerine etkisi | 28 |

| | |
|--|----|
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 30 |
| 3.1. İşlemler | 30 |
| 3.1.1. Anestezi | 30 |
| 3.1.2. Cerrahi | 30 |
| 3.1.3. Postoperatif bakım | 31 |
| 3.1.4. Enjeksiyonlar | 32 |
| 3.1.5. Sakrifikasyon | 32 |
| 3.2. Değerlendirme | 32 |
| 3.2.1. Fleplerde yaşayan alan oranlarının hesaplanması | 32 |
| 3.2.2. Histopatolojik değerlendirme | 33 |
| 3.2.3. İstatistiksel değerlendirme | 33 |
| 4. BULGULAR | 34 |
| 4.1. Makroskopik bulgular | 34 |
| 4.2. Histopatolojik bulgular | 36 |
| 4.3. İstatistiksel bulgular | 38 |
| 5. TARTIŞMA | 42 |
| 6. KAYNAKLAR | 48 |

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Dermisin yapısı | 3 |
| Şekil 2: Dermisin kanlanması | 4 |
| Şekil 3: Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflaması | 9 |
| Şekil 4: Reperfüzyon sırasında direkt olarak hücresel hasar oluşturabilen toksik oksijen radikallerinin oluşumu | 18 |
| Şekil 5: Nötrofil aracılıklı hücre ve doku hasarı | 19 |
| Şekil 6: Trans- ve Cis- Resveratrol | 25 |
| Şekil 7: Resveratrolün biyolojik aktiviteleri | 25 |
| Şekil 8: Flebin planlanması | 31 |
| Şekil 9: Flebin boyutları | 31 |
| Şekil 10: Flebin kaldırılması | 31 |
| Şekil 11: Flebin kaldırılmış hali | 31 |
| Şekil 12: Flebin yerine sütüre edilmiş hali | 31 |
| Şekil 13: Resveratrolün ticari formu | 32 |
| Şekil 14: Postoperatif 7. günde bazı deneklerdeki flep nekrozları | 34 |
| Şekil 15: Postoperatif 7. günde bazı deneklerdeki flep nekrozları | 34 |
| Şekil 16: Flep gruplarından alınan deri-deri altı doku örneklerine ait ışık mikroskopik görünümler (H&E, X100) | 36 |

TABLÖLAR

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Grup 1'deki canlı flep alanının tüm flep alanına oranları | 34 |
| Tablo 2: Grup 2'deki canlı flep alanının tüm flep alanına oranları | 35 |
| Tablo 3: Grup 3'teki canlı flep alanının tüm flep alanına oranları | 35 |
| Tablo 4: Grup 1'deki fleplerden alınan 1mm^2 dokuda enflammatuar hücre sayısı | 36 |
| Tablo 5: Grup 2'deki fleplerden alınan 1mm^2 dokuda enflammatuar hücre sayısı | 37 |
| Tablo 6: Grup 3'teki fleplerden alınan 1mm^2 dokuda enflammatuar hücre sayısı | 37 |
| Tablo 7: Grup 1'deki fleplerden alınan 1mm^2 dokuda kapiller sayısı | 37 |
| Tablo 8: Grup 2'deki fleplerden alınan 1mm^2 dokuda kapiller sayısı | 37 |
| Tablo 9: Grup 3'teki fleplerden alınan 1mm^2 dokuda kapiller sayısı | 38 |
| Tablo 10: Gruplardaki canlı flep alanının tüm flep alanına oranları | 38 |
| Tablo 11: Gruplardaki canlı flep alanının tüm flep alanına oranlarının grafik üzerinde gösterilmesi | 39 |
| Tablo 12: Gruplarda flepten alınan 1mm^2 dokuda enflammatuar hücre sayısı | 39 |
| Tablo 13: Gruplarda flepten alınan 1mm^2 dokuda enflammatuar hücre sayısının grafik üzerinde gösterilmesi | 40 |
| Tablo 14: Gruplarda flepten alınan 1mm^2 dokuda kapiller sayısı | 40 |
| Tablo 15: Gruplarda flepten alınan 1mm^2 dokuda kapiller sayısı ortalamalarının grafik üzerinde gösterilmesi | 41 |

KISALTMALAR

- ATP : Adenozintrifosfat
c-AMP : Siklik adenozin monofosfat
c-GMP : Siklik guanozin mono fosfat
CO₂ : Karbondioksit
DMSO : Dimetil sülfoksit
E : Epinefrin
EDTA : Ethylenediaminetetraacetic acid
GA : Glycolic acid
GPX : Glutasyon peroksidaz
H&E : Hematoksilen-Eozin
HBO : Hiperbarik oksijen
HES : Hydroxyethyl starch
I/R: İskemi Reperfüzyon
K-ATP kanal : ATP ye duyarlı potasyum kanal
MDA : Malondialdehit
M.Ö. : Milattan önce
MPO : Myeloperoksidaz
NaCl : İzotonik sodyum klorür
NE : Norepinefrin
NO : Nitric oxide
O₂ : Oksijen
OH : Hidroksil
PGE1 : Prostoglandin E1
PGF2: Prostoglandin F2
PGI2 : Prostosiklin
PKC : Protein kinaz C
PMNL : Polimorf nüveli lökosit
RA : Retinoic acid
ROR : Reaktif oksijen radikalleri
SD : Standart sapma
SOD : Süperoksit dismutaz
TRAM flebi : Transvers rektus abdominis kas-deri flebi
TXA2 : Tromboksan A2

ÖZET

Random paternli cilt flepleri doku defektlerinin kapatılması amacıyla plastik cerrahide sık kullanılır. Flep boyu uzadıkça, flep vaskülaritesini etkileyecek bir travma varlığında ve/veya flep planlamasının hatalı yapıldığı durumlarda flebin kan akımı kritik düzeylere düşebilir. Flep yaşayabilirliğini arttırmak için sempatotik, direkt vazodilatatör, antitrombotik ve antikoagulan ajan kullanımı, kanın reolojik özelliklerini değiştirme, antioksidan ilaçlar kullanılması gibi yaklaşımlar mevcuttur. İskemiye maruz kalan bölgede serbest oksijen radikalleri ve nötrofil birikimi doku hasarına neden olur. Oluşan toksisiteyi önlemek için bir çok çalışma yapılmıştır. Resveratrol, bitkiler tarafından travmatik zedelenme veya fungal saldırılara karşı sentezlenir. Yapılan çalışmalarda resveratrolün anti-agregan, anti-oksidan, anti-enflammatuar ve vazodilatasyon etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu etkileri göz önüne alınarak resveratrolün flep yaşayabilirliğini arttıracığı düşünülerek çalışma planlandı. Resveratrolün flep yaşayabilirliğini olumlu yönde etkilediğinin gösterilmesi ile ilacın insana uygulanması mümkün olacaktır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde yapıldı. Deney hayvanı olarak 24 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 8'er adetten oluşan üç gruba ayrıldı. Sıçanlara flep kaldırma işlemi uygulandı. İlk dozu cerrahi işlemden 1 saat önce olmak üzere toplam 7 gün boyunca intraperitoneal yoldan günde 1 kez verilmek üzere 1.gruba izotonik NaCl, 2.gruba Dimetilsülfoksit(DMSO), 3.gruba DMSO'da çözdürülmüş 1 mg/kg resveratrol enjekte edildi. Postoperatif 7. günde sıçanların sırt bölgesindeki flepler dijital fotoğraf makinesi ile fotoğraflandı. Nekroz alanının flep boyutuna oranı Adobe Photoshop CS2 programı ile hesaplandı. Postoperatif 7. günde doku örnekleri alındı ve bütün hayvanlara ötenazi uygulandı. Histopatolojik incelemede birim alandaki kapiller ve enflammatuar hücre sayımı yapıldı. Sonuçlar Mann Whitney U testi ve ANOVA Varyans analizi ile değerlendirildi.

Bütün sıçanlar deney sonuna kadar canlı kaldı. Operasyon sonrası 7. günde bütün fleplerde nekroz hattı belirgin şekilde oluştu. Flep canlı alanı pembe-beyaz renkte ve normal tonusta iken nekroz bölgesi siyah renkte ve sert idi. Postoperatif 7. gün yapılan yaşayabilirlik değerlendirmesinde resveratrol grubunun yaşayan flep oranının kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Histopatolojik olarak da resveratrol grubunda kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede birim alanda daha fazla kapiller, daha az enflammatuar hücre olduğu bulundu.

Çalışmamızda preoperatif başlanan ve postoperatif 7 gün boyunca devam edilen 1 mg/kg sistemik resveratrol uygulamasının flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir. Flep cerrahisi planlanan hastalara operasyon öncesi ve sonrası sistemik resveratrol uygulaması ile komplikasyonların, hastanede yatış süresinin, ek cerrahi girişimlerin azalacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Random flep, Resveratrol, Serbest oksijen radikalleri

1. GİRİŞ ve AMAÇ

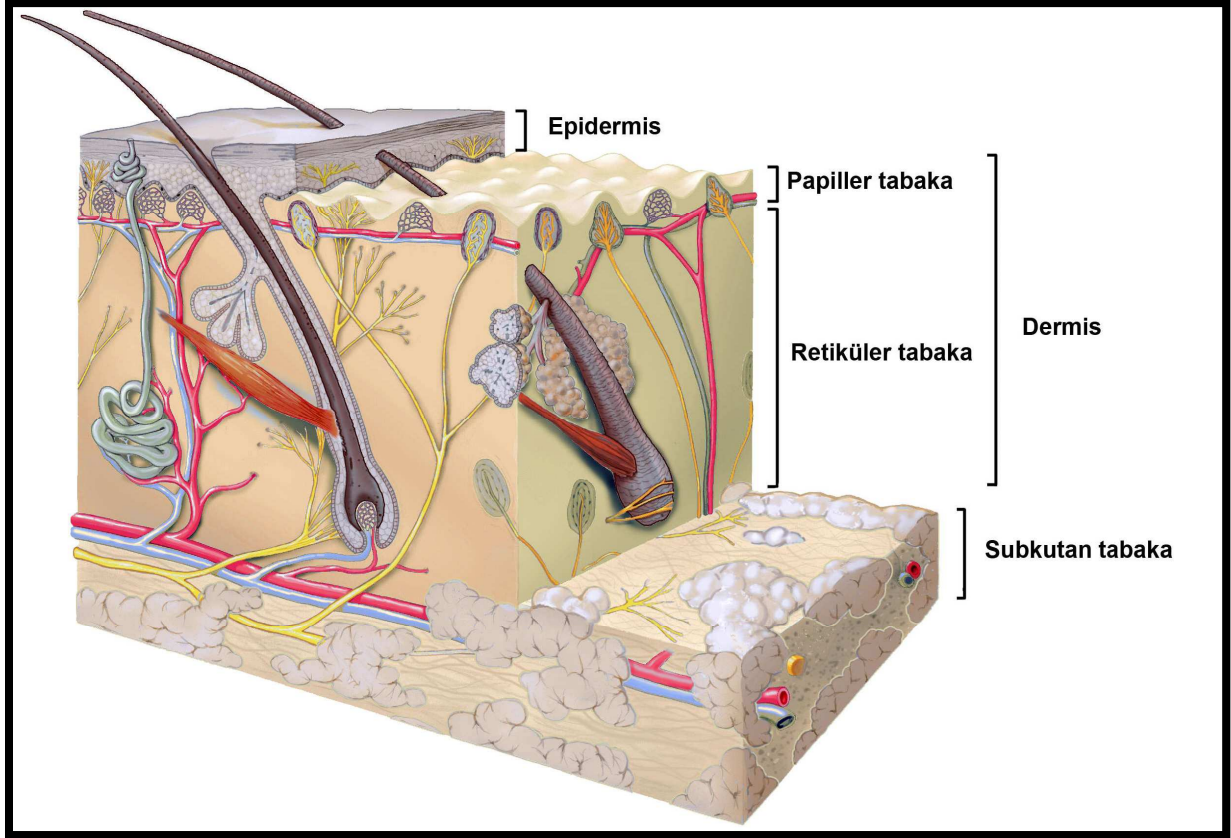
Random paternli cilt flepleri doku defektlerinin kapatılması amacıyla plastik cerrahide sık kullanılır. Flep boyu uzadıkça, flep vaskülaritesini etkileyecek bir travma varlığında ve/veya flep planlamasının hatalı yapıldığı durumlarda flebin kan akımı kritik düzeylere düşebilir. Bunun sonucunda oluşan iskemi, flepte kısmi veya tam nekroza neden olabilir. Flep yaşayabilirliğini arttırmak için çeşitli ilaçlar ve cerrahi geciktirme işlemi kullanılabilir. Flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik olarak kan akımını arttıran sempatotik ajan ve direkt vazodilatör kullanımı, antitrombotik ve antikoagülan ajan kullanımı, kanın reolojik (akışkanlık) özelliklerini değiştirme, antioksidan ilaçlar kullanılması gibi bazı genel yaklaşımlar mevcuttur(1,2). Cerrahi geciktirme işlemi de flep yaşayabilirliğini arttıran, iyi bilinen bir yöntemdir. Ancak iki aşamalı bir işlem olması bir dezavantajdır(3). Flep cerrahisinde karşılaşılan en büyük problemlerden biri, sadece iskemi sonrası oluşan hasar değil iskemi sonrası reoksijenizasyon ile de oluşan hasardır. İskemi sonrası reperfüzyonun oluşturacağı hasar daha şiddetlidir. Şu da bir gerçektir ki iskemi yeterince ağır ve yeterince uzun sürerse tek başına kesinlikle hasar oluşturur. Ancak klinikte bu kadar şiddetli iskemilerden ziyade tam olmayan iskemilere daha sık rastlanmaktadır. İskemi sonrası, dokuda süperoksit radikallerinin büyük kısmının kaynağı ksantin oksidaz enzim sistemidir. Serbest oksijen radikallerinin ve nötrofil birikiminin neden olduğu toksisiteyi önlemek için bu güne kadar bir çok çalışma yapılmıştır. Flep kaldırılması sonucu iskemik durum, lokal metabolik seviyeye zarar verir. Dokuya yeterli oksijen gelmemesi anaerobik metabolizmaya neden olur. Flep distalinde oksijen, glukoz, ATP azalırken karbondioksit ve laktat artar. Flep distalinde glukoz tüketimi maksimum üçüncü günde olur ve yedinci günde normale döner. Laktat üretimi hızla artarken glukoz ve glukojen azalır. Ada, serbest yada geciktirmeli fleplerde, iskemik kısımda anaerobik metabolizma artar ve toksik olan süperoksid radikaller yükselir. Bu radikaller ksantin metabolizması ürünleridir ve flep yaşamına zarar verirler. Süperoksit dismutaz fleplerde yaşamsal rol oynar. Geciktirmeli flepler de süperoksit dismutaz seviyesi normal kalırken, akut fleplerde distalde süperoksit dismutaz seviyesinin azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. İskemiye maruz kalan bölgede doku hasarına serbest oksijen radikallerinin “Reactive Oxygene Species (ROS)” ve nötrofil birikiminin neden olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu toksisiteyi önlemek amacıyla çeşitli deneysel modellerde süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, allopurinol, vitamin-C, deksametazon, heparin ve deferroksamin kullanımının etkileri araştırılmıştır(4-10).

Resveratrol, travmatik zedelenme veya fungal saldırılara karşı bitkiler tarafından sentezlenen flavonoid yapıda polifenolik bir fitoaleksindir. Fitoaleksin denilen maddeler patojenik mikroorganizmalara karşı bitkiler tarafından korunma amaçlı üretilen kimyasal maddelerdir. “*Polygonum cuspidatum*” kökleri tarafından sentezlenir geleneksel doğu tıbbında bu bitkinin kökleri uzun zamandır kullanılmaktadır. Trans-resveratrol 1976 yılında Langcake ve Pryce tarafından “*Vitis vinifera*” bitkisinden izole edilmiştir ve bu araştırmacılar bileşiğin genellikle *Botrytis cinerea* adlı mantarın saldırısına karşı veya ultraviyole ışığa maruz kalan bitkinin yaprak dokularında üretildiğini bulmuşlardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar Güney Fransa’da yağlı diyet ve sigara kullanımının fazla olmasına rağmen bol tüketilen şarap nedeni ile koroner kalp hastalığı insidansının diğer bölgelere göre daha düşük bulunmasına yol açmış, bu tabloya “Fransız Paradoksu” adı verilmiştir (11,12). Resveratrol, 1992 yılında Siemann ve Creasy adlı araştırmacıların resveratrolün kırmızı şarabın içinde bulunduğu ve Fransız paradoksundan sorumlu olduğunu iddia etmeleriyle dikkati çekmiştir(13). Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda resveratrolün trombosit agregasyonunu engelleyici etkisi (14), anti oksidan etkisi, anti enflammatuar etkisi, vazodilatasyon etkisi ile dokuları iskeminin zararlı etkilerinden koruduğu ortaya konmuştur (15,16). Bu etkileri göz önüne alındığında resveratrolün iskemik fleplerde yaşayabilirliği arttıracakları düşünülerek çalışma planlandı. Resveratrolün flep yaşayabilirliğini olumlu yönde etkilediğinin gösterilmesi ile ilacın insana uygulanması mümkün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Yapısı

İnsan vücudunu kaplayan en geniş yüzeyli organ olan deri vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını teşkil eder. Ektoderm ve mezodermden köken alan deri esas olarak epidermis ve dermis adı verilen iki tabakadan oluşur. Derinin kalınlığı 1,5-4 mm arasında değişirken epidermis kalınlığı göz kapağında 0,04 mm; ayak tabanında ise 1,4 mm olmak üzere değişir. Dermis ve epidermis birleşme yeri düzensizdir ve papilla denilen uzantılar bulunur. Dermiste non-sellüler bağ doku elemanları ve arasında sinirler, kan damarları, lenfatikler, kas üniteleri, pilosebase, ektrin ve apokrin üniteleri bulunur. Dermisin altında ise içinde yağ hücreleri bulunduran gevşek bağ dokusu bulunur (Şekil 1).



Şekil 1: Dermisin yapısı

2.2. Derinin Kanlanması

Cildin mikrovasküler çatısını arterioller, terminal arterioller, postkapiller venüller, kolektör venüller ve muskuler venüller içermektedir (17-20). Arterioller direkt veya indirekt olarak cildin arteriyel dallarından köken almaktadır. Derinin kanlanması deriye sadece oksijen

alan subfasyal pleksus ve fasyanın üstünde yer alan prefasyal pleksusdur. Subfasyal pleksus ise nispeten minör karakterdedir. Flebin yaşamını temin etme kabiliyetinden yoksundur. Prefasyal pleksus baskın dağılım sistemidir. Fasyokutan, muskulokutan ve septokutan arterlerden beslenir (22). Vücudun değişik bölgelerinde bunların katkı oranları değişmektedir. Örneğin ekstremitelerde septokutanöz sistem ağırlıktayken, gövdede muskulokutaneal sistem dominant olmaktadır.

Subkutanöz pleksus: Subkutan yağ dokusu içinde yer alan, derin ve yüzeysel olmak üzere subkutan yağ dokusunu ikiye bölen, yüzeysel fasya içinde bulunan arterlerden ve venlerden oluşmuş horizontal ve lineer yerleşimli bir vasküler pleksustur.

Subdermal pleksus: Derinin primer kan akımını sağlar. Subkutan pleksustan uzanan dallar retiküler dermisle alttaki subkutan yağ dokusu arasında bu pleksusu oluşturur. Buradan çıkan dallar altta ve üstte uzanarak deri, adipöz doku ve deri eklerini besler. Dermal pleksusa verdiği dallar arasında bulunan yaygın anastomozlar kanlanmayı olağanüstü artırmaktadır. Bu pleksusun ana görevi en üstte bulunan iki pleksusun beslenmesidir. Venöz dolaşım ağına da sahip olmasına karşın hakim olan vasküler yapı arterlerdir.

Dermal ve subepidermal pleksuslar: Bu pleksuslar gerçek deri kan dolaşımını sağlarlar. Dermal papiller çıkıntılarının alt sınırından dermo-epidermal bölgeye kadar mevcuttur. Dermal pleksusta hakim olan yapı arteriyollerdir. Bunlar izole kas alanlarına sahiptirler ve termoregülasyon primer fonksiyonlarıdır. Subepidermal pleksusta hakim olan vasküler yapı ise kapiller damarlardır ve bunların ana görevleri beslenmedir (22).

Segmental damarlar derin dokulardan yüzeysel dokulara doğru ilerlerken her biri vücudun belirli bölgesini besleyen damarlar verirler. Bu damarlar kaslar arasındaki fibröz septaları izleyerek, bazıları direkt olarak deriye, çoğu ise kas içine giden dallara ayrılırlar. Direkt olarak deriye giden dallara septokutan damarlar, kaslar içinden geçerek deriye ulaşan damarlara muskulokutan damarlar adı verilir. Septokutan damarların bir kısmı deri altında yüzeysel olarak seyrederek. Direkt olarak deriyi besleyen bu damarlar, direkt kutanöz damarlar olarak adlandırılırlar. Deride derin pleksus, subkutanöz doku ile derin dermis arasında bulunur. Yüzeysel pleksus, papiller ve retiküler dermis birleşiminde bulunur (23).

Mikrodolaşım, kan akımının lokal kontrolünü ve dokuların beslenmesini sağlayan damarlardan oluşur (24). Derinin normal total kan akımı 20 ml/100 gr/dk' dır. Kan akımı, ısı artışı ve akut sempatik blokajla artar. Artmış kan akımı, kapillerleri atlayarak arteriyovenöz anastomozlar yoluyla deriye ulaşır (25).

Mikrodolaşım, 300 μ 'dan küçük arteriollerle başlar ve terminal arterioller, prekapiller

sfinkterler, kapiller, postkapiller venüller, toplayıcı venüller ve musküler venüllerle devam eder (17,26).

Dermis ve subkutan doku bileşkesinde yer alan mikrodolaşım sistemini yüzeysel, orta ve derin olmak üzere üç damar pleksusu oluşturur. Yüzeysel ve derin pleksusta arterler ve venler, orta pleksusta ise esas olarak venler bulunur. Yüzeysel pleksus ısı değişimi ve beslenme, orta pleksus ısı değişimi ve savunma mekanizmaları, derin pleksus ısı korunması ve şant mekanizması fonksiyonlarına sahiptir (21).

Arterioller; direkt kutanöz, fasyokutan ve muskulokutan sistemin terminal damarlarından köken alır. Subkutan dokuda ilerleyerek lümen içi çapları 30μ ' a düşer. Dallanarak, çapları $10-30\mu$ olan terminal arterioller ve subdermal pleksusu oluştururlar. Prekapiller sfinkterde damar içi çapları 30μ ' dan 10μ ' a düşer. Burası, kan akımı kontrolünün sona erdiği bölgedir ve damar duvarı inerve düz kas içerir. Kapillerler $3-7\mu$ çapa sahiptir ve endotel, bazal lamina ve perisitleri içerir. Kapillerlerden sonra çapları $8'$ den 30μ ' a değişen postkapiller venüller başlar. Bunlar birleşerek çapları 50μ olan toplayıcı venülleri oluşturur (21,25). Arterioller, prekapiller sfinkterler ve arteriyovenöz anastomozlarda sempatik inervasyon bulunur.

Arteriyovenöz anastomozlar, 50μ çapında arteriyel ve venöz dolaşımı birleştiren şantlardır. Sinirsel veya kimyasal uyarana cevap verme yeteneğine sahip zengin bir sinir ağı ile çevrilidir. Bu şantlar yoluyla kan akımı kapiller yatağı atlar ve bir kapillerden 600 kat fazla kan akımına sahiptir (21,26).

Deri ve subkutanöz dokuların venöz drenajı iki sistemle gerçekleşir; birincisi geniş kapasitesi olan yüzeysel subdermal venöz sistem, ikincisi ise kutanöz arterlere eşlik eden vena komitanteslerdir (27). Derinin venöz drenajı, vena kominikanlar ve vena komitanteslerden oluşan perforatör venler aracılığı ile derin venlere doğru yönlendirilir. Kominikan venler subkutanöz venöz pleksusu derin venlere bağlayan büyük venlerdir. Beraberinde kutanöz arter eşlik edebilir. Vena komitantesler subkutanöz yağ dokunun derin kısmını drene eder, direkt veya indirekt yollarla derin venlere dökülürler. Deri kapiller yoğunluğu $16-55/mm^2$ 'dir. (Bu oran iskelet kasında $1000-2000/mm^2$ 'dir). Subdermal pleksus derinin primer kan kaynağı sayılmaktadır (28).

Lenfatik sistem; lenfatik kapiller, toplayıcı lenfatikler ve lenf kanallarından oluşur ve mikrodolaşımın bir alt yapısıdır. Flep kaldırıldığında bu lenfatik kanallar hasara uğrayarak flepte ödem gelişimine yol açabilirler. Flep kaldırılması ile hücre içi ve dışı basınçlardaki

değişiklikler sonucu oluşan ödem, hücrelerin beslenmesi için gerekli diffüzyonu ve dolaşımı zorlaştırır.

Deri dolaşımının sistemik kontrolü: En önemli etken sinir sistemidir. Hipotalamus tarafından kontrol edilir. Damar duvarlarındaki alfa-adrenerjik ve serotoninerjik reseptörler vazokonstriksiyon, beta-adrenerjik reseptörler ise vazodilatasyona yol açarlar. Sempatik tonusun azalması, özellikle arteriovenöz anastomozlarda belirgin vazodilatasyona, artması da vazokonstriksiyona neden olur. Humoral düzenleme sistemi içerisinde adrenalin ve noreadrenalin doğrudan alfa-adrenerjik reseptörleri etkileyerek vazokonstriksiyona neden olurlar. Serotonin vazokonstriktör, histamin ve bradikinin ise vazodilatör etki gösterir. Araşidonik asit metabolitlerinden tromboksan A2 ve PGF2-alfa güçlü vazokonstriktör, PGE1 vazodilatör etkilidir. Prostosiklin güçlü bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Lökotrienlerin deri dolaşımını artırdıkları gösterilmiştir (25).

Deri dolaşımının lokal kontrolü: Metabolik düzenlemede deride fazla olmamakla birlikte; hiperkapni, hipoksi, asidoz ve interstisyel potasyum artışı vazodilatasyona neden olur. Fiziksel düzenlemede perfüzyon basıncının artışı damarlarda gerilmeye yol açarak vazokonstriksiyonu tetikler. Bu, miyojenik refleks sayesinde kapiller akım arter basıncından etkilenmeksizin sabit bir düzeyde tutulur.

Lokal hipotermi kan akımını azaltır, bu da vazodilatasyonu uyarır. Viskozite ise kan akımını sadece ciddi iskemi durumlarında etkilemektedir (29).

2.3. Flepler

Fleplerin rekonstrüktif cerrahide kullanımları M.Ö. 600'lü yıllara dayanır. İlk kayıtlı flep kullanımı, Sushruta Samhita'nın nazal rekonstrüksiyon amaçlı pediküllü flepleri kullandığını işaret etmektedir. Başlarda baş boyun ve alt ekstremitede yara iyileşmesinde zorluklarla karşılaştığı için, bu bölgelerde random flepler denenmiştir (30). Tagliacozzi iki aşamalı olarak distal bazlı kol fleplerini kullanmıştır. Venice 1557 yılında onun çalışmalarını yayınlamıştır (31).

19. yy'a kadar bir süreçte bu bilgilerin hepsi unutulmuş, durağan süreç başlamıştır. Carpué alın fleplerini başarılı bir şekilde kullanması ile 20. yy'da yeniden ilerleme dönemine girilmiş ve ilk kez random tüp flepler kullanılmaya başlanmıştır. Yine bu dönemde fleplerde delay ile flep yaşamını artırma prosedürü yapılmaya başlanmıştır. Carl Manchot, bir Alman anatomist, 1889'da deride kanlanmayı sağlayan anatomik bölgeleri tanımlamıştır (32). Tansini 1906'da latissimus dorsi muskulokutan flebi tanımlamıştır (33).

1950-1975 yılları arasında dönemin en önemli gelişmesi McGregor ve Morgan tarafından random ve aksiyel paternli flep kavramlarının ortaya atılması ve tam olarak açıklayamasalar dahi aralarında bazı farkların olduğunu belirtmeleridir. Fasya-deri ve kas-deri fleplerindeki hızlı gelişmeye ek olarak ameliyat mikroskopunun kullanıma girmesiyle birlikte serbest doku aktarımları gündeme gelmiştir.

1977'de Ger Atlantada ilk kez kas ve kas-deri fleplerini, 1981'de Ponten fasyo-kutan flepleri tarif etmiştir. 1981'de Mathes ve Nahai kas fleplerini vasküler anatomiye göre sınıflamışlardır (34). 1987 de Taylor anjiozomları tarif etmiştir (35).

Deri fleplerini greftlerden ayıran en önemli fark fleplerin perfüzyonlarını sağlayacak kendilerine ait kan damarları olmasıdır. Flebin kanlanmayı sağlayan bölümüne flebin pedikülü denilir. Deriye kan sağlayan vasküler sistemde direk kutanöz arterler, fasyakutan arterler, muskulokutan arterler yer alır. Flepler genel olarak alıcı sahada yetersiz kanlanma olan bölgelerde gereklidirler. Tam kat göz kapağı, dudak, kulak, burun ve yanaklarda, vücudun çıkıntılarında bulunan defektler bu bölgelere örnektir. Spesifik doku olarak kanlanması olmayan alanlar ise periosteumsuz kemik, perikondriumsuz kıkırdak, paratenonsuz tendondur. Bu bölgelerde de, greftin difüzyonla gerçekleşen beslenmesi sağlanamadığından, fleple rekonstrüksiyonu gerekli kılar (36,37).

2.3.1. Deri Fleplerinin Sınıflandırılması:

2.3.1.1. Vasküler Anatomiye Göre

2.3.1.1.1. Random Paternli Flepler

2.3.1.1.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Flepler

2.3.1.2. Hareketlerine Göre

2.3.1.2.1. Lokal flepler

2.3.1.2.1.1. Rotasyon Flebi

2.3.1.2.1.2. Transpozisyon Flebi

2.3.1.2.1.3. İnterpolasyon Flebi

2.3.1.2.1.4. İlerletme Flebi

2.3.1.2.2. Uzak Flepler

2.3.1.2.2.1. Direkt Flepler

2.3.1.2.2.2. İndirekt Flepler

2.3.1.2.2.3. Serbest Flepler

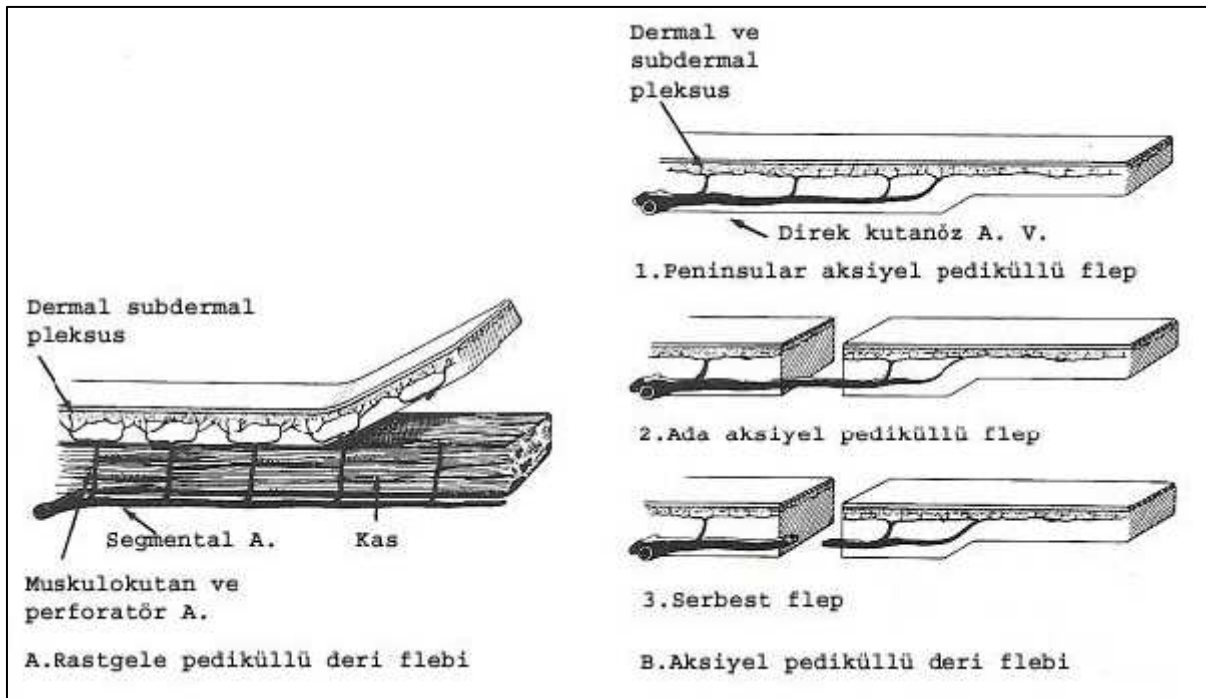
2.3.1.1. Vasküler Anatomiye Göre Sınıflandırılması;

2.3.1.1.1. Random Paternli Flepler:

Random vasküler pediküllü dizayn edilen fleplerdir. Lokal kutanöz flepler olarak da bilinen random paternli deri flepleri, muskulokutan veya perforatör arterlerin dallarının oluşturduğu subkutan pleksuslar ile beslenirler. Pedikülünden spesifik bir arter ve ven geçmez. Vücudun herhangi bir bölgesinden hazırlanabilir. Uzunluk ile genişlik arası oran alt ekstremitede yaklaşık 2:1 iken bu oran baş boyunda 4:1 olmalıdır. Bu flep oranları genişletilecekse delay işlemi uygulanmalıdır (36-38).

2.3.1.1.2. Aksiyel Tasarımlı (Arteriyel) Flepler:

Angiozomu belli deri lokalizasyonlarından dizayn edilirler. Arterleri ismi ile bilinen arterlerdir, pedikülden flebe arter ve ven girer ve bu arterler boyunca kaldırılırlar. Random paternli fleplere göre daha sağlam ve uzun fleplerdir. Flebin genişliği ve uzunluğu arasındaki oran 1:5-6'ya kadar çıkabilir. Bu fleplerin proksimali direk kutanöz arter ile beslenirken distali random flepler gibi dermal subdermal pleksusla beslenirler. Proksimalde direk kutanöz arter fasya altında seyrettiği için daha kalınlırlar. Direk-kutanöz arter ve ven pedikülüne sahipse, yarım ada flep "Peninsular axial pattern flap", pedikülünde vasküler sistem ve etrafındaki yumuşak doku kalacak şekilde kaldırılmış ise ada flep "Island axial pattern flap" ve pedikülü donor alandan ayrılıp alıcı sahadaki vasküler sisteme anastomoz yapıldı ise serbest flep "Free flap" adını alırlar (Şekil 3). Derin ve yüzeysel venlerle drene olurlar (36-39).



Şekil 3: Deri fleplerinin vasküler anatomiye göre sınıflaması

2.3.1.2. Hareketlerine Göre Sınıflandırılması;

2.3.1.2.1. Lokal Flepler

Defekt alanına en benzer alanlarla onarım en uygun olanıdır. En çok defekt alanına benzeyen ise defekte komşu bölgelerdir. Lokal fleplerde bu komşu bölgeler kullanılır. Lokal deri flepleri ikiye ayrılırlar. Bir pivot nokta etrafında rotate olan flepler (rotasyon, transpozisyon ve interpolasyon flepleri) ve ilerletme flepleri (tek pediküllü ilerletme flepleri, V-Y ilerletme flepleri Y-V ilerletme flepleri ve çift pediküllü ilerletme flepleri). Yaşlılarda lokal flepleri uygulamak ve yeni yerlerine adapte etmek genç hastalara göre daha kolaydır.

Rotate ve transpoze olan fleplerde en fazla gerim kuvveti, pivot nokta ile flebin en distal parçası arasında oluşur. Planlama yapılırken bu gerim hattına dikkat edilmeli ve flep uzunluğu yeterli planlanmalıdır (37).

2.3.1.2.1.1. Rotasyon Flebi:

Rotasyon flepleri derinin ve subkutan dokunun “semisirküler flepler”dir. Bir pivot nokta etrafında defekt noktasına doğru dönerler. Donor alan deri grefti ile primer olarak kapatılabilir. Flep eğer çok gergin ise pivot nokta bölgesine “back-cut” kesi yapılır. Böylece gerilim noktaları olan pivot bölge ve flep en distali arasındaki mesafe uzatılmış, bu noktalar arasındaki gerim kuvveti azaltılmış olur. Bu işlem yapılırken pedikül alanı da daraltıldığından işlemin miktarı sınırlıdır. Ayrıca skalpte aponevrotik galea gibi kalın subkutanöz dokular var ise bu durumda da flebin “back cut” noktasından ilerlemesi zor olabilir. Bu gibi durumlarda pivot noktadan bir üçgen doku eksize edilir. Bu işlemde eksize edilen doku parçasına “Burow triangle” denir. Bilobe fleplerde bu gruptadır (36-38).

2.3.1.2.1.2. Transpozisyon Flebi:

Deri ve deri altı dokunun kare yada dikdörtgen şeklinde hazırlanıp hemen yanındaki defekt alanına çevrilmesi ile elde edilirler. Flep planlanırken gerimi azaltmak için defekt alanı uzunluğundan bir miktar daha uzun olarak planlanır. Bu da yetmezse “back cut” yapılabilir. Verici alan deri grefti, primer onarım veya sekonder flep ile kapatılabilir. “Zplasty”, “Limberg”, “Dufourmentel”, interpolasyon flepleri bu gruptadırlar (23).

2.3.1.2.1.3. İnterpolasyon Flebi:

Bu flepler raket şeklinde planlanan transpozisyon fleplerine benzeyen fleplerdir. Farkları hemen defekt alanı yanından planlanmazlar. Defekt ile aralarında köprü olan sağlam deri dokusu bulunur. Bu köprü dokunun altından ya da üstünden pedikül geçirilir. Pedikül flep vaskülerizasyonu sonrasında flepten ayrılabilir. “Monk’s eye lid flap” süperfisial temporal arter bazlı bir alın flebidir. Subkutanöz olarak tünelize edilip alt göz kapağına gelecek şekilde

tünelden çıkarılır. Delto-pektoral (Bakamjian) flep, Littler nörovasküler parmak pulpa flebi gibi ada flepleri ve subkutan pediküllü flepler diğer flep örnekleridir. Bu tür flepler genelde kompozit ada flebi olarak bilinirler (23).

2.3.1.2.1.4. İlerletme Flepleri:

Bütün ilerletme flepleri, laterale hareket etmeden, rotasyon hareketi yapmadan direk olarak defekte yönelip ilerlerler. Modifikasyonları tek pediküllü ilerletme flebi ve V-Y ilerletme flebleridir. Tek pediküllü ilerletme flepleri dikdörtgen veya kare olarak dizayn edilirler. Subkutanöz dokunun ve derinin gerilmesi ile ilerlerler. Pedikülün her iki yanından Burow's üçgenleri çıkarılarak ilerleme içi gerekli hareket alanı sağlanabilir. V-Y ilerletme fleplerinde deriye V-şeklinde insizyon uygulanır. V'nin her iki tarafından defekte doğru flep ilerletilir. Arkada kalan insizyon kapatılır. Nazal kolimella oluşturulması, dudakta küçük çentiklerin düzeltilmesi, deri fleplerinin donör alanlarının kapatılmasında sıklıkla kullanılırlar (36,37).

2.3.1.2.2. Uzak Flepler: Alıcı alana uzak bir bölgeden hazırlanan fleplerdir.

2.3.1.2.2.1. Direkt Flepler:

Üst ekstremité rekonstrüksiyonlarında hala sıklıkla kullanılan fleplerdir. Genelde "random flap"lardır. "cross finger flap", "thenar flap", "cross leg flap" bu fleplere birer örnektir ancak serbest flepler bu fleplere alternatif olarak kullanıma girmiştir. Üst ekstremité rekonstrüksiyonlarında "groin flap" McGregor ve Jackson tarafından tanımlanmıştır (40). Bu flep el rekonstrüksiyonlarında sıklıkla kullanılan bir fleptir. 3 hafta kadar bir süre pedikül yardımı ile alıcı sahada revaskülerize olan flep pedikülü ayrılır. Sadece alıcı sahadan perfüze olabilecek hale gelir.

2.3.1.2.2.2. İndirekt Flepler:

Vasıtalı flepler olarak da bilinirler. Tüp pedikülü vardır ve aşamalı olarak defekt alanına transfer olurlar. Flep eleve edildikten sonra, eleve edilen kısım tüp hale getirilerek kola nakledilir. Üç hafta sonra pedikülü ayrılarak, kesilen uç defekt alanına aktarılır. Üç hafta sonra flebin kola aktarılan kısmı kesilir ve tamamen defekt alanına aktarılır. Günümüzde çok nadir kullanılan fleplerdir.

2.3.1.2.2.3. Serbest Flepler:

Uygun fleplerin besleyici vasküler veya nörovasküler pedikülü ile birlikte verici alandan alınıp, uzaktaki alıcı alan nörovasküler sistemine mikrocerrahi teknikle taşınması prensibine dayanır.

2.4. Flep Fizyolojisi

Pek çok flep random pediküllü olarak dizayn edilir ve dizayn edilirken uzunluk ve genişlik arasındaki denge ampirik olarak belirlenir. Baş ve boyun fleplerinde bu oran 4:1, 5:1 iken alt ekstremitelerde fleplerinde güvenli oran 1:1, 1:2'dir. Derinin beslenme alanları ile ilgili topografik tasvir çalışmaları ilk olarak bir Alman anatomist Manchot tarafından 1889'da kadavralar üzerinde yapılmıştır. Sonraki dönemlerde Fransız cerrah-anatomist Salmon 1936'da geliştirmiştir. Kadavralarda intraarteriyel radyografik madde enjeksiyonları yaparak deride arteriyel sisteme ait detayları elde etmiştir. 1983'de Spalteholz kaslar ve sonrasında fasyal septalar arasından deriye ulaşan arteriyel sistemleri tanımlamıştır. Bu çalışma da fasyakutanöz ve muskulokutanöz fleplerin temelini oluşturmuştur. Bu çalışmalar anatomik temelde açıklayıcı, ancak potansiyel bölgesel vasküler perfüzyon hakkında yetersizdi.

Periferik vasküler topografik çalışmaları Manchot ve Salmon, Taylor ve arkadaşları yapmışlar ve anjiyozom konseptini tanımlamışlardır. Kompozit doku bloklarında bölgesel perfüzyonu sağlamada arter ve ona ait ven sisteminin birlikte perfüzyonu sağladığını göstermişlerdir. Anjiyozom kavramı dinamik bir kavramdır. Her anjiyozom alt tiplerine arteriyozom ve venozomlarına ayrılırlar. Her anjiyozom yanındaki anjiyozom ile ya bağlantı halindedir ve anastomoz yapar buna "true anastomoses" denir. Ya da kalibrasyonu inceleyerek diğer anastomoz ile bağlantı kurar, buna da "choke anastomoses" adı verilir. Flep "delay" prosedürü uygulandığında "choke anastomoses", "true anastomoses" kalibrasyonuna dilate olurlar. Bir sonraki aşamada Taylor ve Minabe vasküler bölgeleri tam olarak tanımlayabilmek için Salmon'un "retiform anastomoses" kavramını "choke anastomoses" kavramı ile birleştirmişlerdir. Arteriyel sisteme eşlik eden venöz bağlantıların ("oscillating veins") olduğunu söylemişlerdir. Bu venlerin kapaksız venler olduğu ve her iki yönde kan akımına olanak sağladığı belirtilmiştir. Bu sayede ters akımlı flepler dizayn edilmiş ve fizyolojileri açıklanabilmiştir (23,38).

2.5. Deri Kan Akımının Regülasyonu:

Kutanöz kan akımı iki aşamada regüle edilir. Sistemik kontrol nöral ve humoral regülasyonun kontrolü altındadır. Bunlardan nöral regülasyon predominanttır ve primer olarak sempatik fiberler ile α -adrenerjik reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon yaparak; β -adrenerjik reseptörler üzerinden vazodilatasyon yaparak etki ederler. Ek olarak serotonerjik reseptörler arteriyovenöz anastomozlar üzerinde bulunurlar ve vazokonstriksiyon yaparlar.

Bu mekanizma sayesinde, arteriyol ve arteriyovenöz anastomozlarda bulunan düz kasların tonüsü değiştirilerek regülasyon sağlanır (38).

Humoral regülasyonda sistemik vazoaaktif maddeler spesifik reseptörleri üzerinden etkilidirler. En önemlilerinden epinefrin ve norepinefrin (NE) α -adrenerjik reseptörler üzerine etkir ve vazokonstriksiyon yaparlar. Diğer önemli vasokonstrüktörler serotonin, tromboksan A2 (TXA2), prostoglandin F2 α (PGF2 α) iken; vasodilatatörler prostoglandin E1 (PGE1) prostoglandin I2 (prostosiklin), histamin, bradikinin, lökotrien C4 ve D4'dür. Kan akımının lokal kontrolü başka deyişle oteregülasyonu, vücudun pek çok bölgesinde kontrol mekanizmasıdır. Özellikle metabolik hızın yüksek olduğu kas iskelet sistemi bu şekilde idare olunur. Hiperkapni, hipoksi, asidozis gibi metabolik faktörler vazodilatasyon nedenidirler. Ek olarak fiziksel faktörlerin pek çoğu da kan akımı regülasyonunda etkilidir. Artmış doku perfüzyon basıncı "myojenik refleks" i tetikler. Buda vazokonstrüksiyon ile sonuçlanır. Lokal hipotermi lokal kan akımını azaltarak direk vasküler düz kaslara vasokonstrüktör etkide bulunur. Hipertermide bunun tersi etkidedir. Reolojik(akısbilim=maddenin sıvı halini inceleyen bilim dalı) faktörler sadece abnormal kondüsyonlarda kan akımına etkilerler (38). Derin anemide reolojik özellikler önem kazanır, kanda hemodilüsyon gerçekleşir. Böylece flep kan akımı artarken distal flep yaşayabilirliği artar (41). Başka çalışmalarda flep yaşayabilirliğini çok az etkilediğini ya da hiç etkilemediğini söylemektedirler. Çünkü reolojik ilerleme oksijen sunumundaki azalmayı dengelemektedir (42). Kas dokuda kapiller dansitesi, deriye oranla daha yüksektir. Arteriyovenöz şantlar yoktur. Kas dokular yüksek kan akışına ihtiyaç duyarlar. Bu yüzden metabolik hadiselerden daha çok etkilenirler. Kaslar deri gibi termoregülatuar organlar olmadığından ısı değişimleri kaslardaki kan akımını çok az etkilerler. Kan hücreleri ve plateletlerden direk olarak salgılanan vazoaaktif maddeler travma sonrası salgılanarak kan akımını regüle ederler. Uygulanan flep operasyonları sonrasında meydana gelen denge deşisiklikleri ve bozulmalar kan akımının regülasyonu ile birlikte yavaş yavaş düzelir. Sempatik innervasyondaki ani kayıp spontan olarak vazokonstrüktör nörotransmitterlerin salınımına neden olur. Perfüzyon basıncı düşer. 24 saat içinde flep distalinde mikrosirkülasyon bozularak nekroz gözlenmeye baslar. Banbury ve arkadaşları (43) sempatektomi sonrası periferik mikrosirkülatur dokunun cevabını cremaster kas fleplerinde tanımlamışlar. Anlık akut hiperadrenerjik fazı nonadrenerjik faz takip etmiş. Bu asamada belirgin vazodilatasyon olmuş. Sonrasında sensitize faz gelmiş ki bu fazda da kapiller perfüzyon artmış vazoaaktif maddeler salınmış.

Flep elevasyonu sonrası flep yaşamını belirleyen, elevasyonla birlikte meydana gelen hemodinamik, anatomik, metabolik değişimlerdir. Hemodinamik değişimler özellikle önemlidir. Birçok çalışma, flep ucunda kan akımının, elevasyon sonrası 6-12 saat içinde normal değerlerinin %20'sine düştüğünü gösterir. Aşamalı olarak 1-2 hafta içinde normalin %75'i geri dönerken, % 100'ü 3-4 hafta içinde döner. Akım geri dönüşü pedikülden flep iskemik kısmına doğru uzunlamasına doğrultuda gerçekleşir. Diğer taraftan flep yatağından da revaskülarizasyonla yeni başlayan kan akımı da önemlidir. İnce fleplerde yataktan dönüş doğrultusu oldukça önemliken, kalın fleplerde daha az önemlidir. Muskulokutanöz fleplerde kutanöz komponentin perfüzyonu perforatör damarlar aracılığı ile sağlanırlar. Muskulokutanöz fleplerde erken dönemde kan akımında devamlı surette artan bir seyir gözlenirken random fleplerde erken dönemde azalma mevcuttur. Random paterli fleplerde oksijen doygunluğu da, muskulokutanöz fleplere göre daha az bulunur. 6. günden sonra oksijen doygunluğu artar. Bu sebeple enfekte bölgelerde oksijen doygunluğu yüksek olan muskulokutanöz fleplerin tercih edilmesi uygun olacaktır. Çünkü oksijen doygunluğu yüksek olan fleplerde bakteriyel öldürme fonksiyonları daha etkilidir.

Flepte 1-3 gün sirkülasyonda hiç düzelme yoktur. Longitudinal anastomozların sayısı ve çapı artar, pediküldeki küçük damarların sayısı artar. 3-7 gün içinde dolaşım progresif düzelir. 7. günde plato yapar. 2-3. günlerde görülmeye başlayan flep yatak arasındaki vasküler anastomozlar 5-7. günlerde fonksiyonel hale gelir. Fonksiyonel damarların sayısı ve büyüklükleri artar. Damarlar flebin uzun aksı boyunca ilerler. 1. hafta sonrasında flep ile alıcı yatak arasındaki dolaşım düzelmiştir. Pulsatil kan akımı preoperatif seviyelere ulaşır. 7-14 gün içinde vaskülarizasyonda daha fazla dikkate değer artış olmaz. Arteriyal patern normale döner. 3 hafta sonunda vasküler yatak operasyon öncesi duruma yaklaşır. Flep dolaşımının %90'nını elde eder. Pedikülle alıcı saha arasındaki vasküler bağlar tam olarak gelişir. 4 hafta sonunda bütün damarların çapında azalma olur.

2.6. Geciktirme (Delay) Fenomeni:

Geciktirme işlemi distal flep canlılığını düzeltmede klinik olarak da uygulanabilen tek güvenilir metottur. Geciktirme prosedürü flebin her iki kenarının insizyonu ve distal kısmının yatağından ayrılmasını takiben, iskemiye yol açan uygun bir bekleme dönemi sonrası alıcı yatağa transferidir. Etkinliği kanıtlanmış en önemli yöntemlerden biri olan delay işleminde ya kan akımına paralel olarak deri insize edilir ya da flep altı diseke edilir. Buna karar verirken muskulokutan perforatörlerin veya direk kutanöz arterlerin yoğunluk oranına bakılır.

Muskulokutan damarlar yoğun bölgede diseke edilirken, muskulokutan az ve direk kutanöz arterler fazla ise deri insize edilir. Bu sayede damar genişliğinin, damar sayısının, kan akımının arttığı; damarların flebin uzun aksı boyunca oryante olduğu gösterilmiştir (30). Bu şekilde flep bir defada kaldırılabilen boyundan daha fazla uzunlukta nekroze olmadan hazırlanabilir. Braithwaite 1951’de delay işleminin flep damar sayısını artırmadığını ancak özellikle subdermal venlerin çapında genişleme olduğunu savunmuştur (44). Bu sayede flep yaşamı artırılabilir. Sağlanan bu genişleme geri dönüşümsüzdür ve operasyon sonrası meydana gelen vazokonstriksiyon 3 saate çözülmektedir (45).

Yapılan bir çalışmada geniş ada deri flepleri abdominal organlardaki defektlerin kapatılmasında ratlarda uygulanmış. Vasodilatatör ajanların bu fleplerdeki etkisi incelenmiş. Cerrahi geciktirme prosedürü ile benzer etkilere rastlanmış (46).

Myers ve Cherry başarılı bir delay işlemi için flebin aksiyel damarlarının bir kısmının ayrılması ve flebin hafif iskemiye sokulmasının sonraki iskemilere dayanıklılığı artırabileceğini söylemişlerdir. Transvers rektus abdominis (TRAM) fleplerinde random beslenen 4.bölgedeki kan akımı geciktirme işlemi sayesinde artırılabilmiştir (38). Milton ikinci kez yapılan geciktirme işleminin ilkinin yarısı kadar sürede tam iskemik direnç sağladığını iddia etmektedir.

“Ischemic preconditioning” dokunun hafif derecede kısa süreli iskemiye maruz bırakılması işlemidir. Flep yaşamını artırmak amaçlı “mekanik ve farmakolojik preconditioning” işlemi uygulanabilir. Murry bu işlemi ilk olarak sıçan myokardında iskemiye azaltmak amaçlı kullanmıştır. Bu işlem erken ve geç faz olmak üzere iki aşamada etki etmektedir. Erken faz ilk 4 saate koruyuculuk sağlarken geç faz 24-72 saate kadar etkili koruma sağlar (47,48). Hooper ve arkadaşları protein fosforilasyonunu sağlayan protein kinaz-c (PKC) aktivasyonu ile “Ischemic preconditioning” olayının gerçekleştiğini iddia etmektedirler ancak tam olarak açıklanabilmiş bir mekanizma yoktur. Protein kinaz-c’nin K-ATP (Potasyum-Adenozintrifosfat) kanal sinyal iletim yoluyla bu etkiyi oluşturduğu tahmin edilmektedir (38). “Preconditioning” ile doku metabolizması, serbest oksijen radikalleri azalmakta, vazodilatasyon gelişmekte ve distal kan akımını düzelmektedir. Endotel derive relaksasyon faktörlerinin salınımı da vazokonstriksiyona engel olmaktadır (44).

2.7. Flep Nekrozu:

Flepler kompozit dokular içerirler. Doku içeriklerine bağlı olarak da iskemi reperfüzyon dayanıklılıkları değişkendir. Kas fleplerinde kapiller ağ, doku kesitlerinde daha fazla olmasına rağmen iskemi dayanıklılık süresi fasyakutan fleplere göre daha azdır.

Fleplerde nekrozun flep distalinde gerçekleşmesinin nedeni, elevasyon sonrası perfüzyon basıncının en düşük olduğu yerin flep distali olmasıdır. Fleplerde distalde arteriyollerde vazokonstriksiyon da bu sürece katkıda bulunmaktadır. Flep yaşamını artırmada en önemli çalışmalar geciktirme fenomeni üzerine kurulmuştur. Arteriyovenöz şantlar, oksijen yoğunluğu yüksek kanın flep distaline ulaşmadan, proksimalde şant döngüsüne girmesine neden olur. Arteriyel kan, kendisi ile aradaki basınç gradyeni yüksek olan venöz kana karışır. Bu da flep distalinde nekroza yol açan mekanizmalardan biridir. Oysa geciktirme fenomeni uygulanan hastalarda bu şantlar geriler. Kerrigan ve arkadaşları ise çalışmalarında arteriyovenöz şantların etkili olmadığını savunmuşlardır. Perfüzyon basıncı ve vazokonstriksiyon fizyopatolojide etken olarak savunulmuştur (38).

Özetle flep elevasyonu sonrası besleyen damarlar ve sempatik sinirler flepten ayrılır. İlk 12-18 saat içinde dramatik olarak flep distalinde kan akımı azalır. Kan akımı azalması sonrasında vasokonstriktör madde salınımları nedeni ile akım daha da azalır. Sempatik nörotransmitterler 12-24 saat içerisinde tükenirler. 2-3 gün sonra da flep yatağından revaskülarizasyon meydana gelir. Flep distalinde bulunan iskemi 6-12 saat boyunca devam ederse dolaşım sağlandığında reperfüzyon yaralanması nedeni ile mikrovasküler kapanma meydana gelir ve genellikle dokularda nekroz gelişir (38).

Kihiabani ve Kerrigan yaptıkları çalışmada iskemi sonrası reperfüzyon yaralanması olayında kas ve deri fleplerinde farklılıklar tespit etmişlerdir. Kas fleplerinde reperfüzyon sonrasında erken hiperemik fazda vazoaktif maddeler etkisi ile kan akımının arttığını gösterirken, yine bu vazoaktif maddeler nedeni ile deri fleplerinde vazokonstriksiyon olmaktadır (38,49).

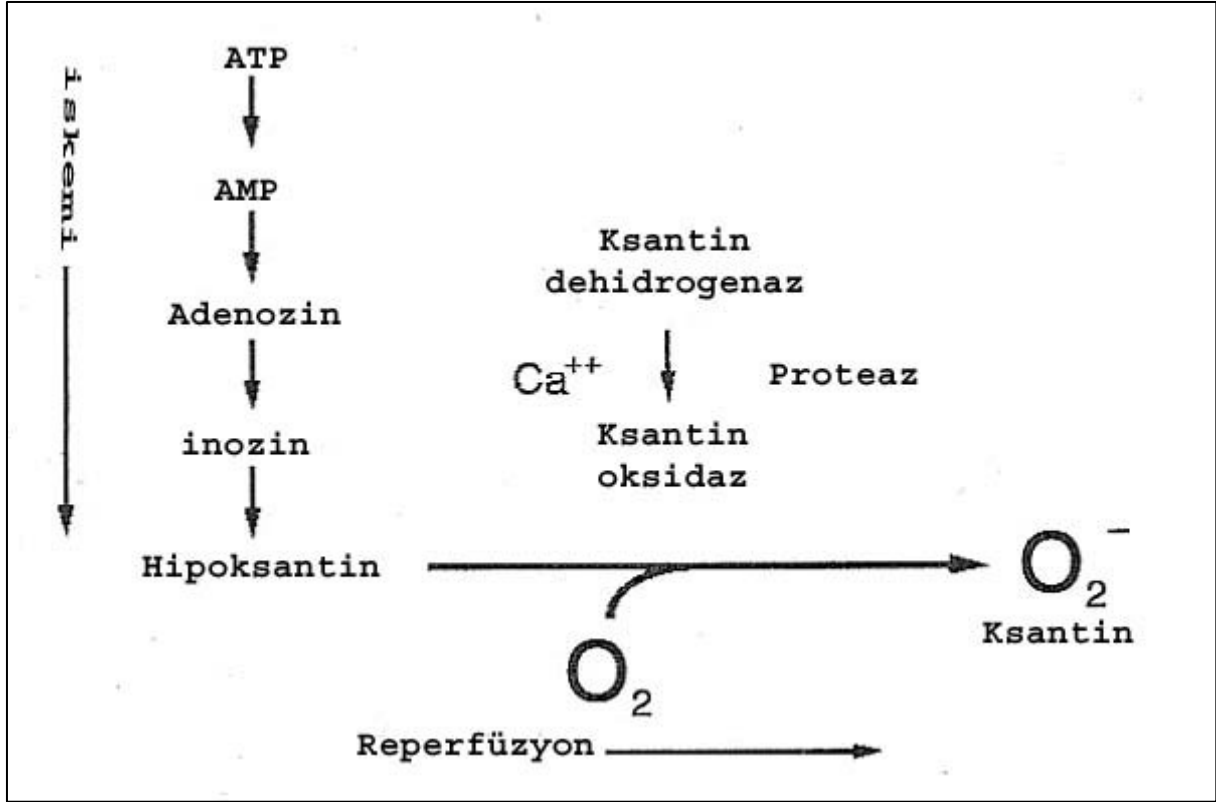
Arteriyel yetmezlikler flep nekrozunda oldukça önemli olmasına rağmen venöz dönüşte oldukça önemlidir. Serbest doku nakillerinden sonra venöz oklüzyona bağlı flep kayıpları daha ön plana çıkmaktadır (34). Yapılan hayvan çalışmalarda sekonder iskeminin primer iskemiye oranla flep kaybında daha kötü sonuçlar doğurduğu bilinmektedir.

Kerrigan ve arkadaşları flebin herhangi bir yerinde gelişebilecek nekrozda üç teori tanımlamışlardır: Birincisi geniş flep dizayn edilmesine bağlı beslenme yetersizliği, ikincisi

arteriyel tromboz, üçüncüsü venöz trombozdur. Random ve aksiyel pediküllü fleplerde vasküler sistemde tromboz; flep pedikülüne bası, sepsis, hipotansiyon, sigara kullanımı, vazokonstriktörler nedeni olur. Bu sayılan olaylar nedeni ile mikrosirkülasyonda kan akım debisi düşmekte ve göllenme nedeni ile tromboz oluşmaktadır. Serbest fleplerde ise tromboza neden olan anastomoz hattındaki endotel yüzey bozukluklarıdır. Antiplatelet ve antitrombotik tedavi bu sebeple yararlı olabilir (27).

Elevasyon sonrası flepte, hemodinamik, anatomik, metabolik değişimler meydana gelir. Bu değişikliklerden metabolik olanları özellikle flep distalinde daha yoğun yaşanmaktadır. İskemik dokularda karbondioksit (CO₂), laktik asit seviyesi artarken; oksijen (O₂), glukoz ve ATP seviyeleri düşer. Anaerobik metabolizma ile glikolizasyon gerçekleşmeye başlar. PGI₂ ve TX gibi vazokonstriktör madde salınımları ve seviyeleri artar. Glukoz ve glikojen tüketimi artar; glukoz tüketimi üçüncü günde pik yapar ve yedinci günde normale döner (38). Anaerobik glikolizasyonla birlikte reaktif oksijen radikallerinde (ROS) artış meydana gelir. Artan radikaller direk olarak hücre zarında lipit peroksidasyonuna neden olarak toksik etki gösterirler. Lokal olarak akut inflamasyona, lökositlerin birikimine ve adezyona, sonuçta mikrovasküler kapanmaya yol açacak endotel hasarına neden olurlar. Antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz seviyeleri, süperoksit oksijen radikalini oksijene çevirerek tüketildiği için flep distalinde oldukça azalır (38,50).

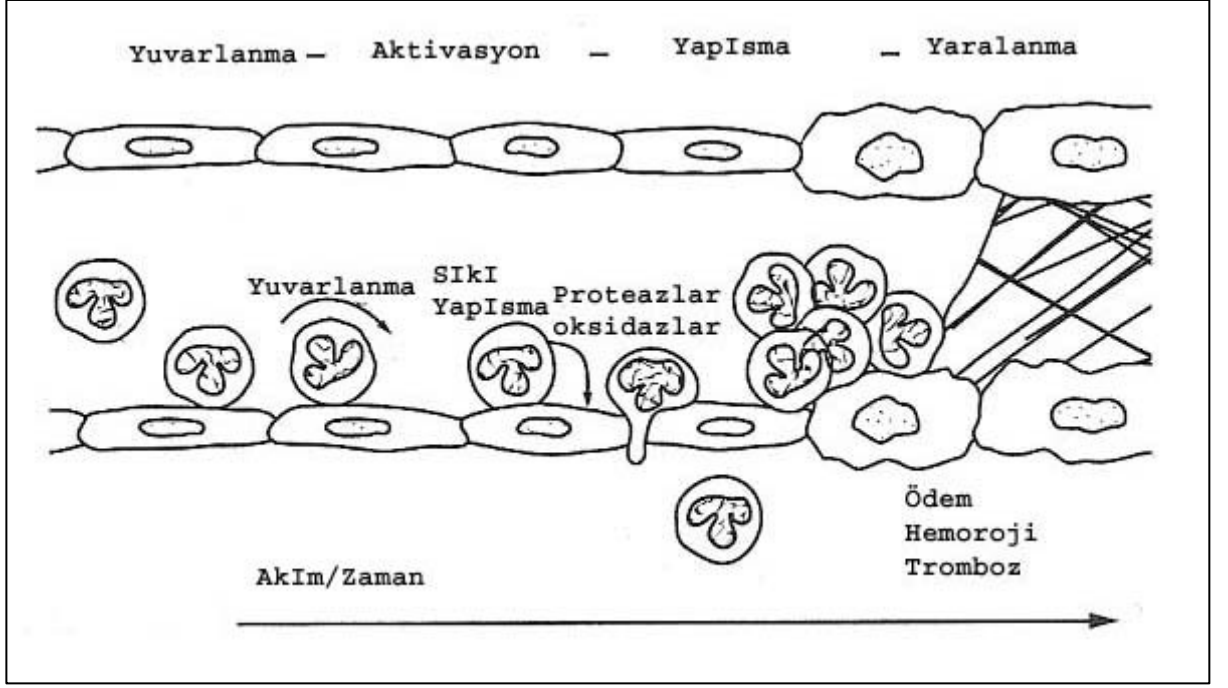
İskemi reperfüzyon sonrası ATP, yıkımı sonrası, oksijenle birleşerek ksantin oksidaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla sürekli olarak hipoksantine (ksantin oksidaz) dönüşür. Bu oluşan ürün bir süperoksit anyonudur. Bu anyon diğer oksijen radikallerinin bir formudur ve onların oluşmasının önünü açar. İskemik süreçte düşen enerji seviyeleri, iyon konsantrasyonunun bozulmasına neden olur. Sitoplazma içine kalsiyum girişi artar. Kalsiyum sitozolik enzimleri aktive eder. Böylece endotelde bulunan ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür. Bu enzim de normalde, ATP yıkımı sonrasında oluşan hipoksantini redükte edecekken, iskemiye takip eden reperfüzyon ile ortama gelen oksijenle reaksiyona sokarak, okside eder ve oksijen radikalleri oluşur (Şekil 4). Reperfüzyon ile birlikte primeri süperoksit radikali olan hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri oluşur. İn vitro ortamda oksijen radikalleri veya endotel hipoksisi nötrofillere etki eden kemoatraktanları artırır. Böylece inflamatuvar nötrofil göçü artar.



Şekil 4: Reperfüzyon sırasında direkt olarak hücresel hasar oluşturabilen toksik oksijen radikallerinin oluşumu

İki mekanizma ile hücresel hasar meydana gelir. Endotel membranında bulunan lipidler perokside olurken membran proteinleri parçalanır. Sitoplazma bütünlüğü bozulur. İkinci mekanizma da ise oksijen metabolitleri direkt kendileri kemoatraktandır. Reperfüze alana nötrofil göçü olur. Nötrofil bu alanda doku parçalanmasına neden olur (38).

İskemi reperfüzyon hasarı infarktüs, vasküler hastalık, organ transplantasyonu ve şok gibi hastalıkların patogeneğinde etkindir. Çalışmalarda dokularda bulunan nötrofil kümelenmesi ile doku hasarı arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (51). Dolaşımdaki PMNL (polimorf nüveli lokosit)'ler yok edilerek iskemi sonrası reperfüzyon hasarının azaltıldığı bilinmektedir. Hızlı olarak dolaşımda nötrofil artışı perfüzyonda ani azalmaya neden olmaktadır (51). Nötrofiller intravasküler yoğunlaşarak ya kümeler oluşturmakta ve mikrovasküler oklüzyona neden olmaktadır ya da direkt olarak endotele zarar vermektedirler (Şekil 5).



Şekil 5: Nötrofil aracılıklı hücre ve doku hasarı

2.8. Flep Yaşamına Etki Eden Ajanlar:

En yüksek flep yaşayabilirliğini sağlamak için bilinen en önemli operatif faktörler; flep seçiminin ve dizaynının iyi yapılması, alıcı sahaya dikkatli debridman uygulanması, flebin dikkatli elevasyonu ve yerleştirilmesi post operatif dönemde de flebin takibinde non invaziv monitörizasyon metodlarının uygulanmasıdır (38).

2.8.1. Fiziksel Faktörler;

Çevresel fiziksel faktörlerden nemli ortamın yara iyileşmesinde olduğu gibi flep yaşamını da artırıcı etkide olduğu gösterilmiştir. Çünkü nemli ortam iskemik dokunun kurumaya bağlı kaybını azaltmaktadır. Lokal ısı uygulamaları hipotermiye neden olduğu vasokonstriksiyonu, kan viskozitesindeki artışı engelleyerek flep yaşamına olumlu etkide bulunurlar. Diğer taraftan hipotermiye metabolik hızı azaltarak reperfüzyon yaralanmasından koruyucu etkide olduğu da bir gerçektir (38,44,52).

Yapılan çalışmalarda hayvanların, vücut ısılarının üzerinde ısıya maruz kaldıklarında stres durumuna geçtikleri ve “ısı şok proteinleri” sentez ettikleri bilinir. Buna “ısı şok cevabı” denilir. Isı şok proteinleri endotele affinitesi yüksek olan proteinlerdir. Isı şok cevabı hipoksi, hipoglisemi ve toksin maruziyeti durumlarında da oluşur. Flep canlılığı bu cevapla artar (44). Mounsey 30 dakikalık iskemi ile flep canlılığını %20 artırdığını ifade etmiştir (44).

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi ise flep yaşamını artıran diğer bir faktördür. Nemli ortam gibi bu tedavi metoduda yara iyileşmesinde başarı ile uygulanmaktadır. Postkapiller venüllerde nötrofil adezyonunu azaltarak, süperoksit dismutaz enzim etkisini artırarak etki eder (44).

2.8.2. Farmakolojik Faktörler:

2.8.2.1. Antikoagülanlar;

Dekstran bakterilerin sükrozdan sentezlediği bir makromoleküldür. Dekstran flep cerrahisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Dekstran 40 (40000 moleküler ağırlık) ve 70 (70000 moleküler ağırlık) olmak üzere iki formu Rothkopf ve arkadaşları tarafından denenmiştir. Bu özelliği sebebi ile intravasküler sıvı volümünü artırmaktadır. Volüm genişletici olarak da kullanımı vardır. Anaflaksi, pulmoner ödem, aşırı volüm genişlemesi, kanama, karaciğer harabiyeti gibi yan etkileri vardır. Süre ve doz kısıtlı olarak dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda rölatif kontrendikedir. Kan vizkozitesini azaltır, trombosit agregasyonunu ve adezyonunu engeller, kanama zamanını uzatır, iskemik flepte yararı tartışmalıdır (38,44).

Hydroxyethyl starch (HES) plazma hacim genişletici olarak kullanılan yeni bir diğer kolloiddir. Dekstrana üstün yanı HES uygun dozlarda verildiğinde kanama komplikasyonu olmamaktadır. Geniş klinik çalışmalarda etkili olduğu gösterilememiştir.

Heparin bir antifibrin ajandır. Antitrombin III'e bağlanarak çalışır. Bu sayede trombin gibi bir çok pıhtılaşma faktörü inhibe olur. Anastomoz hatlarında lokal irrite edici olarak ya da sistemik olarak kullanımları mevcuttur. Mikrocerrahide irrigasyonda 100 Ü/ml dozunda kullanılmaktadır. Kanama ve hematoma neden olabilir. Rumbolo ve arkadaşları mikrovasküler prosedürlerde irrite solüsyonlara eklenen heparin ve ürokinazın etkilerini araştırmışlardır. Güçlü antikoagülan etkilerine rağmen hiçbir ajan serbest fleplerin canlılığında bir fark yaratmamıştır (38).

Geleneksel tedavi metodlarından sülükler de ısırıkları yerde venöz konjesyonu önlemek, buna bağlı dekompresyon yapmak, vasodilatatör etkiler göstermek gibi etkileri ile özellikle serbest fleplerde kullanılmışlardır. Isırıkları yere enjekte ettikleri hirüdin antikoagülan etkilere sahiptir ve aktive olmak için heparin gibi anti-trombin III'e ihtiyaç duymaz. Vazodilatatör etkilerini ise hyalüronidaz ile gösterirler. Ayrıca hyalüronidaz bağ dokuda parçalanma sağlar ve heparinin derin venöz dokulara ulaşmasını sağlar. Arteriyel yetmezlikte kontrendikedir. Kanama ve "Aeromonas hydrophila" gibi bakteriyel

enfeksiyonlara yol açabilecek komplikasyonlara neden olabilir. Bu etkisini önleyebilmek için ikinci kusak sefalosporinlerin tedavi sürecinde verilmesi yeterli olacaktır (38).

2.8.2.2. Reseptör ve Akson Blokörleri;

Flep elevasyonu ile birlikte cerrahi olarak sempatik sinir blokajı da gerçekleştiğinden katekolamin deşarjı olur. NE, E, serotonin, PGF₂, TXA₂, endotelinler vazokonstriktör olarak salgılanırlar. Alfa adrenerjik sistem sayesinde gerçekleşen bu vazokonstriksiyon flebin en fazla distal kısımlarında iskemiye neden olur (23).

Antiadrenerjik ilaçların enjekte edilerek sıçan deri fleplerinin distal, orta ve proksimal bölgelerinde norepinefrin, ATP, c-AMP (sıklık adenozin monofosfat) ve laktat düzeyleri ölçülerek flep canlılığı değerlendirilmiştir. Antiadrenerjik etkilerini nörotransmitter salınımı ya da adrenerjik sinire geri alınımını bozarak gösterirler. Rezerpin ve guanetidinin flep canlılığını artırırken norepinefrin düzeyini düşürdüğü, ATP ve c-AMP seviyelerini artırdığı görülmüştür (23,53,54). Baş ve boyun fleplerinin yaşayabilirliğine fentolaminin olumlu etkileri bildirilmiştir (54).

Sellüler iskemik yaralanmada ve sonrasında oluşan oksijen radikalleri oluşumunda hücre kalsiyum dengesi patogeneizde sıklıkla tartışılan faktörlerdendir. Verapamilin kalsiyum kanal blokörü etkisi ile oksijen radikallerine karşı özellikle kısa dönemde yaşanan iskemide koruyucu etkisi bildirilmiştir (55).

Nitrik oksit sentez inhibitörleri de McFarlen fleplerinde denenmiş ve elevasyon sonrası 24 saatte ödem ve hiperemiyi azaltarak flep yaşamını artırmışlardır (56).

Beta adrenerjik reseptör blokörü isoxuprine intraperitoneal olarak elevasyondan bir hafta öncesinde uygulandığında abdominal ada deri fleplerinin yasayan alanlarını tama yakın artırmıştır (57).

Angel ve arkadaşları klorpromazinin flep yaşayabilirliğinde yararlı etkileri olduğunu bulmuşlardır. Etki mekanizması norepinefrinin vazokonstrüktif etkisini azaltarak ve vazodilatasyon yapan alfa adrenerjik blokaj yaparaktır (44).

Cordeiro ve arkadaşları fenilepinefrin ve dopaminin flep yaşamına etki etmediğini, dobutamin ile hem flep kan akımı hem de kardiyak out-put ta artışı olduğunu açıklamışlardır (44).

Ichioaka ve arkadaşları selektif fosfodiesteraz-3 inhibitörü olan amrinone'nun pozitif inotropik ve vazodilatör etkileri nedeniyle flep mikrosirkülasyonunda artışa neden olduğunu gözlemlemişler (44).

2.8.2.3. Direkt Düz Kas Gevşeticiler;

Önemli sayıda çalışmada diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil gibi damar düz kaslarında vazodilatasyona neden olan kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen sıçanlarda flep canlılığının arttığını göstermişlerdir. Bu ajanlarda baksa etki mekanizmaları da mevcuttur. Diltiazem damar endotel hücrelerde potent vazodilatördür. Trombositlerin agregasyonunu, prostosiklin salınımını uyardığını bilinmektedir. Jernbeck ve arkadaşları dolaşımı bozulmuş fleplerin tedavisinde intravenöz kalsitonin geniyle ilişkili peptidin klinik uygulamasını tarif etmişlerdir (44). Topical dimethylsulfoxide (DMSO), 88 hastada mastektomi sonrası flep distalindeki nekrozu azaltmada başarılı bulunmuştur (58).

Antioksidan ve demir şelatörü olan “desferoxamine” sıçanlarda antioksidan etkileri ile flep yaşayabilirliğini artırmıştır (59).

Rand-Luby ve arkadaşları DMSO'nun topikal uygulamasının serbest radikal yakalamayı veya trombosit agregasyonunu azaltarak ve vazodilatasyonla deri iskemisini kontrol ederek insanlarda flep canlılığını artırdığını belirtmişlerdir. DMSO'nun klinik kullanımı için güvenli olduğunu bulmuşlardır (44).

Damar düz kaslarında relaksasyonu inhibe ettiğine inanılan lidokain ve pentobarbitalin topikal etkileri Wadstrom ve Gerdin tarafından çalışılmıştır.

Mekanik olarak indüklenen vazospazmda etkili çözülme olmasına rağmen; mikrovasküler tromboz gibi etkilerini de saptamışlardır (44).

Saetzler ve Gala kronik periferik vasküler oblitere edici hastalıkların tedavisinde kullanılan vazodilatör bir ilaç olan “bufloamedil” in etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu ilaç eritrositlerin deforme olma özelliğini artırarak, trombosit agregasyonunu azaltarak ve lökosit adezyonunu azaltarak etki etmektedir. Bufloamedil'in iskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan flepleri koruduğunu keşfetmişlerdir. Alfa adrenerjik aktivasyonu inhibe ettiği düşünülmesine rağmen Saetzler bufloamedil'in intrasellüler ATP ve c-AMP konsantrasyonlarını artırdığını düşünmektedir. Nieto ve arkadaşları hidralazine üzerine çalışmışlardır. Bu ilacın intrasellüler c-AMP konsantrasyonlarını artırarak arteriyel düz kaslarda relaksasyona neden olduğu bu mekanizma ile flep canlılığını önemli ölçüde artırdığını tespit etmişlerdir (44).

Vazodilatör ilaçlardan bufloamedil hydrochloride “mice” kulaklarındaki saçsız alandan kaldırılan fleplerde denenmiş. Lokal olarak uygulanmış. Mikrovasküler perfüzyon flep orta distal ve proksimali de dopler ile incelenmiş. 1.günde flebin tüm bölgelerinde flep yaşamının arttığı gözlenmiştir (60).

2.8.2.4. Kanın Reolojik Özelliğini Değiştiren Ajanlar;

Kanın reolojik özelliğini değiştiren ajanlardan fluorokarbonlar kanın oksijen taşıma kapasitesini artırıp, kan viskozitesini azaltarak mikroosikülasyonu düzeltirler. Chowdary ve arkadaşları %20 fluosal-DA (Fluosol) verilen sıçanlarda, flep canlılığının arttığını göstermişlerdir. Ramasastry ve arkadaşları ise fluosol uygulaması ile flep canlılığının artmadığını belirtmişlerdir. Pentoksifilin ise başka bir hemorajik ajandır. Eritrositlerin deforme olma özelliğini artırarak kan akımı özelliğini değiştirir. Pentoksifilin kan viskozitesinde azalmayla sonuçlanan fibrinojen seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda oral verilen pentoksifilin flep canlılığını artırdığı görülmüştür.

Eritrositlerin damar endoteline yapışmasını azaltan ve eritrositlerin deforme olma özelliğini artıran piracetam verilerek sıçan deri fleplerinde doza bağımlı olarak distal nekrozun azaldığı görülmüştür (44).

2.8.2.5. İskemiye Toleransı Artıran Ajanlar;

Steroidler iskemi toleransını artırmada kullanılmışlardır. Onları etkileri membran stabilizasyonunu artırmaktır. Non-spesifik anti inflamatuvar etki gösterirler. Erken dönemde antinötrofilik mekanizma ile bunu sağlarlar. Ayrıca doku ödemi azaltırlar. Enfeksiyon riskini artırmaları ve sistemik yan etkileri nedeni ile dikkatli kullanılmalıdırlar (38). Mes, Mendelson ve Woods, prednizolonun allopürinol ile birlikte kullanımının tek kullanımına göre flep canlılığını daha fazla artırdığını tespit etmişlerdir. Prednizolon daha etkili olması için operasyon öncesi başlanması gerekmektedir. Steroide en az operasyon sonrası 48 saat devam edilmesi gerektiğini ve prednizolonun random paternlilere göre aksiyel paternli fleplerde daha etkili olduğunu savunmuşlardır.

Deksametazonunda flep yaşamını artırdığına dair çalışmalar vardır (34,44). Kargı ve arkadaşlarının çalışmasında deksametazon ile karnitinin birlikte kullanımı ile flep yaşamını artırmada sinerjistik etki elde edildiği bildirilmiştir (61).

Hosnuter ve arkadaşları lokal deksametazon uygulaması ve “ischemic preconditioning” metodunu birlikte uygulamışlar ve sadece deksametazon uygulanan ve sadece pedikülü klemplenen gruplara göre anlamlı düzeyde flep yaşayabilirliğinde artış tespit etmişlerdir (62).

Desferroksamin serbest radikalleri bağlama ve demir tutma özelliklerine sahiptir. Bu ajanın da flep yaşayabilirliğini artırdığı tespit edilmiştir (44).

Total venöz oklüzyon yapılarak nekroz oluşturulan deri fleplerinde mannitolün ve anisodaminin etkileri araştırılmıştır. Atropin analogu etkileri nedeni ile sıçan modellerinde, toksik oksijen radikallerine bağlı hasarı önledikleri ve kapiller reperfüzyonu artırdıkları tespit

edilmiştir (44).

Yokoyama ve arkadaşları sıçan modellerinde antioksidan olarak bilinen koenzim-Q-on ‘nun iskemiyeye bağlı reperfüzyon hasarından dokuyu koruduğunu göstermişlerdir.

Cuono ve arkadaşları iskemik hasarlı deri flepleri için operasyon sonrası fosfokreatinin infüzyonu ile deri flebi yaşayabilirliğini artırdıklarını ileri sürmüşlerdir (44).

Granüositlerin flep nekrozunun gelişiminde kapiller kapanmaya neden oldukları, süperoksit radikalleri sentezledikleri pek çok çalışmada gösterilmiştir. Adenozin ise iskemik hücrelerden salgılanarak granüositik süperoksit radikallerin sentezini bloklar. Bu verilerden hareketle “5-Aminoimidazole-4-carboxamide” ise adenozinin iskemik hücrelerden salınımını sağlayarak indirek olarak radikallerin sentezini bloklar. Yüksek dozlarda bu pürin analogunun flep distalinde nekrozu azalttığı gösterilmiştir (63).

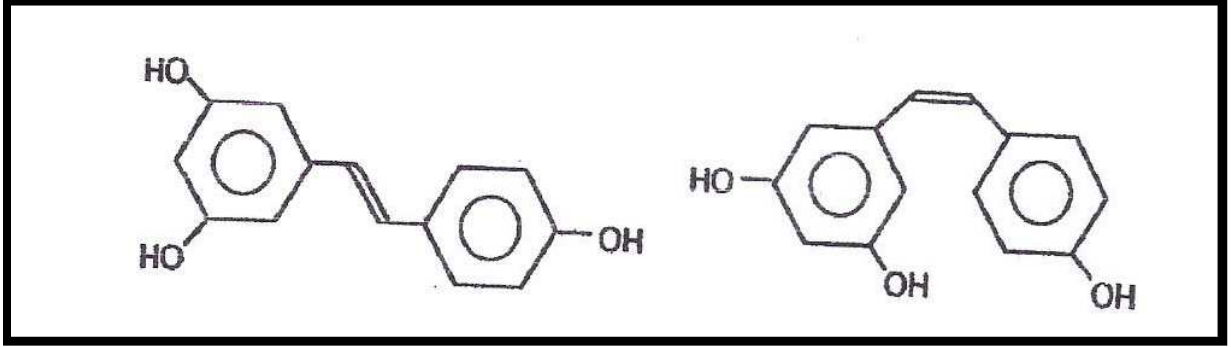
Multiajan tedavilerde flep yaşamını artırmak için denenmiştir. Antioksidan allopurinolle vasodilatör nitrogliserin hayvan deri fleplerinde çalışılmış. Transdermal olarak uygulanan nitrogliserin, flep yaşamını artırmada allopurinol ile additif olarak etkileşmiştir (64).

2.9. Resveratrol

Resveratrol, travmatik zedelenme veya fungal saldırılara karşı bitkiler tarafından sentezlenen flavonoid yapıda polifenolik bir fitoaleksindir. Fitoaleksinin denilen maddeler patojenik mikroorganizmalara karşı bitkiler tarafından korunma amaçlı üretilen kimyasal maddelerdir. “*Polygonum cuspidatum*” kökleri tarafından sentezlenir geleneksel doğu tıbbında bu bitkinin kökleri uzun zamandır kullanılmaktadır. Trans-resveratrol 1976 yılında Langcake ve Pryce tarafından “*Vitis vinifera*” bitkisinden izole edilmiştir ve bu araştırmacılar bileşiğin genellikle *Botrytis cinerea* adlı mantarın saldırısına karşı veya ultraviyole ışığa maruz kalan bitkinin yaprak dokularında üretildiğini bulmuşlardır. Resveratrol, 1992 yılında Siemann ve Creasy adlı araştırmacıların resveratrolün kırmızı şarabın içinde bulunduğu ve Fransız paradoksundan sorumlu olduğunu iddia etmeleriyle dikkati çekmiştir (65). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ise Güney Fransa bölgesinde yağlı diyet ve sigara tüketiminin yüksek olmasına karşın şarap tüketiminin fazla olması nedeni ile kardiyak hastalıkların az görülmesine dikkat çekerek bu tabloyu “Fransız Paradoksu” olarak isimlendirmişlerdir (11,12,66). Bu konu ile ilgili yapılmış olan çalışmalar bu paradoksun etkeni olarak resveratrolu göstermektedir (13,66,67).

3, 4', 5 trihidroksistilben ve 3, 4', 5 stilbenetriol adları ile bilinen resveratrol cis- ve trans- izomerik formlarında bulunur, ancak cis-izomeri üzüm ekstraktlarında bulunamamıştır. Resveratrol viniferinler isimli polifenol ailesinin ana molekülüdür (Şekil 6).

Resveratrolün molekül formülü C₁₄H₁₂O₃'tür ve molekül ağırlığı 228,25 Dalton'dur (68). Resveratrol en çok üzüm kabuğunda bulunmakla beraber üzüm meyvesinde ve yaprak saplarında, kökte, çekirdekte, yerfıstığında, kırmızı şarapta, dut meyvesinde ve "*Polygonum cuspidatum*" bitkisinin kök ve gövdesinde bulunur (69).



Şekil 6: Trans- ve Cis- Resveratrol

2.9.1. Resveratrolün Biyolojik Aktivitesi

Hiperlipidemik diyetle beslenen ratlarda, resveratrolün triaçilgliserol ve kolesterolün karaciğer tarafından akümülyasyonunu inhibe ettiği ve peroksidlenmiş yağla beslenen ratlarda karaciğer hasarını önlediği gösterilmiştir (70,71). Bertelli ve arkadaşları resveratrolün biyoyararlanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada 26 µg akut resveratrol dozu ve 15 günlük bir süreçte 13 µg'lık doz uygulaması yapılarak bileşiğin hızla kana geçtiği ve tetkikinün mümkün olduğunu göstermişlerdir (72). Aynı grup, kardiyak biyoyararlanım ve böbrek ile karaciğere güçlü afinitiyi kanıtlamışlar; resveratrolün hem in vivo hem de in vitro düzeyde farmakolojik olarak aktif olduğunu göstermişlerdir (68). Resveratrolün temel biyolojik aktiviteleri Şekil 7'de özetlenmiştir (68):

| RESVERATROLÜN TEMEL BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ |
|--|
| 1. LİPİD PEROKSİDASYONUNUN İNHİBİSYONU (LDL VE MEMBRANLAR) |
| 2. BAKIR ŞELASYONU |
| 3. SERBEST RADİKAL SÜPÜRÜCÜ ETKİ |
| 4. TROMBOSİT AGGREGASYONUNUN İNHİBİSYONU |
| 5. ANTİ-İNFLAMATUAR AKTİVİTE |
| 6. VAZORELAKSAN AKTİVİTE |
| 7. LİPİD METABOLİZMASININ DÜZENLENMESİ |
| 8. ANTİ-KANSER AKTİVİTE |
| 9. ÖSTROJENİK AKTİVİTE |

Şekil 7: Resveratrolün biyolojik aktiviteleri

2.9.2. Resveratrolün Antioksidan Aktivitesi

Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) özelliklerinin çoklu-doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesi aterosklerozda önemli rol oynar (68). Oksidasyon, LDL partiküllerinin, apo B proteininin içeriğini değiştirerek, apo B/E reseptör sistemi tarafından katabolizmasını engeller. Böylece fenolik bileşiklerce zengin yiyeceklerin koruyucu özellikleri antioksidan özelliklerine bağlanmıştır. Frankel ve arkadaşları, LDL'ye trans-resveratrol eklenmesinin bakırın katalize ettiği oksidasyonu azalttığını göstermişlerdir (73). Resveratrol etkisini esas olarak bakırla şelasyon yaparak göstermektedir (74). Resveratrolün her iki izomerinin de eşit oranda serbest radikal süpürücü etkisi vardır ancak cis- izomerinin şelat yapma kapasitesi, trans- izomerinin yarısı kadardır. Resveratrol, membran lipidlerinin peroksidasyonunu inhibe eder, LDL'nin apo B proteinini okside etmesini önler ve apo B'nin intraselüler konsantrasyonlarını azaltır. Kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan monooksijenazı inhibe ederek kolesterol biyosentezini azaltır (75). Resveratrol, hücre membranlarını koruyarak yaşayan hücrelerde oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmaktadır (68). Chanvitayapongs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada resveratrolün antioksidan ve antimutajenik özelliklerinin yanında hücre ölümünü de azalttığı gösterilmiştir (76). Endotelial hücrelerde TNF- α ile indüklenen ICAM-1, VCAM-1 ve TF gen ekspresyonlarını azaltır (77). Resveratrolün, NF κ B aktivasyonunu önleyerek endotoksinle indüklenen inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. NF κ B aktivasyonu, iNOS'un lipopolisakkarit tarafından indüklenmesi için gereklidir (78).

2.9.3. Resveratrolün Trombosit Agregasyonunu Engelleyici Etkisi

Trombosit agregasyonu, araşidonik asitten sentezlenen eikozanoidlere bağlıdır. Siklooksijenaz yolağıyla güçlü bir vazodilatör ve trombosit agregasyonunu inhibe edici bir madde olan PGI₂ ve güçlü bir agregan ve vazokonstriktör olan TxA₂ sentezlenir. Ayrıca lipoksijenaz yolağıyla hidroksiasitler (HHT, HPETE, HETE) ve lökotrienler üretilir. Kimura ve arkadaşları, resveratrolün lipoksijenaz ürünleri ve TxB₂ üretimini inhibe ettiğini göstermişlerdir (68). Bir başka deyişle resveratrol hem lökosit hem de trombositlerde araşidonik asit metabolizmasını inhibe eder.

2.9.4. Resveratrolün Östrojenik Aktivitesi

Resveratrol, östrojen reseptörüne bağlanarak onu aktive eder ve bu yüzden fitoöstrojen olarak da bilinmektedir. Trans-resveratrol ve dietilstilbesterol yapıca benzer (68).

2.9.5. Resveratrolün Anti-Kanser Etkisi

Japonya'da *Yucca schidigera* ekstresi, bakteri hücrelerinde antimutajenik etki göstermiş ve ekstredeki resveratrolün hidroksil gruplarının bu etkiden sorumlu olduğu

belirtmiştir. Resveratrolün, karsinojenlerin detoksifikasyonu, hücre farklılaşmasının indüklenmesi, arilhidrokarbonları genotoksik metabolitlere metabolize eden enzimlerin inhibisyonu ve arilhidrokarbon reseptör antagonizması, lösemi hücrelerinde ribonükleotid redüktaz inhibisyonu, p53 ve p21 WAF1/CIP1 tümör baskılayıcı gen proteinlerinin artışı, hücre siklusunun S ve G2 aşamalarında durdurulması, COX-2 inhibisyonu gibi çeşitli antimutajenik özellikleri vurgulanmıştır (68,79,80).

2.9.6. Resveratrolün Vazorelaksan Aktivitesi

Resveratrolün vazodilatasyon etkisinin mekanizmaları halen araştırılmakla birlikte, bu etki araşidonik asit metabolizmasının inhibisyonuna ve NO sentezinin indüksiyonuna bağlanmıştır (81). Vasküler endotel, arter duvarının fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmesinde, vasküler tonusun ayarlanması gibi, hayati öneme sahiptir (82). Endotelyal hücreler NO ve endotelin gibi vasküler düz kaslara etki ederek arteriyal damar tonusunu ayarlayan vazoaaktif maddeler sentezler. Çeşitli mediatörler ve hormonlar (asetilkolin, bradikinin, insülin) ile aktivitesi artırılabilen NOS'a endotel cevabının ateroskleroz, obesite, tip II diabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemide bozulduğu gösterilmiştir (81). LNAME ile resveratrol-bağımlı vazorelaksasyonun önlenmesi, resveratrolün endotelden NO salınımı yoluyla etkisini gösterdiğini göstermiştir (81). Naderalı ve arkadaşlarının domuzlarla yaptığı çalışmada, noradrenalin veya potasyum klorür ile kastırılmış arterlerde resveratrolün doz-bağımlı olarak hem rezistans hem de konduktan arterlerde vazodilatasyon yaptığı ancak rezistans damarlarda bu etkinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (80). Resveratrolün vasküler etkilerinin hem endotel-bağımlı [düşük resveratrol konsantrasyonlarında belirgindir ve NOS inhibitörleri (L-NAME) ile bloke edilebilir.] hem de endotel-bağımsız (yüksek resveratrol konsantrasyonlarında açığa çıkar ve NOS inhibitörleri veya endotel hasarı ile bloke edilemez.) olduğu düşünülmektedir (80). Endotel-bağımsız mekanizmada, resveratrolün vazodilatör etkileri olan cAMP ve cGMP yıkımını inhibe etmesi ve guanilil siklaz aktivasyonu öne sürülmüştür. Endoteli alınmış aort parçalarında siklik nükleotid fosfodiesteraz inhibitörlerinin dilatasyonu indüklemesi bu fikri doğurmuştur (80). Resveratrolün ayrıca düz kas hücre membranı ile, bir membran reseptörü veya kalsiyum kanalları yoluyla, birleşerek vazorelaksan aktiviteyi indüklediği öne sürülmüştür (80).

Yapılan çalışmalarda resveratrolün domuz trakeal düz kaslarında antijen ile indüklenen kontraksiyonları, izole rat aortasında fenilefrin ile indüklenen kasıcı cevabı ve izole domuz koroner arterlerinde histamin veya flor ile indüklenen vazokonstriksiyonu değiştirdiği rapor edilmiştir (76).

Fang-Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endotel hücrelerde resveratrolün geri-dönüşümlü olarak K⁺ dışı akım büyüklüğünü arttırdığı, konsantrasyon ve voltaj bağımlı olarak K⁺-bağımlı büyük-konduktan Ca⁺⁺ kanallarının (BKCa) aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (76). Yazarlar resveratrolleindüklenen BKCa kanal aktivasyonunu, kanalın açık ve kapalı kalma sürelerindeki kısalmaya bağlamışlardır. BKCa kanal aktivasyonunun yarattığı membran hiperpolarizasyonu ve takiben K⁺ dışı akımının yarattığı myoendotelial aralıkta K⁺ konsantrasyonunu artırarak vasküler miyositleri hiperpolarize akımının etkilenmediğini göstererek vazodilatör etkinin östrojen reseptörlerinden bağımsız olduğunu ileri sürmüşlerdir (76). Yazarlar, resveratrolün östrojen agonist etkisini göz önüne alarak, bir östrojen reseptör antagonisti olan tamoksifen kullanmışlar ve dışarı K⁺ akımının etkilenmediğini göstererek vazodilatör etkinin östrojen reseptörlerinden bağımsız olduğunu ileri sürmüşlerdir (76).

2.9.7. Resveratrolün Antiinflamatuvar Etkisi

Resveratrolün monosit ve alveolar epitelyal hücrelerde nükleer faktör- kapp B ve aktivatör protein -1 inhibisyonu ile siklooksijenaz 2 ve nitrikoksit sentaz enzimlerini suprese ederek inflamasyonu sınırlayıcı etkisi gösterilmiştir (83,84). Aynı zamanda, nükleer faktör-kapp B (NF-kapp B) ile regüle edilen matriksmetalloproteinaz-9, hücre yüzey adezyon molekülleri (intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi çeşitli moleküllerin de supresyonunu sağlar. Antiinflamatuvar etkinin yanı sıra NF-kapp B aracılı eksprese olan bazı genlerin supresyonuyla da antikanserojenik etki gösterir (85).

C-resveratrol de NF-kapp B gen ailesinin ekspresyonunu, monosit kemotaktik peptid-1 (MCP-1), RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) transkripsiyonunu, monosit koloni-stimule edici faktör-1 (M-CSF), granülosit-monosit koloni stimule edici faktör 2 (GM-CSF), granülosit koloni stimule edici faktör 3 (G-CSF), transforming growth faktör beta (TGF-beta) ve ekstrasellüler ligand interlökin 1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder. Buna karşın, c resveratrol interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa), interlökin regulatuar faktör-1 (IRF-1) gibi bazı proinflamatuvar sitokinleri de stimule ederek pro-inflamatuvar yolakta dengeleyici etki gösterir (86).

2.9.8. Resveratrolün Endotel Üzerine Etkisi

Üzüm, üzüm kabuğu, şarap ekstratlarındaki NO'ya bağlı kardiyoprotektif etki ilk olarak fenilefrin ile kasılmış izole aortalarda gevşeme oluşturmaları fakat endoteli alınmış olan aortlarda herhangi bir etki göstermemeleri ile fark edilmiştir (87). Bu etkilerinin NO'in kompetitif inhibitörleri olan NG-monomethyl-L-arginine veya NG -nitro-L-arginine ile

inhibe edilebilmeleri, etkilerini NO ve cGMP yolağı ile gösterdiklerini doğrulamaktadır. Pulmoner arter endotel hücre kültürlerinde resveratrol tedavisi sonrası eNOS ekspresyonunu arttıranak direkt olarak NO zerine etki oluşturdukları gösterilmiştir (88). Başka bir çalışmada sıçan aorta halkalarında resveratrolun fenilefrin ve KCl ile olan kasılmalara olan yanıtına bakılmış; endotel sağlam halkalarda gevşeme yanıtı alınırken endoteli çıkarılmış olan halkalarda bu yanıtın olmadığı gözlenmiştir. Endotelyumu sağlam olan halkalarda resveratrolun oluşturduğu bu etki NOS inhibitörü olan L-NOARG ile geri çevrilmiştir (89). Ateroskleroz patogenezinde vasküler düz kas proliferasyonu da önemli bir rol oynamaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda sıçan torasik aort düz kas hücrelerinde proliferasyonu inhibe ettiği grlmştir. Bu etkiyi Cyclidin A geni mRNA miktarını azaltarak gösterdiği bildirilmiştir (90).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınarak İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde yapıldı.

Çalışmada deney hayvanı olarak ağırlıkları 220-250 gr arasında değişen 24 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar basit rastgele örnekleme yöntemiyle her biri 8'er adetten oluşan üç gruba ayrıldı.

Gruplar:

1. grup: Flep kaldırılan ve intraperitoneal izotonik NaCl enjeksiyonu yapılan grup
2. grup: Flep kaldırılan ve intraperitoneal Dimetilsülfoksit(DMSO) enjeksiyonu yapılan grup
3. grup: Flep kaldırılan ve intraperitoneal DMSO'da çözdürülmüş 1 mg/kg resveratrol enjeksiyonu yapılan grup

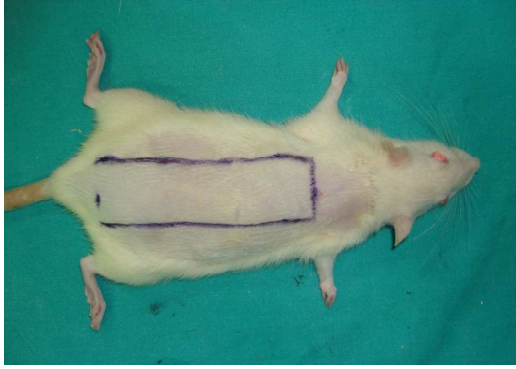
3.1. İşlemler:

3.1.1 Anestezi:

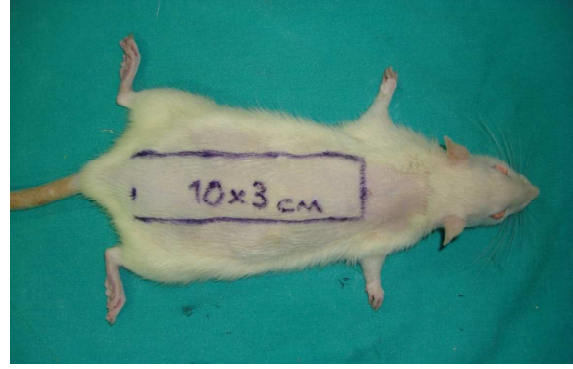
Anestezi, 35 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®, Eczacıbaşı-Türkiye) i.m. ve 5 mg/kg ksilozin hidroklorid (Rompun®, Bayer-Türkiye) i.m. ile sağlandı. Anestezi derinliği çene ve iskelet kas tonusuyla izlendi.

3.1.2 Cerrahi:

Dorsal cilt derisi elektrikli traş makinası ile traş edildi ve Betadine (Poviodexs, Kim-Pa ilaç Lab. Tic. Ltd. Şti. İstanbul) ile temizlendi. Tüm cerrahi işlemler boyunca lokal steril şartlara dikkat edildi. Dorsal ciltten 3x10 cm boyutlarında, kaudal tabanlı derinin tüm katmanlarını ve panniculus carnosus'u da içeren, Khouri'nin modifiye ettiği McFarlane flebi kaldırıldı (Şekil 8-11). Kanama kontrolünü takiben, flep, 3-0 ipek sütür (Doğsan, S4260) ile devamlı olarak yerine yeniden dikildi (Şekil 12).



Şekil 8: Flebin planlanması



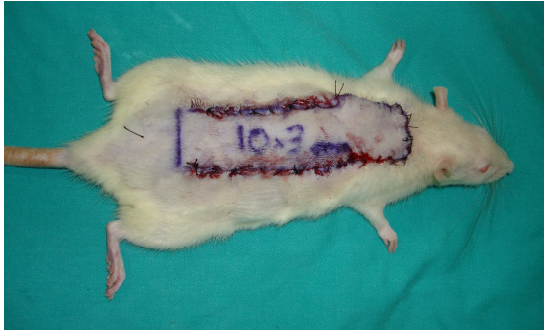
Şekil 9: Flebin boyutları



Şekil 10: Flebin kaldırılması



Şekil 11: Flebin kaldırılmış hali



Şekil 12: Flebin yerine suture edilmiş hali

3.1.3 Postoperatif bakım:

Tüm sıçanlar operasyon sonrası ayrı kafeslere konuldu. Sıçanların karışmasını önlemek için kafeslere etiketle tanımlayıcı bilgiler yazıldı. Ayrıca sıçanlar, kalıcı mürekkepli kalemle kuyruklarından işaretlendi (Multimark 1525 Faber-Castell). Uygun ısı ($21 \pm 20C$) ve

nemde (%60 ± 5), 12 saat ışık-12 saat karanlıkta kalacak şekilde barındırıldılar. Günlük yem ve su kontrolü ve haftada iki kez kafes temizliği yapıldı.

3.1.4 Enjeksiyonlar:

1. Gruptaki sıçanlara ilk dozu cerrahi işlemden 1 saat önce olmak üzere toplam 7 gün boyunca intraperitoneal yoldan günde 1 kez izotonik NaCl (izotonik sodyum klorür % 0.9 1000 mililitre Eczacıbası/Baxter) 1cc enjeksiyonu yapıldı.

2. Gruptaki sıçanlara ilk dozu cerrahi işlemden 1 saat önce olmak üzere toplam 7 gün boyunca intraperitoneal yoldan günde 1 kez Dimetilsülfoksit (DMSO) (Sigma, katalog no: D8418, USA) 1cc enjeksiyonu yapıldı.

3. Gruptaki sıçanlara ilk dozu cerrahi işlemden 1 saat önce olmak üzere toplam 7 gün boyunca intraperitoneal yoldan günde 1 kez DMSO içinde çözülmüş 1mg/kg dozunda Resveratrol (Sigma, katalog no: R5010, USA) enjeksiyonu yapıldı (Şekil 13).



Şekil 13: Resveratrolün ticari formu

3.1.5 Sakrifikasyon:

Postoperatif 7. günde histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı ve bütün hayvanlara servikal dislokasyon ile ötenazi uygulandı.

3.2 Değerlendirme:

3.2.1 Fleplerde yaşayan alan oranlarının hesaplanması:

Postoperatif yedinci günde sıçanların sırt bölgesindeki flepler uçayağa sabitlenmiş dijital fotoğraf makinesi (Sony DSC-N2) ile fotoğraflandı. Flepteki epidermoliz alanları, sonrasında epitelizasyonla iyileştiği için sağlam deri alanları kapsamında değerlendirildi.

Alınan digital görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Aktarılan görüntülerin ölçümleri Adobe Photoshop CS2 programı ile yapıldı. Ardından değerlendirilen fotoğraf üzerinde flep nekroz alanlarının ve flep toplam alanlarının ayrı ayrı ölçümleri yapıldı. Nekroz yüzdesi = (nekroz alanı / flep alanı)x100 formülüyle nekroze alan yüzdesi bulundu.

3.2.2 Histopatolojik değerlendirme:

Post operatif 7. günde histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı ve bütün hayvanlara servikal dislokasyon ile ötenazi uygulandı. Histopatolojik inceleme Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'de yapıldı ve örneklerde birim alandaki kapiller sayımı ile birim alandaki enflamatuar hücre sayımı yapıldı. Histopatolojik olarak; cerrahi materyal bir gün süre ile % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Takip eden günde mikroskopik inceleme için rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 4 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ve CD31 antikoru (CellMarque 131M-98) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

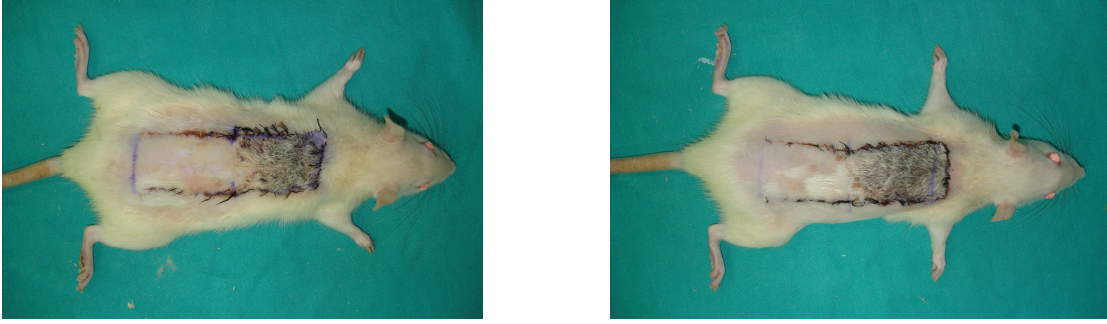
3.2.3 İstatistiksel değerlendirme:

Elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 paket programına girilerek analiz edildi. Değerlendirme sonucunda yaşayan flep alanlarının, enflamatuar hücre sayılarının ve kapiller sayılarının gruplar arasındaki farkı için ANOVA testi uygulandı. Farkın çıkması durumunda grupların ikili karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Araştırmada anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Bulgular:

Bütün sıçanlar deney sonuna kadar canlı kaldılar. Operasyon sonrası yedinci günde bütün fleplerde nekroz hattı belirgin şekilde oluştu. Flep canlı alanı pembe-beyaz renkte ve normal tonusta iken nekroz bölgesi siyah renkte ve sert idi. Gruplardaki tüm sıçanların yedinci gün sonunda sırtlarından kaldırılan 3×10 cm'lik kaudal pediküllü fleplerinin yaşayan ve nekroze alanları, makroskopik olarak incelenip digital ortamda hesaplandı. Tam kalınlıktaki nekroz alanları flebin nekroze alanları olarak incelenirken, epidermoliz alanları sonrasında epitelize olacağından yaşayan alanlar olarak değerlendirildi (Şekil 14-15).



Şekil 14,15: Postoperatif 7. günde bazı deneklerdeki flep nekrozları

Grup 1 (Flep + SF enjeksiyonu)

Bu grupta;

flebin yaşayan alanları ortalaması: %48

minimum yaşayan flep alanı: %39

maksimum yaşayan flep alanı: %57 olarak tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1: Grup 1'deki canlı flep alanının tüm flep alanına oranları

| Denek No | Yaşayan flep oranı (Grup 1) |
|----------|-----------------------------|
| 1 | %39 |
| 2 | %56 |
| 3 | %46 |
| 4 | %54 |
| 5 | %40 |
| 6 | %57 |
| 7 | %42 |
| 8 | %47 |

Grup 2 (Flep + DMSO enjeksiyonu)

Bu grupta;

flebin yaşıyan alanları ortalaması: %48

minimum yaşıyan flep alanı: %41

maksimum yaşıyan flep alanı: %56 olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2: Grup 2'deki canlı flep alanının tüm flep alanına oranları

| Denek No | Yaşıyan flep oranı (Grup 2) |
|-----------------|------------------------------------|
| 1 | %43 |
| 2 | %47 |
| 3 | %55 |
| 4 | %41 |
| 5 | %55 |
| 6 | %48 |
| 7 | %42 |
| 8 | %56 |

Grup 3 (Flep + DMSO + Resveratrol enjeksiyonu)

Bu grupta;

flebin yaşıyan alanları ortalaması: %82

minimum yaşıyan flep alanı: %71

maksimum yaşıyan flep alanı: % 93 olarak tespit edildi (Tablo 3).

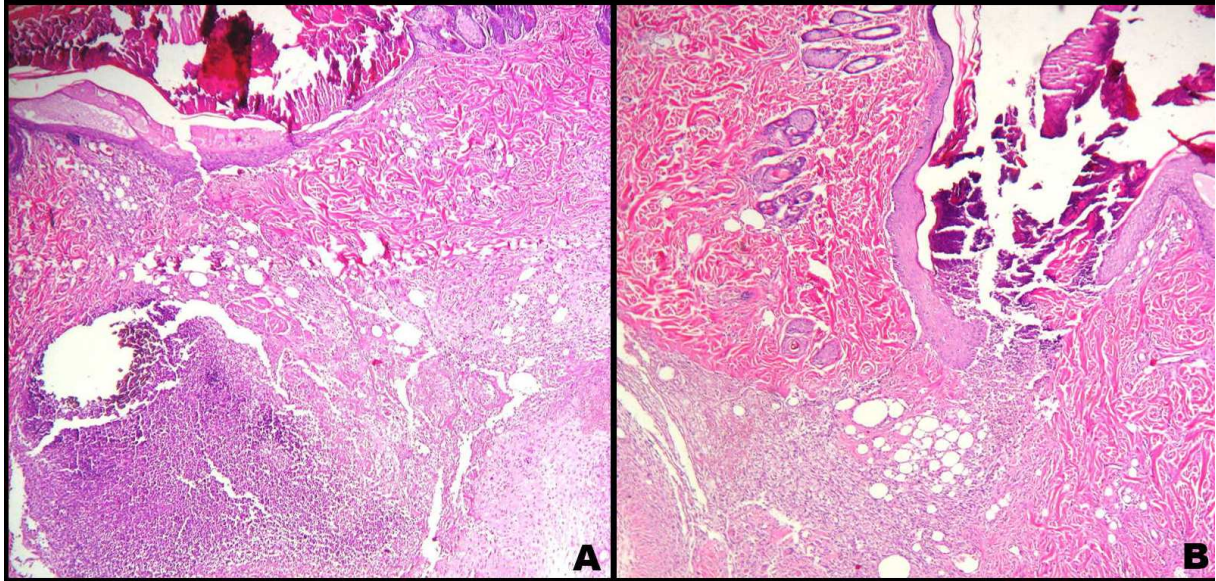
Tablo 3: Grup 3'teki canlı flep alanının tüm flep alanına oranları

| Denek No | Yaşıyan flep oranı (Grup 3) |
|-----------------|------------------------------------|
| 1 | %82 |
| 2 | %85 |
| 3 | %90 |
| 4 | %71 |
| 5 | %75 |
| 6 | %93 |
| 7 | %80 |
| 8 | %79 |

4.2. Histopatolojik Bulgular:

Histopatolojik inceleme için örnekler postoperatif yedinci günde alındı. Örneklerde birim alandaki kapiller sayımı ile birim alandaki enflammatuar hücre sayımı yapıldı. Hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ve CD31 antikoru (CellMarque 131M-98) ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi (Şekil 16).

Gruplardaki histopatolojik bulgulardan enflammatuar hücre sayıları Tablo 4, 5 ve 6'da, kapiller sayıları ise Tablo 7, 8 ve 9'da gösterilmiştir.



Şekil 16: A: Kesitlerde yüzey epitelinde devamlılığın sağlandığı ve subepitelyal alanda mikroabse odakları oluşturan inflammatuar yanıt izlenmektedir. B: Epidermiste tama yakın reepitelizasyon yanı sıra dermiste belirgin fibroblastik proliferasyon ve anjiyogenik aktivite artışı dikkati çekmektedir.

Tablo 4: Grup 1'deki fleplerden alınan 1mm² dokuda enflammatuar hücre sayıları

| Denek No | Enflammatuar hücre sayısı (Grup 1) |
|----------|------------------------------------|
| 1 | 25 |
| 2 | 30 |
| 3 | 23 |
| 4 | 21 |
| 5 | 15 |
| 6 | 23 |
| 7 | 31 |
| 8 | 32 |

Tablo 5: Grup 2'deki fleplerden alınan 1mm² dokuda enflammatuar hücre sayıları

| Denek No | Enflammatuar hücre sayısı (Grup 2) |
|----------|------------------------------------|
| 1 | 24 |
| 2 | 17 |
| 3 | 19 |
| 4 | 31 |
| 5 | 23 |
| 6 | 18 |
| 7 | 25 |
| 8 | 24 |

Tablo 6: Grup 3'teki fleplerden alınan 1mm² dokuda enflammatuar hücre sayıları

| Denek No | Enflammatuar hücre sayısı (Grup 3) |
|----------|------------------------------------|
| 1 | 8 |
| 2 | 10 |
| 3 | 9 |
| 4 | 7 |
| 5 | 7 |
| 6 | 7 |
| 7 | 8 |
| 8 | 7 |

Tablo 7: Grup 1'deki fleplerden alınan 1mm² dokuda kapiller sayısı

| Denek No | Kapiller sayısı (Grup 1) |
|----------|--------------------------|
| 1 | 22 |
| 2 | 17 |
| 3 | 15 |
| 4 | 23 |
| 5 | 25 |
| 6 | 19 |
| 7 | 16 |
| 8 | 25 |

Tablo 8: Grup 2'deki fleplerden alınan 1mm² dokuda kapiller sayısı

| Denek No | Kapiller sayısı (Grup 2) |
|----------|--------------------------|
| 1 | 26 |
| 2 | 18 |
| 3 | 16 |
| 4 | 21 |
| 5 | 27 |
| 6 | 17 |
| 7 | 19 |
| 8 | 25 |

Tablo 9: Grup 3'teki fleplerden alınan 1mm² dokuda kapiller sayısı

| Denek No | Kapiller sayısı (Grup 3) |
|----------|--------------------------|
| 1 | 40 |
| 2 | 34 |
| 3 | 37 |
| 4 | 50 |
| 5 | 41 |
| 6 | 38 |
| 7 | 44 |
| 8 | 35 |

4.3. İstatistiksel Bulgular

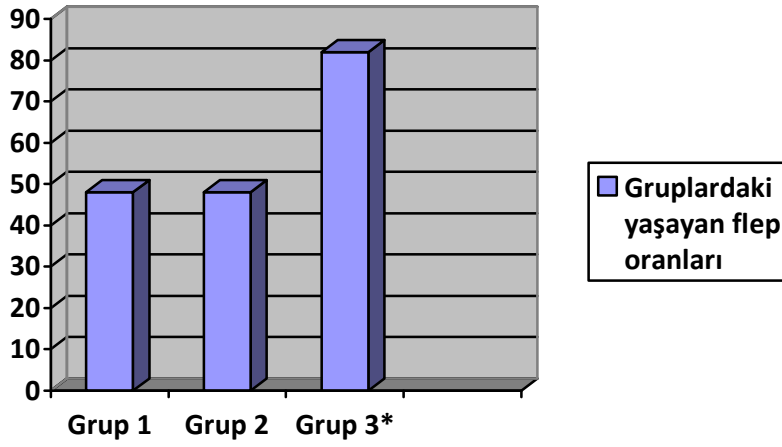
Grupları birbirleriyle flep yaşayan alanları açısından istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda ANOVA testine göre gruplar arasında fark vardı ($p < 0,05$). Farkın kaynaklandığı grup ise grup 3 idi. Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken; Grup 3'ün diğer gruplardan farklı olduğu görüldü (Tablo 10,11).

Tablo 10: Gruplardaki canlı flep alanının tüm flep alanına oranları

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 |
|----------|---------|---------|----------|
| 1 | %39 | %43 | %82 |
| 2 | %56 | %47 | %85 |
| 3 | %46 | %55 | %90 |
| 4 | %54 | %41 | %71 |
| 5 | %40 | %55 | %75 |
| 6 | %57 | %48 | %93 |
| 7 | %42 | %42 | %80 |
| 8 | %47 | %56 | %79 |
| Ortalama | %48±4,8 | %48±4,1 | %82±4,9* |

* $p < 0,05$

Tablo 11: Gruplardaki canlı flep alanının tüm flep alanına oranlarının grafik üzerinde gösterilmesi (*p<0,05)



Postoperatif yedinci gün yapılan yaşayabilirlik değerlendirmesinde grup 1 fleplerindeki yaşayan flep alanının tüm flep alanına oranı $48 \pm 4,8$ olarak bulundu. Grup 2'ye ait fleplerde ise bu oran $48 \pm 4,1$ olarak tespit edildi (Tablo 10,11). Grup 3'e ait (tedavi grubu) fleplerde ise yaşayabilirlik yüzdesinin $82 \pm 4,9$ 'a yükseldiği görüldü. Tedavi grubunun yaşayabilirlik yüzdesindeki bu artış her iki kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Grup 1 ve 2 arasında ise flep yaşayabilirlik yüzdeleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

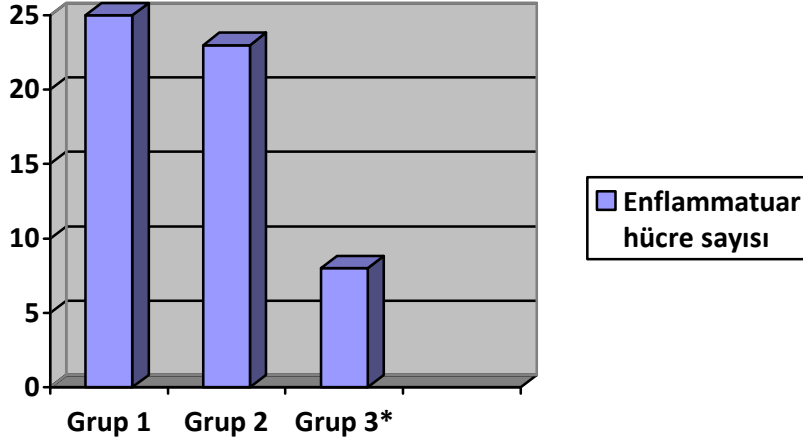
Grupları birbirleriyle 1 mm^2 'deki enflammatuar hücre sayısı açısından istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda ANOVA testine göre gruplar arasında fark vardı ($p < 0,05$). Farkın kaynaklandığı grup ise grup 3 idi. Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken; Grup 3'ün diğer gruplardan farklı olduğu görüldü (Tablo 12,13).

Tablo 12: Gruplarda flepten alınan 1 mm^2 dokuda enflammatuar hücre sayısı

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 |
|----------|--------------|--------------|---------------|
| 1 | 25 | 24 | 8 |
| 2 | 30 | 17 | 10 |
| 3 | 23 | 19 | 9 |
| 4 | 21 | 31 | 7 |
| 5 | 15 | 23 | 7 |
| 6 | 23 | 18 | 7 |
| 7 | 31 | 25 | 8 |
| 8 | 32 | 24 | 7 |
| Ortalama | $25 \pm 3,8$ | $23 \pm 3,0$ | $8 \pm 0,7^*$ |

*p<0,05

Tablo 13: Gruplarda flepten alınan 1mm² dokuda enflammatuar hücre sayısının grafik üzerinde gösterilmesi (*p<0,05)



Her üç gruba ait fleplerde 1 mm² dokudaki enflammatuar hücre sayısı grup 1 için 25±3,8, grup 2 için 23±3,0, grup 3 (tedavi grubu) için ise 8±0,7 olarak tespit edildi (Tablo 12,13). İstatistiksel olarak grup 3'e ait enflammatuar hücre sayısının grup 1 ve 2'ye göre anlamlı şekilde düşük olduğu(p<0.01) , grup 1 ve 2 arasında ise enflammatuar hücre sayısı açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi(p>0.05).

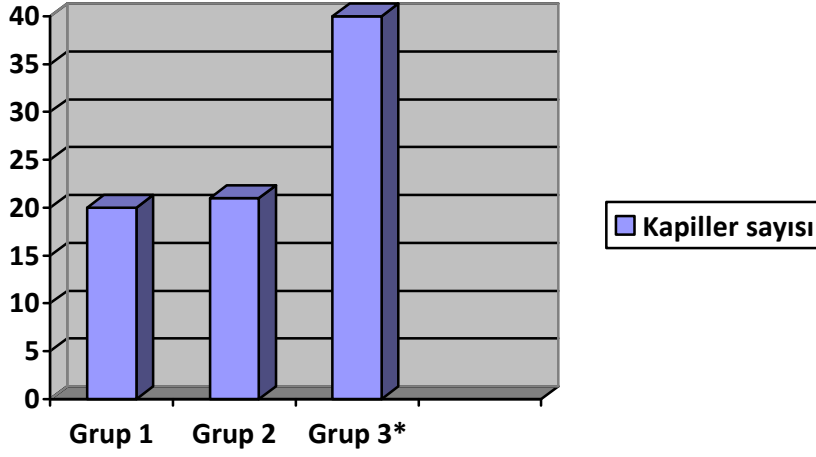
Grupları birbirleriyle 1 mm²'deki kapiller sayısı açısından istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda ANOVA testine göre gruplar arasında fark vardı (p<0,05). Farkın kaynaklandığı grup ise grup 3 idi. Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken; Grup 3'ün diğer gruplardan farklı olduğu görüldü (Tablo 14,15).

Tablo 14: Gruplarda flepten alınan 1mm² dokuda kapiller sayısı

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 |
|----------|--------|--------|---------|
| 1 | 22 | 26 | 40 |
| 2 | 17 | 18 | 34 |
| 3 | 15 | 16 | 37 |
| 4 | 23 | 21 | 50 |
| 5 | 25 | 27 | 41 |
| 6 | 19 | 17 | 38 |
| 7 | 16 | 19 | 44 |
| 8 | 25 | 25 | 35 |
| Ortalama | 20±2,6 | 21±2,8 | 40±3,4* |

*p<0,05

Tablo 15: Gruplarda flepten alınan 1mm² dokuda kapiller sayısı ortalamalarının grafik üzerinde gösterilmesi (*p<0,05)



Her üç gruba ait fleplerin vasküler dansiteleri ölçüldüğünde; 1 mm² dokudaki kapiller sayısı grup 1 için 20±2,6, grup 2 için 21±2,8, grup 3 (tedavi grubu) için ise 40±3,4 olarak tespit edildi (Tablo 14,15). İstatistiksel olarak grup 3'e ait kapiller dansitenin grup 1 ve 2'ye göre anlamlı şekilde yüksek olduğu(p<0.01) , grup 1 ve 2 arasında ise kapiller dansite açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi(p>0.05).

5. TARTIŞMA

Random paternli cilt flepleri, plastik cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle uzun fleplerin distalinde görülen iskemiye bağı nekroz, hastanede kalma süresini dolayısıyla da tedavi maliyetini arttıran önemli bir sorundur. Yeterli kan akımına sahip olmak, bu tür fleplerin yaşayabilmesinde çok önemlidir. Flep vaskülaritesini bozan bir yaralanma ve iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı, flepte tam veya kısmi kayıplara neden olabilmektedir. Özellikle riskli hastalarda bu fleplerin yaşayabilirliğini arttırmak amacıyla yoğun bir şekilde araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda; vazokonstrüksiyonun, ödem formasyonunun ve lökosit aktivasyonu ve birikiminin, cilt flebi nekrozunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (91).

Doku oksijen seviyesi düşerse, hücre içi metabolizma aerobikten anaerobiğe döner. Bu durum, laktat birikimine, hücrelerde pH'ın düşmesine ve iyonik pompalardaki ATP depolarının boşalmasına neden olur. Bu değişiklikler membran transport fonksiyonunu bozar. İskemi sonrasında oksijenin iskemik dokuya tekrar girmesi, reaktif oksijen radikalleri (RAR) oluşumuna neden olur (92). RAR; proteinler, polisakkaritler, nükleik asitler, kollajenler, yağ asitleri ve fosfolipidler gibi tüm biyolojik yapılara toksik etkilidir. Oluşan endotelial hücre hasarı, trombosit ve granüositlerin endotele yapışmasını artırır. Bu da mikrosirkülatuar trombozis kaskadını başlatır (93).

Nötrofiller, fizyolojik olarak lizozomlarında yüklü oksijen ürünleri bulundururlar ve bunları immün sistemin karşılaştığı patojenleri tahrip etmede kullanırlar. I/R hasarı gibi bazı inflamatuvar olaylarda bu ajanlar patojenden çok konağa zarar verirler (94). Hayvan deneylerinde, anlamlı nötrofil infiltrasyonunun iskelet kasına, cilt fleplerine, barsağa ve karaciğere verdiği zarar gösterilmiştir (95-98). Aynı zamanda, nötrofiller endotelial hücrelerde ve vasküler membranlarda ödem ve trombozise neden olan proteinaz ve fosfolipaz da üretirler (94). Nötrofil birikimini engelleyen ve flep yaşayabilirliğini arttırabilecek bazı farmakolojik ve terapötik uygulamalar üzerinde halen yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (99).

Serbest radikal süpürücüler, bu biriken zararlı oksijen ürünlerini ve zararlı etkilerini azaltırlar. Bu gruba örnek olarak; SOD, katalaz, GSH, deferoksamin, allopurinol, deksametazon, heparin, CAPE, aminoguanidin, vitamin C, vitamin E, melatonin, vb. sayılabilir (4-10, 100-104). Bu ilaçların sepsis sendromunda, miyokard infarktüsünde, organ

transplantasyonlarında ve kardiyopulmoner baypassta serbest radikal süpürücü özellikleri daha önceki pek çok çalışmada bildirilmiştir (99).

Bu çalışmalardan bazılarında bakıldığında; Stewart ve arkadaşları hiperbarik oksijenin random paternli cilt fleplerinde sağkalımı artırdığını göstermiştir (105). Latifoğlu ve arkadaşları nikotin etkisindeki cilt fleplerinde kalsiyum kanal blokerlerinin flep yaşayabilirliğini olumlu etkilediğini göstermişlerdir (106). Zaccaria ve arkadaşları, C vitaminin iskemi – reperfüzyon hasarını azalttığını (7), Axfort – Gately ve arkadaşları ise yüksek doz E vitamininin iskemiye azaltıcı yönde olumlu rol oynadığını göstermişlerdir (107). Manson ve arkadaşları venöz oklüzyon ile iskemi oluşturdukları sıçan epigastrik ada fleplerinde reperfüzyon öncesinde tek doz süperoksit dismutaz uyguladıklarında; bu fleplerin %50'sinde sağkalım saptarken kontrol fleplerinin hiçbirinin yaşamadığını görmüşlerdir (108). İm ve arkadaşları ise allopurinol ile yaptıkları çalışmada benzer sonuçları elde etmişlerdir. Angel ve ark. Hematom sonucu oluşan flep nekrozunda lipid peroksidasyon ürünlerinde artış saptamışlar ve radikal temizleyiciler kullanarak nekroz oranlarında azalma elde etmişlerdir (109). Demir bağlayıcı ve serbest radikal temizleyici olan deferoxaminin de deri fleplerinde sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (3). Ashoori ve arkadaşları random paternli flepler ve ada fleplerindeki kutanöz mikrozomal sistemin oksidatif bir uyarıcı FeCl₃ ile oksiradikalleri oluşturma potansiyeline sahip olup, lipid peroksidasyonu için hedef oluşturduğunu in vitro olarak göstermişlerdir. İn vivo olarak ise lipid peroksidasyonunun yalnızca reperfüzyon sonrasında değil, iskemi sırasında da oluştuğunu, miktarının süreye bağımlı olarak değişiklik gösterdiğini ve flebin yalnızca orta kısmında oluştuğunu göstermişlerdir. Nakatsuka ve arkadaşları domuzlarda deri, kas-deri fleplerinde kapiller kan akımı ve flep yaşayabilirliği üzerine glukokortikoidlerin etkinliğini araştırmışlardır (110).

Bitkisel ve doğal ürünlerin kullanımı son yıllarda popülerite kazanmış olup alternatif tıbbi tedavi metodu olarak tüm dünyada kabul görmüştür. 1997'de Amerika'da yapılmış olan bir çalışmada erişkin nüfusun %12'den fazlasının bu ürünlerden faydalandığı saptanmıştır. Bu sayı Avrupa ülkelerinde de benzerdir. Geleneksel Çin Tıbbının ana tedavi edici maddesi olan Ginseng için sadece Amerika'da 250 milyon dolar harcanılmaktadır (111).

Rohrich ve ark. flep yaşayabilirliğini arttıracak olan ideal bir ilaçta olması gereken özellikleri şöyle sıralamıştır; klinik ve kolay uygulanabilirlik, yüksek terapötik indeks (güvenirlilik), etkili sonuçları olması, postoperatif olarak kullanılabilmesi, maliyet-etkinlik oranı iyi olmalı, etki mekanizması bilinmeli, ulaşılması kolay olmalı ve flep nekrozunda koruyucu olmalıdır (112).

Bu bağlamda, bazı antioksidanlar tedavi amacıyla kullanılmıştır ve flep yaşayabilirliğini arttırdıkları gözlemlenmiştir. Bugün için yukarıda sayılan flep yaşayabilirliğini arttıran ideal ilacın özelliklerinin tamamını içeren bir ilaç bulunamamıştır. Resveratrol yukarıda sayılan özelliklerin birçoğunu taşıması nedeniyle ideal ilaca yakındır.

Üzüm, yerfıstığı ve greyfurt gibi bitkilerden elde edilen resveratrolün çeşitli iskemi-reperfüzyon modellerinde aktive olan, lipid peroksidasyonu ve LDH inhibe edici etkisi, lökosit adezyonunu azaltıcı, serbest radikal süpürücü, antiinflamatuvar ve anti-oksidan etkileri ve NO salınımını stimüle edici etkileri gösterilmiştir (113). Bundan 4500 yıl önce Hintliler “Ayurveda” isimli eski bir tıp kitabında kırmızı üzüm suyunu “darakchasava” olarak tanımlayıp kardiyotonik olarak kullanmışlardır (114). 1940 yılında resveratrol greyfurdu ilaç bileşiği olarak tanımlanmış ve *Polygonum cuspidatum* (Japonya’da Ko-jo-kon olarak bilinen) köklerinden ekstrakte edilmiş ve hiperlipidemik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (115). Resveratrolün en zengin kaynağı Japonya ve Çin’de yetiştirilen *Polygonum cuspidatum* (Ko-jo-kon) bitkisinin kökleridir (116).

1970’li yıllarda ise gözlemsel çalışmalar sonucunda orta düzeyde alkol tüketen kadın ve erkeklerin KVH’lara bağlı ölüm risklerinin içmeyenlerden daha az olduğu ileri sürülmüştür (117). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ise Güney Fransa bölgesinde yağlı diyet ve sigara tüketiminin yüksek olmasına karşın şarap tüketiminin fazla olması nedeni ile kardiyak hastalıkların az görülmesine dikkat çekerek bu tabloyu “Fransız Paradoksu” olarak isimlendirmişlerdir (11,12,66). Bu konu ile ilgili yapılmış olan çalışmalar bu paradoksun etkeni olarak resveratrolü göstermektedir (13,66,67).

Üzüm kabuklarında yaklaşık olarak 50–100 µg/g resveratrol bulunmaktadır. Üzümün etli kısmından çok kabuk kısmında bulunur ve kırmızı üzüm ile karşılaştırıldığında diğer üzümlerde çok az miktarda bulunur. Kırmızı şarabın kalp üzerine olan koruyucu etkisinde ise içerdiği 0.2–7 mg/L resveratrolün sorumlu olduğu düşünülmektedir. Üzümlerin dışında resveratrol dut, yaban mersini, keklük üzümü, böğürtlen, çay üzümü, yer fıstığı gibi birçok besin maddesinde de bulunmaktadır. Amerika’da 15 mg, 50 mg, 200 mg’lık kapsülleri ve 10 mg’lık tabletleri mevcuttur.

Resveratrolün birçok hücrede tümör nekroz faktör tarafından oluşturulan reaktif oksijenleri ve lipid peroksidasyonunun inhibe ettiği gözlenmiştir (84). Resveratrol hücre içi antioksidan miktarını arttırabilir. Benzer olarak, insan lenfositlerinde resveratrol glutatyon

peroksidaz, glutatyon-S transferaz ve glutatyon redüktaz gibi birçok antioksidan enzimde de artışa neden olmaktadır (118).

Resveratrol trombin ve ADP ile aktive edilmiş olan trombosit adezyonunu anlamlı olarak inhibe etmektedir. Etki mekanizması olarak ise agregasyon aşamasında artmış olan hücre içi kalsiyum miktarını azaltması gösterilmiştir. Buna benzer bir çalışmada ise kollajen, trombin ve ADP ile uyarılmış olan insan trombosit agregasyonunun resveratrol ile inhibe edildiği ve oluşan Tromboksan A2 miktarının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (119).

Yapılan birçok çalışma resveratrolun insan üzerine faydalı etkilerini göstermiştir (65). Resveratrol plazma lipoproteinlerini etkilemektedir in vitro olarak LDL oksidasyonunu önlediği (120-122), trombosit agregasyonunu (123) ve polimorfonükleer hücre aktivasyonunu ve ROS üretimini engellediği gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde vazorelaksasyonu arttırarak, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak trombojenik potansiyeli azalttıkları gözlenmiştir (124-126).

Daha önceki çalışmalarda resveratrolün, antioksidan, antiplatelet ve antiinflamatuvar etkileri ile vasküler hemostazı arttırıcı ve endotelyal zedelenmeyi azaltıcı etkilerine değinilmiştir (124,127). Araşidonik asit, sitokinler ve nitrik oksit gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler postoperatif adezyon formasyonunun gelişmesinde etkilidir (128). Siklooksijenaz-2 salınımı inflamatuvar stimulusa yanıt olarak artar ve lokal prostaglandinlerin seviyelerinde artışa neden olur. Bu ilk inflamatuvar yanıtı azaltan çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Kazunori ve arkadaşları, ibuprofenin, fibroproliferatif inflamasyonun supresyonu yoluyla adezyon formasyonunu inhibe ettiğini bulmuşlardır (129). Diğer bir çalışmada ise, aspirinin, postoperatif adezyon formasyonunu sınırlayarak etkili olduğu saptanmıştır (130). Plasminojen aktivatör ve kalsiyum kanal blokerleri de, inflamasyonu azaltıcı etkilerinden ötürü bu tip çalışmalarda kullanılmışlardır (131). Resveratrol, antiinflamatuvar etkilidir ve siklooksijenaz aktivitesini inhibe etmektedir (83,132). Güncel çalışmalarda bu etkilerden faydanılarak resveratrol uygulanan denek hayvanlarda adezyon formasyonunun anlamlı olarak gerilediği gözlenmiştir (133).

Tüm bu bilimsel verilerden hareketle, resveratrol sıçanlarda flep modeli üzerinde değerlendirildi.

Hem farmakolojik çalışmalar da hem de flep çalışmalarında deneysel hayvan modeli olarak genellikle sıçanlar kullanıldığından Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar tercih edildi. İyileşme süreci deney hayvanlarında insanlara göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bu da deri

anatomisindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Sıçan, tavşan, köpek gibi deneysel çalışmalarda sıkça kullanılan hayvanlarda subkutan *panniculus carnosus* kası mevcuttur. Gevşek bir deriye sahiplerdir. Bu hayvanların deri kanlanması panniculus carnosus içerisinde uzanan damarlar ile sağlanılmaktadır (134). İnsana en yakın deri dolaşımına sahip domuzlarda ise muskulokutan perforatörler derinin vasküler kaynağıdır. Doku beslenmesinin araştırıldığı çalışmalarda domuzun daha iyi bir model olmasına karşın; maliyet, kolay bakım, kolay müdahale avantajları nedeniyle sıçanlar sık olarak seçilirler. Random paternli deri flepleri, Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi’de en sık kullanılan flep türlerindedir. Bu fleplerin özellikle distal bölümlerinde kötü perfüzyona bağlı olarak doku kaybı gelişme riski vardır. Flep türünün seçiminde McFarlane ve arkadaşlarının tanımladığı standart dorsal sıçan flep modeli uygulandı. Ancak bu flebin distal kısmının greft olarak da yaşayıp sonucu etkileyebileceğine yönelik tartışmalar nedeniyle (135-137) Khouri ve arkadaşlarının flebin tabandan beslenmesini kesmek için önerdikleri yöntem tercih edildi. Böylece hem çok sayıda denek kullanmak zorunda kalınmadı hem de sonucun güvenilirliği artırıldı. Literatürde resveratrol, dimetilsülfoksit içinde çözünmüş olarak 0,5-5 mg/kg dozlarında kullanılmıştır (79-81). Uygulama intraperitoneal olarak, operasyondan 1 saat önce ve postoperatif 7 gün boyunca uygulandı. İntraperitoneal kullanım ile biyoyararlanımın daha yüksek olması amaçlandı. Serum resveratrol konsantrasyonlarının uygulamadan 1–2 saat sonra en yüksek değere ulaştığı saptanmış, daha sonra 24 saat içinde kademeli olarak azaldığı gösterilmiş, bu sebeple preoperatif ve postoperatif 7 gün boyunca uygulama tercih edildi (80).

Resveratrolün flep yaşayabilirliğini artırması antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri ile iskemi / reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisine bağlanabilir. İskemi ile flep nekrozuna neden olan vazokonstriksiyon, ödem formasyonu, lökositlerin kümelenmesi ve aktifleşmesi gibi seri inflamatuvar reaksiyonlar resveratrol ile doğrudan veya dolaylı olarak baskılanır. Resveratrol steroidler gibi postoperatif doku ödemi azaltır. Ayrıca mikrovasküler akımı perivasküler ve intravasküler lökosit agregasyonunu inhibe ederek artırmaktadır. Vitamin C ve E ile karşılaştırılabilecek kadar etkin antioksidan oluşu iskemik hasarı azaltıp koruyucu etki yapar (113, 124-126).

Histopatolojik değerlendirmeye göre resveratrol alan grupta gözlenen PMNL, lenfosit ve fibroblast düzeylerindeki düşüklük antiinflamatuvar etkinliğe bağlanmıştır. Antiinflamatuvar etkinlik Nitrik Oksit sentaz ve Siklooksigenaz (COX) yolu üzerinden olmaktadır. Resveratrol NO’i artırırken siklooksigenaz aktivitesini baskılamaktadır (83,113,132). Resveratrol grubunda saptanan damar yoğunluğundaki artış resveratrolün angiostatik özelliği ile çelişmektedir. Bu

çelişki resveratrolün NO'yu artırıcı etkinliği ile dolaylı olarak pekişmektedir. NO'nun fleplerin yaşayabilirliğini artırıcı etki mekanizmalarından biri de Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünü(VEGF) artırmasıdır (125,126, 87-90). Bu mekanizma, bu çalışmadaki damar yoğunluk artışını dolaylı olarak açıklayabilir.

İskemik flep yaşayabilirliğinin artırılmasında bir diğer mekanizma resveratrolün anti-apoptotik etkinliğidir. Resveratrol ile yapılmış kanser çalışmalarında gösterilen bu özellik, apoptozun iskemik hasara bağlı hücre ölümüne katkıda bulunduğu düşünöldüğünde, alternatif bir mekanizma olarak kabul edilebilir (79,80,138).

Çalışmamızda preoperatif başlanan ve postoperatif 7 gün boyunca devam edilen 1 mg/kg sistemik resveratrol uygulamasının flep yaşayabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir. Flep cerrahisi planlanan hastalara operasyon öncesi ve sonrası sistemik resveratrol uygulaması ile komplikasyonların, hastanede yatış süresinin ve ek cerrahi girişimlerin azalacağı düşünölmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Cherry G. The differing effects of isoxsuprine on muscle flap and skin flap survival in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1979;64(5):670-2.
2. Nichter LS, Sobieski MV, Edgerton MT. Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy. *Ann Plast Surg* 1986;16(4):305-12.
3. Karacaoglan N, Akbas H. Effect of parenteral pentoxifylline and topical nitroglycerin on skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(2):272-4.
4. Sagi A, Ferder M, Levens D, et al. Improved survival of island flaps after prolonged ischemia by perfusion with superoxide dismutase. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77(4):639-44.
5. Hardy SC, Homer-Vanniasinkam S, Gough MJ. Effect of free radical scavenging on skeletal muscle blood flow during postischemic reperfusion. *Br J Surg* 1992; 79(12):1289-92.
6. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 1985;201(3):357-9.
7. Zaccaria A, Weinzweig N, Yoshitake M, Matsuda T, Cohen M. Vitamin C reduces ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric island skin flap model. *Ann Plast Surg* 1994;33(6):620-3.
8. Dolan RW, Kerr D, Schneiderman T, Arena S. Reducing ischemia-reperfusion injury in rat island groin flaps using dexamethasone. *Ann Plast Surg* 1995;35(3):285-9.
9. Wright JG, Kerr JC, Valeri CR, Hobson RW. Heparin decreases ischemia-reperfusion injury in isolated canine gracilis model. *Arch Surg* 1988;123(4):470-2.
10. Morris SF, Pang CY, Lofchy NM, et al. Deferoxamine attenuates ischemia-induced reperfusion injury in the skin and muscle of myocutaneous flaps in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1993;92(6):120-32.
11. Renaud SC, Geuguen R, Schenker J, d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998;9:184-8.
12. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: The time lag explanation. *Br Med J* 1999;318:1471-6.
13. Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the "French Paradox". *Euro J Endo* 1998;138:619-20.
14. Russo P, Tedesco I, Russo M, Russo GL, Venezia A, Cicala C. Effects of de-alcoholated red wine and its phenolic fractions on platelet aggregation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:25-9.

15. Huang SS, Tsai TC, Chih CL, Hung LM, Tsai SK. Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sci* 2001;69:1057-65.
16. Bradamante S, Piccinini F, Barenghi L, et al. Does resveratrol induce pharmacological preconditioning? *Int J Tissue React* 2000;22:1-4.
17. Cormack GC, Lamberty BGH. *The arterial anatomy of skin flaps*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1986.
18. Rhodin J. Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules and small collecting veins. *J Ultrastr Res* 15:452-5000, 1968.
19. Braverman IM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. III. The vessel in the mid-and lower dermis and subcutaneous fat. *J Invest Dermatol* 77:297-304, 1981.
20. Braverman IM, Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. II. The capillary loops of dermal papillae. *J Invest Dermatol* 68:44-52, 1977.
21. Cormack GC, Lamberty BHH. *The arterial anatomy of skin flaps*. 2 ed. London: Churchill Livingstone, 1994.
22. Kayser MRMD. *Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery* 1999; 9(2).
23. Achauer BM, Ericson E, Guyuron B, Coleman JJ, Russell RC, Vander Kolk CA. *Flaps*. In: Achauer BM, Ericson E, editors. St. Louis: Mosby. 261-290, 2000.
24. Taylor GI. The blood supply of skin. In: *Plastic Surgery (Chapter 5)*, Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (eds). Lippincott - Raven, Philadelphia. 47-59, 1997.
25. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. In: *Plastic Surgery (Vol 1: General Principles)*, Mc Carthy JG (ed), W. B. Saunders Company. 275-328, 1990.
26. Lamberty BGH, Healy C. *Flaps: Physiology, principles of design, and pitfalls*. In: *Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery*, Cohen M (ed). Little, Brown and Company, Boston. 56-70, 1994.
27. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 72(6): 766-777, 1983.
28. Taylor G, Palmer J, Mc Mamy D. The vascular territories of the body (angiosome) and their clinical applications. Ed: Mc Carthy J, May J, Litter J, Mathes *Plastic Surgery*. WB Saunders company;. Philadelphia, USA. pp. 353-355, 1990.
29. Spalteholz W. ie Vertheilung der Blutgefasse in der Haut. *Arch Anat Entwcklngs-Gesch (Leipz)* 1:54, 1893.

30. Çagdas A, Akın Y, Gürler T. Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi Bornova, 2003, s. 47-62.
31. Venice GB. De Curtorum Chirurgia per insitionem. 1957.
32. Manchot C. Die Hautarterien des menschlichen Körpers. Leipzig, Vogel. 1889.
33. Tansini I. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. Gazz Med Ital 1906; 57:141.
34. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. Plast Reconstr Surg 1981; 67(2):177-187.
35. Smith JD, Pribaz J. J. Flaps. Achauer B. M. M.D. FACS, Eriksson E. M.D. FACS, editör. Plastic Surgery Indications, Operations and Outcomes. Th. By Mosby. 2000.
36. Brown DL, Borschel GH. Flaps. In: Brown GH, editör. Michigan Manuel of Plastic Surgery . Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 22-33.
37. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM., editör. Basic Techniques and Principles in Plastic Srgery. In: Aston SJ, editor. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philedelphia: Lippincott Raven, 1997: 13-25.
38. mathes sj. Flap Physiology. In: Hentz VR, editör. Mathes plastic surgery. Philadelphia: 2006: 483-506.
39. Daniel RK, Kerrigan CL. Skin flaps: an anatomical and hemodynamic approach. Clin Plast Surg 1979; 6(2):181-200.
40. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. Br J Plast Surg 1972; 25:3.
41. Gatti JE, LaRossa D, Neff SR, Silverman DG. Altered skin flap survival and fluorescein kinetics with hemodilution. Surgery 1982; 92(2):200-205.
42. Kim KZ, Thompson DH, George TF, McQuillan PM, Kao TC. Effect of anemia on survival of myocutaneous flaps in the pig. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111(4):509-512.
43. Banbury J, Siemionow M, Porvasnik S. Muscle flaps triphasic microcirculatory response to sympathectomy and denervation. Plast Reconstr Surg 1999; 104:730-737.
44. Kayser MRMD. Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery 1999; 9(2).
45. Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: the story unfolds. Plast Reconstr Surg 1999; 104(7):2079-2091.
46. Finseth F, Adelberg MG. Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs. Plast Reconstr Surg 1978; 61(5):738-743.

47. Mounsey RA, Pang CY, Forrest C. Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107(4):549-552.
48. Mounsey RA, Pang CY, Boyd JB, Forrest C. Augmentation of skeletal muscle survival in the latissimus dorsi porcine model using acute ischemic preconditioning. *J Otolaryngol* 1992; 21(5):315-320.
49. Khiabani KT, Kerrigan CL. Differing flow patterns between ischemically challenged flap skin and flap skeletal muscle: implications for salvage regimens. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109(1):220-227.
50. Kaneko S, Okumura K, Numaguchi Y, Matsui H, Murase K, Mokuno S, Morishima I, Hira K, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. Melatonin scavenges hydroxyl radical and protects isolated rat hearts from ischemic reperfusion injury. *Life Sci* 2000; 67(2):101-112.
51. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* 1983; 67(5):1016-1023.
52. Sasaki A, Fukuda O, Soeda S. Attempts to increase the surviving length in skin flaps by a moist environment. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64(4):526-531.
53. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Adrenergic antagonists. In: Mycek MJ, Champe PC, editors. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 71-80.
54. Toomey JM, Conoyer JM, Ogura JH. Vasodilating agents in augmentation of skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1979; 87(6):757-762.
55. Stein HJ, Fayman MS, Oosthuizen MM, Hinder RA. Verapamil improves survival of rat hyperemic island skin flaps. *Surgery* 1989; 106(4):617-622.
56. Knox LK, Stewart AG, Hayward PG, Morrison WA. Nitric oxide synthase inhibitors improve skin flap survival in the rat. *Microsurgery* 1994; 15(10):708-711.
57. Finseth F, Adelberg MG. Experimental work with isoxuprine for prevention of skin flap necrosis and for treatment of the failing flap. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63(1):94-100.
58. Celen O, Yildirim E, Berberoglu U. Prevention of wound edge necrosis by local application of dimethylsulfoxide. *Acta Chir Belg* 2005; 105(3):287-290.
59. Angel MF, Narayanan K, Swartz WM, Ramasastry SS, Kuhns DB, Basford RE, Futrell JW. Deferoxamine increases skin flap survival: additional evidence of free radical involvement in ischaemic flap surgery. *Br J Plast Surg* 1986; 39(4):469-472.

60. Uhl E, Rosken F, Curri SB, Menger MD, Messmer K. Reduction of skin flap necrosis by transdermal application of buflomedil bound to liposomes. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(5):1598-1604.
61. Kargi E, Deren O, Babuccu O, Hosnuter M, Erdogan B. Dual synergistic effect: the effect of dexamethasone plus carnitine on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2004; 53(5):488-491.
62. Hosnuter M, Babuccu O, Kargi E, Altinyazar C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2003; 50(4):398-402.
63. Salerno GM, McBride DM, Bleicher JN. The use of 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside (AICA riboside) to improve random skin flap viability in the rat model. *Ann Plast Surg* 1991; 26(6):544-550.
64. Price MA, Pearl RM. Multiagent pharmacotherapy to enhance skin flap survival: lack of additive effect of nitroglycerin and allopurinol. *Ann Plast Surg* 1994; 33(1):52-56.
65. Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000 Jan 14; 66(8):663- 73.
66. Renoud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339:1523-1526.
67. Wu JM, Wang Z, Hsieh JC. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic present in red wine. *Int J. Molecular Medicine*. 2001; 8:3-17.
68. Bertelli A, Bertelli AA, Gozzini A, et al. Plasma and tissue resveratrol concentrations and pharmacological activity. *Drugs Exp Clin Res* 1998; 24(3):133-8.
69. Cheung PY, Salas E, Schulz R, et al. Nitric oxide and platelet function: implications for neonatology. *Semin Perinatol* 1997 Oct; 21(5):409-17.
70. Arichi H, Kimura Y, Okuda H, et al. Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum* Sieb. Et Zucc. on lipid metabolism. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1982 May; 30(5):1766-70.
71. Kimura Y, Ohminami H, Okuda H, et al. Effects of stilbene components of roots of *Polygonum* ssp. on liver injury in peroxidized oil-fed rats. *Planta Med* 1983 Sep; 49(1):51-4.
72. Bertelli AA, Giovannini L, Stradi R, et al. Evaluation of kinetic parameters of natural phytoalexin in resveratrol orally administered in wine to rats. *Drugs Exp Clin Res* 1998; 24(1):51-5.
73. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE, et al. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993 Apr 24; 341(8852):1103-4.

74. Belguendouz L, Fremont L, Linard A, et al. Resveratrol inhibits metal iondependent and independent peroxidation of porcine low-density lipoproteins. *Biochem Pharmacol* 1997 May 9; 53(9):1347-55.
75. Laden BP, Porter TD, et al. Inhibition of human squalene monooxygenase by tellurium compounds: evidence of interaction with vicinal sulfhydryls. *J Lipid Res* 2001 Feb; 42(2):235-40.
76. Chanvitayapongs S, Draczynska-Lusiak B, Sun AY, et al. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells. *Neuroreport* 1997 Apr 14; 8(6):1499-502.
77. Li HF, Chen SA, Wu SN, et al. Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca(2+)-activated K⁺ current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2000 Mar; 45(4):1035-45.
78. Lin JK, Tsai SH. Chemoprevention of cancer and cardiovascular disease by resveratrol. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1999 Jul; 23(3):99-106.
79. Hsieh TC, Juan G, Darzynkiewicz Z, et al. Resveratrol increases nitric oxide synthase, induces accumulation of p53 and p21(WAF1/CIP1), and suppresses cultured bovine pulmonary artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. *Cancer Res* 1999 Jun 1; 59(11):2596-601.
80. Ray PS, Maulik G, Cordis GA, et al. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 1999 Jul; 27(1-2):160-9.
81. Naderali EK, Doyle PJ, Williams G, et al. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs. *Clin Sci (Lond)* 2000 May;98(5):537-43.
82. Naderali EK, Smith SL, Doyle PJ, et al. The mechanism of resveratrol-induced vasorelaxation differs in the mesenteric resistance arteries of lean and obese rats. *Clin Sci (Lond)* 2001 Jan; 100(1):55-60.
83. Birrell MA, McCluskie K, Wong S, Donnelly LE, Barnes PJ, Belvisi MG. Resveratrol, an extract of red wine, inhibits lipopolysaccharide induced airway neutrophilia and inflammatory mediators through an NFkappaB independent mechanism. *FASEB J* 2005;19:840-1.
84. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappaB, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol* 2000;164:6509-19.

85. Mirella Belleri, Domenico Ribatti, Stefania Nicoli, Franco Cotelli, Luca Forti, Vanio Vannini, Lucia Anna Stivala, and Marco Presta Antiangiogenic and Vascular-Targeting Activity of the Microtubule-Destabilizing *trans*-Resveratrol Derivative 3,5,4-Trimethoxystilbene Mol Pharmacol 2005;67:1451-1459
86. Leiro J, Arranz JA, Fraiz N, Sanmartin ML, Quezada E, Orallo F. Effect of cis-resveratrol on genes involved in nuclear factor kappa B signaling. Int Immunopharmacol 2005;5:393-406.
87. Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine or other grape products. Am J Physiol 1993; 265: 774-748.
88. Klinge CM, Risinger KE, Watts MB, Beck V, Eder R, Jungbauer A. Estrogenic activity in white and red wine extracts. J Agri Food Chem 2003; 51: 1850-1857.
89. Orallo F, Alvarez E, Camina M, Leiro JM, Gomez E, Fernandez P. The possible implication of trans-Resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. Mol Pharmacol 2002; 61(2):294-302.
90. Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Kim S et al. Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. Circulation 2000; 22;101(7):805-11.
91. Willemart G, Knight KR, Morrison WA. Dexamethasone treatment prior to reperfusion improves the survival of skin flaps subjected to secondary venous ischaemia. Br J Plast Surg 1998;51(8):624-8.
92. Knight KR. Review of postoperative pharmacological infusions in ischemic skin flaps. Microsurgery 1994; 15(10):675-84.
93. Russell RC, Roth AC, Kucan JO, Zook EG. Reperfusion injury and oxygen free radicals: A review. J Reconstr Microsurg 1989;5(1):79-84.
94. Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. Head Neck 2000;22(7):700-13.
95. Lee C, Kerrigan CL, Tellado JM. Altered neutrophil function following reperfusion of an ischemic myocutaneous flap. Plast Reconstr Surg 1992;89(5):916-23.
96. Lee C, Kerrigan CL. Neutrophil localization following reperfusion of ischemic skin flaps. Plast Reconstr Surg 1992;89(5):910-5.
97. Kubes P, Hunter J, Granger DN. Effects of cyclosporin A and FK506 on ischemia/reperfusion-induced neutrophil infiltration in the cat. Dig Dis Sci 1991;36(10):1469-72.

98. Suzuki S, Toledo-Pereyra LH. Monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1 as an effective protection for liver ischemia and reperfusion injury. *Transplant Proc* 1993;25(6):3325-7.
99. Zimmerman JJ. Therapeutic application of oxygen radical scavengers. *Chest* 1991;100(3 Suppl):189S-92S.
100. Birincioglu M, Aksoy T, Olmez E, Acet A. Protective effect of ACE inhibitors on ischemia-reperfusion-induced arrhythmias in rats: Is this effect related to the free radical scavenging action of these drugs? *Free Radic Res* 1997; 27(4):389-96.
101. Son S, Lewis BA. Free radical scavenging and antioxidative activity of caffeic acid amide and ester analogues: Structure-activity relationship. *J Agric Food Chem* 2002; 50(3):468-72.
102. Babai L, Szigeti Z, Parratt JR, Vegh A. Delayed cardioprotective effects of exercise in dogs are aminoguanidine sensitive: Possible involvement of nitric oxide. *Clin Sci* 2002;102(4):435-45.
103. Appenroth D, Frob S, Kersten L, Splinter FK, Winnefeld K. Protective effects of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Arch Toxicol* 1997; 71(11):677-83.
104. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: A novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003;58(1):10-9.
105. Stewart R.J., Moore T., Bennett B., Easton M.,:Effect of free radical scavengers and hyperbaric oxygen on random pattern skin flaps. *Arch.Surg.* 1994; 129:982-988.
106. Latifoğlu O., Atabay K., Çelebi C., Çenetoğlu S., Baran N.K., Nikotin etkisi altındaki deri fleplerinin yaşayan uzunluğuna nifedipinin etkisinin araştırılması .*Türk Plastik Cerrahi Dergisi* 1995 ; 3(3) : 144-51.
107. Axford – Gately R.A., Wilson G.J.: Myocardial infarct size reduction by single high dose repeated log dose vitamin E supplementation in rabbits. *Can. J. Cardiol.* 1993;9:94-8.
108. Manson P.N., Anthenelli R.M., İm M.J.:The role of oxygen radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg* 1983; 198: 87-90.
109. Angel M.F., Haddad J., Abramson J.: Acid free radical scavenger reduces hematoma induced necrosis in rodents. *Otolaryn. Head and Neck Surg.* 96:96, 1987.
110. Nakatsuka T., Pang C.Y., Neligan P., : Effect of glucocorticoid treatment on skin capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. *Plas Recon Surg* 1985; 76:374.

111. Foster BC, Arnason JT, Briggs CJ. Natural Health Products and Drug Disposition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004.
112. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skinflap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984;73(6):943-8.
113. Hung LM, Su MJ, Chu WK, et al. The protective effect of resveratrols on ischemia-reperfusion injuries of rat hearts is correlated with antioxidant efficacy. *Br J Pharmacol* 2002; 135(7):1627-1633.
114. Paul B, Masih I, Deopujari J, Charpentier C. Occurrence of resveratrol and pterostilbene in age-old darakhasava, an Ayurvedic medicine from India. *J. Ethnopharmacol.* 1999; 68: 71-76.
115. Vastano BC, Chen Y, Zhu N, Ho CT ve ark. Isolation and identification of stilbenes in two varieties of *Polygonum cuspidatum*. *J. Agri. Food Chem.* 2000; 48: 253-256.
116. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production and role in disease prevention. *J. Clin. Lab. Anal* 1997; 11: 287-313.
117. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to consumption of wine. *Lancet*; 1979; 1: 1017-1020.
118. Yen GC, Duh PD, Lin CW. Effects of resveratrol and 4-hexylresorcinol on hydrogen peroxide-induced oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radic. Res.* 2003; 37: 509-514.
119. Kirk RI, Deitch JA, Wu JM, Lerea KM. Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has little effect on platelet in whole blood. *Blood Cells Mol Dis*; 2000: 26(2):144-50.
120. Belguendouz L, Fremont L, Gozzelino MT. Interaction of transresveratrol with plasma lipoproteins. *Biochem Pharmacol* 1998; 55:811-816.
121. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E ve ark. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341:454-7.
122. Kerry NL, Abbey M. Red wine and fractionated phenolic compounds prepared from red wine inhibit low density lipoprotein oxidation in vitro. *Atherosclerosis* 1997; 135:93-102.
123. Wang Z, Huang Y, Zou J, Cao K ve ark. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int J Mol Med* 2002; 9:77- 9.

124. Rotondo S, Rajtar G, Manarini S, Celardo A, Rotillo D, de Gaetano G ve ark. Effect of trans-resveratrol, a natural polyphenolic compound, on human polymorphonuclear leukocyte function. *Br J Pharmacol* 1998; 123:1691-1619.
125. Lin MT, Yen ML, Lin CY, Kuo ML. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation. *Mol Pharmacol* 2003; 64:1029-36.
126. Pendurthi UR, Rao LV. Resveratrol suppresses agonist-induced monocyte adhesion to cultured human endothelial cells. *Thromb Res* 2002; 106:243-8.
127. Kaplan S, Morgan JA, Bisleri G, et al. Effects of resveratrol in storage solution on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis in vein grafts. *Ann Thorac Surg* 2005;80: 1773-1778.
128. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, et al. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998;175:30-32.
129. Kazunori N, Nakamura RM, di Zerega GS. Biochemical evaluation of postsurgical wound repair: prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J Surg Res* 1983;34:219-226.
130. Golan A, Maymon R, Winograd I, et al. Prevention of postsurgical adhesion formation using aspirin in a rodent model: a preliminary report. *Hum Reprod* 1995;10:1797-1800.
131. Dunn RC, Steinleitner AJ, Lambert H. Synergistic effect of intraperitoneally administered calcium channel blockade and recombinant tissue plasminogen activator to prevent adhesion formation in an animal model. *Am J Obstet Gynecol*1991;164:1327-1330.
132. Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*1997;275:218-220.
133. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-2012.
134. Callegari P.R., Taylor G.I., Caddy C.M., Minabe T.,:An anatomic review of the delay phenomenon: Experimental Studies . *Plas. Recon. Surg.* 89:397.1992 + Dunn R.M., Mancoll J. Flap models in rat. A reveiw and reappraisal .*Plas. Recon. Surg.* 90,319,1992.
135. Hammond D.C. ,Brooksher R.D., Mann R.J. , Beernink J.H. : The dorsal skin flap model in rat : Factors Influencing survival . *Plas. Recon. Surg.* 91(2) :316-321,1993.
136. Hurn I.L.,Fisher J.C.,Arganese T., Rudolph R.: Standardization of the dorsal rat model. *Ann Plas Surg* 11(3) :210-213,1983.

137. Ozcan G,Shenaq S,Spira M: A new flap model in the rat. *Ann Plas Surg* 1991; 27: 332-338.
138. Cheung PY, Salas E, Schulz R, et al. Nitric oxide and platelet function: implications for neonatology. *Semin Perinatol* 1997 Oct; 21(5):409-17.