

**T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE PLASTİK CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

**FLEP YATAĞI İZOLE EDİLMİŞ SIÇAN DORSAL CİLT FLEBİ  
YAŞAYABİLİRLİĞİNE SILDENAFİL SİTRATIN ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Gör. Dr. Emin SIR**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ahmet SEYHAN**

**Manisa, 2009**

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler	ii	
Tablolar Dizini	iii	
Şekiller Dizini	iii	
Önsöz	iv	
1. Giriş ve Amaç		1
2. Genel Bilgiler	2	
2.1. Deri fleplerinin sınıflandırılması	3	
2.2. Lokal flepler	4	
2.3. Uzak flepler	5	
2.4. Fleplerin kanlanmalarına göre sınıflandırılması	5	
2.5. Flep fizyolojisi	7	
2.6. Flep patofizyolojisi	9	
2.7. Farmakolojik ajanların fleplere etkisi	10	
2.8. Yara iyileşmesi	12	
2.9. Flep geciktirme (Delay)	14	
2.10. Sildenafil Sitrat	15	
3. Gereç ve Yöntem	18	
3.1. Deney Hayvanları	19	
3.2. Deney Grupları	20	
3.3. Deneysel İşlemler	20	
4. Bulgular	21	
5. Tartışma	21	
6. Sonuç	25	
7. Özet	26	
8. İngilizce Özet	27	
9. Kaynaklar	28	

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Flep canlılık oranları ve istatistiksel analiz	21
--	----

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Tek pediküllü ve V-Y ilerletme flebi	4
<b>Şekil 2:</b> Rotasyon Flebi	4
<b>Şekil 3:</b> Derinin arteriyel desteği ve pleksusları	6
<b>Şekil 4:</b> Arteriyovenöz şantların cilt dağılımı	8
<b>Şekil 5:</b> Sildenafil Sitrat'ın moleküler yapısı	16
<b>Şekil 6:</b> Flebin kaldırılması	20
<b>Şekil 7:</b> Flebin tekrardan yerine dikilmesi	20
<b>Şekil 8:</b> Flebe ilacın uygulanması	20
<b>Şekil 9:</b> Deney grubunda flebin postop 7. günü	20
<b>Şekil 10:</b> Kontrol grubunda flebin son hali	20
<b>Şekil 11:</b> Deney grubunda flebin son hali	20

## **ÖNSÖZ**

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sürecinde desteğini esirgemeyen, gerek tıbbi, gerek felsefi, gerekse bilimsel anlamda bana çok şey katan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ahmet SEYHAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca her alandaki katkılarından dolayı anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Levent YOLERİ'ye,

Tezimin yazım aşamasında ve eğitim dönemimiz boyunca desteğini ve fikirlerini esirgemeyen çalışma arkadaşım Dr. Melike GÜNGÖR'e

Birlikte eğitim gördüğüm diğer tüm asistan arkadaşlara ve klinik çalışanlarına;

Tüm eğitim sürecinde hep yanımda olan, her zaman sabır ve desteklerini gördüğüm aileme;

**TEŞEKKÜR EDERİM.**

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yara ve yara iyileşmesi konusu yüzyıllar boyu tıbbın en önemli uğraş alanlarından birisi olmuştur. Yara bakımı ve yara onarımı konusunda en özelleşmiş bölüm olan Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'nin gelişmesiyle birlikte doku defektlerinin onarımında çok çeşitli yöntemler bulunmuştur. Bu onarımlar basitten karmaşığa primer onarım, sekonder iyileşme, greft ile onarım ve flep cerrahisidir<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>.

İyi bir yara iyileşmesi elde edebilmek için uygun cerrahi tekniğin seçilmesi yanında lokal ve sistemik olarak da en uygun koşulların sağlanması gerekmektedir. Ağır anemi, diyabetes mellitus, immünsupresyon, bağ doku hastalıkları, beslenme bozuklukları, iyonize radyasyon, sigara kullanımı, ağır sistemik hastalıklar ve alkolizm yara iyileşmesini bozan sistemik etkenler arasında sayılabilir<sup>6</sup>.

Flep nekrozu rekonstrüktif cerrahide yüksek morbiditeye neden olan ciddi bir problemdir. İskemi ve nekrozun patofizyolojisi arteriyal yetmezlik ve venöz konjesyonla birlikte kompleks bir mekanizmaya sahiptir. Vazoaktif ajanlar tarafından oluşturulan arteriyal vazospazm, yüksek moleküllü fosfat bileşiklerinin oluşması ve yer değiştirmeleri, serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, sodyum ve potasyum pompalarının inaktive olması, endotelial hücrelerde ödem, arter ve venlerde trombüs oluşumu flebin iyileşme döneminde meydana geldiğinde nekroz ve iskemiye yol açar<sup>7</sup>. İskemi özellikle random fleplerin distal kısmında meydana gelir ve flebin distal bölümünde iskeminin şiddetine bağlı olarak nekroza yol açar. Fleplerin şekli ve büyüklüğü de iskemi açısından önem taşımaktadır<sup>8</sup>.

Flep canlılığını artırmak, nekrozu veya iskemiye önlemek için değişik farmakolojik ajanlar çalışılmış ve halen de yaygın olarak çalışılmaya devam etmektedir. Sempatolitikler, vazodilatatörler, kalsiyum kanal blokerleri, anti-hemorajik ajanlar, prostoglandin inhibitörleri, bal, antikoagulanlar, glukokortikoidler ve serbest oksijen radikallerini önleyici maddeler denenmiş ve değişik derecelerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>9,10,11</sup>. Farmakolojik ajanların en önemli dezavantajı göreceli olarak yüksek dozlarda ve sistemik kullanılmasıdır. Bu kullanım şekli nedeniyle de çeşitli yan etkilere ve risklere sahiptirler. Lokal kullanım ise sistemik kullanıma göre biraz daha avantaj sağlamaktadır<sup>12</sup>.

Sildenafil sitrat fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörüdür ve cGMP'yi artırır<sup>13</sup>. 1980'lerde antianjinal olarak denenirken dikkati çekmiş ve erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır<sup>14</sup>. Ereksiyonun

fizyolojik mekanizması korpus kavernozumda nitrik oksitin serbest kalmasıyla başlar. Nitrik oksit guanilat siklazın aktive olmasını sağlar. Guanilat siklaz düzeyinin artması cGMP'nin artmasını, korpus kavernozumdaki düz kasların gevşemesini ve dolayısıyla kan akımının artmasını sağlar. PDE 5 kavernoöz cismin dışında da değişik dokularda düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır<sup>15</sup>. Sildenafil sitratın ayrıca trombositlerin trombüs oluşturma yeteneklerini azalttığı gösterilmiştir<sup>16</sup>.

Sildenafil sitrat'ın nitrik oksit üzerinden düz kas gevşemesini sağlaması, bu yolla kanlanmayı artırması, flep içine uygulanacak sildenafilin en-boy oranı flep cerrahisine uymayan fleplerin yaşanabilirliğini artırması amaçlanmış ve bunun pratikte kullanılabilirliği düşünülmüştür.

## **GENEL BİLGİLER**

Flep doku eksiklerinin onarımı için vücudun belirli bölgelerinden oluşturulan, tabanı veya pedikülünden giren arter ve venlerle beslenen, deri, deri altı, fasya, kas, kemik dokularını veya bu dokuların bir kısmını bir arada içerebilen doku parçasıdır. Hazırlandığı bölgeye verici (donör) alan, taşındığı bölgeye de alıcı alan (defekt) adı verilir. Flebin verici alana bağlı kalan ucundaki deri kısmına flep tabanı ya da flep pedikülü denmektedir. Flebin vasküler kaynağı deri, deri altı, derin fasya ve kas içerebilen bu pedikül içerisinden geçer.

Yara bakımı tarihçesi insanoğlu ile birlikte başlar. Flep cerrahisinin temelleri ise M.Ö. 6. Yüzyıla dek uzanmaktadır. Ünlü Hint cerrah Sushruta kendi adlı yapıtında kulak ve burun doku eksikliklerinin onarımında kullandığı alın fleplerinden bahsetmiştir. Hint plastik cerrahi öğretisi Araplar aracılığıyla Avrupa kıtasına gelmiş ve özellikle 15. Yüzyılda Sicilya'da Branca Ailesi'nin öncülüğü ile geniş uygulama alanı bulmuştur<sup>2,5,17</sup>. İlk plastik cerrahi kitabı 1597 yılında Gaspare Tagliacozzi tarafından yayınlanmıştır. Bu kitapta burun onarımında kol fleplerinin kullanımının ayrıntıları açıklanarak modern plastik cerrahiye adımda dönüm noktası atılmıştır. 19. yüzyıldaki çalışmalar Graefe 1818, Hamilton 1854, Mutter 1843, Dieffenbach 1845, Gersuny 1887 ve diğerleri üzerinde ağırlık kazanır. Flep transferinin modern teknikleri 1. Dünya Savaşı yıllarında basılan "Tüp Flep" tekniğinin anlatıldığı makaleleri ile Gillies ve Filatov'a aittir. Bu makalelerde tüp flep cerrahisi ilkeleri dışında flep geciktirme (delay) fenomeninden de bahsedilmiştir<sup>2,5,17,18</sup>.

1950 – 1975 yılları baş boyun bölgesi ile ilgili birçok flebin tanımlandığı dönem olmuştur. Bakanjian ve Mc Gregor'un aksiyel paternli deri fleplerini bu

dönemde tanımlamaları, flep cerrahisinde önemli adımlar atılmasını sağlamıştır. Kas flebi ilk defa Ger tarafından 1968 yılında tanımlanmıştır<sup>2,5,17,18</sup>.

1970'li yıllar ile 1980'li yıllar yeni flep tanımlanması, kas ve kas-deri fleplerinin kullanımının yaygınlaşmasıyla geçmiştir. Fasya-deri ve kas-deri fleplerindeki gelişmelere ek olarak ameliyathane mikroskopunun kullanım alanına girmesi ile birlikte serbest doku aktarımları gündeme gelmiş ve cerrahide yeni bir çağın kapısı ardına dek açılmıştır. Buncke, Hari, Taylor ve diğer cerrahların öncülüğünde mikrovasküler serbest doku aktarımları gerçekleştirilmiştir<sup>2,5,17,18</sup>.

## **DERİ FLEPLERİNİN SINIFLANDIRILMASI**

### **A – Kan akımlarına göre sınıflama**

1. Random kalıplı flepler
2. Aksiyel kalıplı flepler
  - i. Peninsular kalıplı flepler
  - ii. Ada (island) aksiyel kalıplı flepler

### **B – Lokal ya da uzak oluşlarına göre sınıflama**

#### **1. Lokal deri flepleri**

##### **a – Bir pivot nokta etrafında rotasyon yapan flepler**

- i. Rotasyon flepleri
- ii. Transpozisyon flepleri
- iii. İnterpolasyon flepleri

##### **b - İlerletme flepleri**

- i. Tek pediküllü ilerletme flepleri
- ii. İki pediküllü ilerletme flepleri
- iii. V- Y ilerletme flepleri

#### **2. Uzak deri flepleri**

##### **a – Uzak direkt flepler**

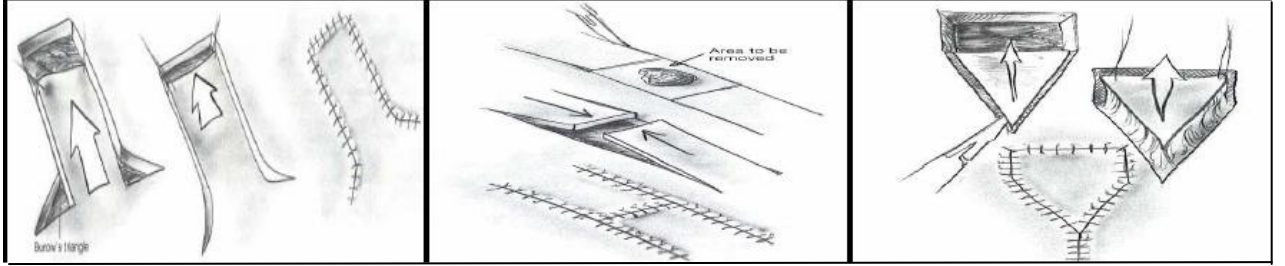
##### **b – Uzak indirekt flepler**

- i. Bir taşıyıcı ile transfer
- ii. Migrasyonla transfer

## LOKAL FLEPLER

Verici alana komşu olan defektlerin kapatılmasında kullanılır. Genellikle alıcı alan ile renk, yapı, kıl içerme ve kalınlık açısından benzer özelliklere sahiptir. Uzak fleplere göre daha az evreli ameliyat ve daha kısa süre hastane kalım süresi gibi avantajlara sahiptir. Defekte doğru yaptıkları hareket tiplerine göre: İlerletme, rotasyon, transpozisyon ve interpolasyondur.

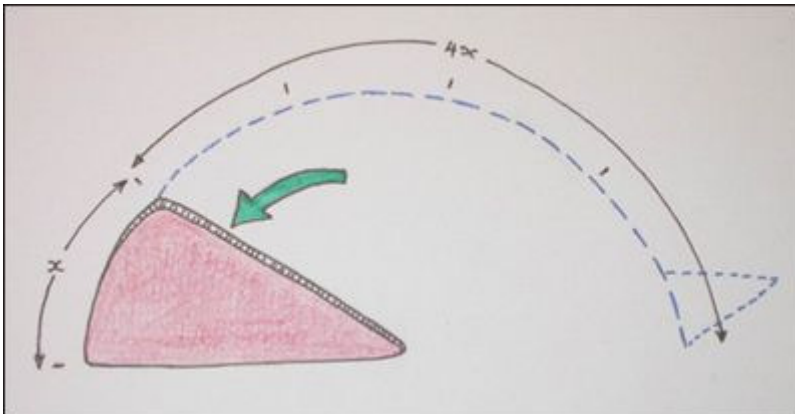
**İlerletme Flepleri:** Tek pediküllü, bipediküllü ve V-Y ilerletme flepleri şeklinde kullanılmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Tek pediküllü ilerletme flepleri ile V-Y ilerletme flebi

**Transpozisyon Flepleri:** Dörtgen şeklinde deri ve derialtı dokularından oluşmaktadır. Komşuluğundaki defekti kapatmak amacıyla lateral yönde hareketlendirilerek kullanılırlar.

**Rotasyon Flepleri:** Primer defektin üçgen şeklinde bir segmentinin oluşturduğu, yarım daire şeklinde hazırlanan fleplerdir (Şekil 2).



Şekil 2: Rotasyon flebi



**İnterpolasyon Flepleri:** Yakın ama flebe bitişik olmayan bir defektin kapatılmasında kullanılan ve rotasyon yaptırılarak hareket ettirilen dörtgen şekilli fleplerdir.

### **UZAK FLEPLER**

Alıcı alana uzak bir bölgeden hazırlanan fleplerdir.

Direkt flepler, alıcı ve verici alanların flebin taşınabilmesi için birbirlerine yaklaştırıldığı transpozisyon flepleridir. El defektlerinin onarılmasında kullanılan kasık flebi veya çapraz parmak flebi bu fleplere örnek olarak verilebilir.

İndirekt flepler, verici alandan alıcı alana transfer edilemeyen bir aracı alan kullanılarak oluşturulmuş, uzak bir bölgeden hazırlanan fleplerdir. Daha önce sık kullanılan tüp flepler, gövde ve uyluktan hazırlanıp el bileği gibi bir aracı alan ya da migrasyon yöntemi (Waltzing, Caterpillar ve Tumbling yöntemi) yoluyla alıcı alana birkaç seansta taşınan fleplerdir. İndirekt flepler daima tüp haline getirilerek transfer edilirler<sup>19,20</sup>. 1960'lı yıllara kadar sık kullanılan bu flepler genellikle toraks, abdomen ve uyluk bölgelerinden hazırlanılır. İki paralel insizyonla derinin tabandan serbestleştirilmesi ile oluşturulan tüp fleplerde üç temel değişiklik meydana gelmektedir. Bunlar kutanöz ve subkutanöz dolaşım patternindeki değişimler, kan damarlarına eşlik eden sempatik sinirlerin ayrılması ve flepte kısmi iskemi oluşturulmasıdır<sup>19,20,21</sup>. Tüp flep taşıyıcı alana veya migrasyon alanına suture edildikten sonra en az iki ya da üç hafta beklenmeli ve verici alandan evreli olarak ayrılmalıdır. Taşıyıcı alandaki dolaşımın normal olmaması nedeniyle bu süreç geçirilir ve sonrasında skar dokusundan beslenir hale gelir.

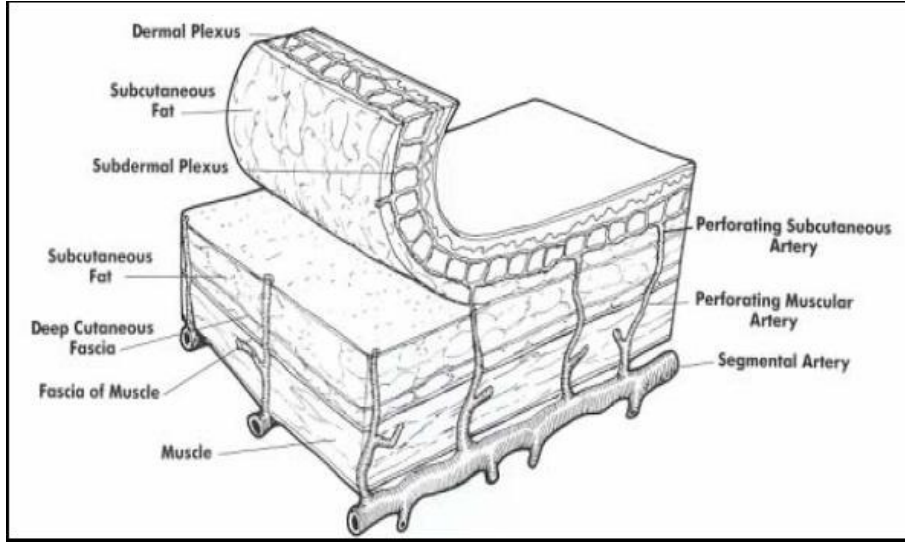
Serbest flepler, istenilen miktarda hazırlanan dokuların besleyici damarları ile birlikte verici alandan alınıp, uzaktaki alıcı alan damarlarına mikrovasküler teknik ile dikilmesi yoluyla taşınan fleplerdir<sup>4,6,17,18</sup>.

### **Fleplerin Kanlanmalarına Göre Sınıflandırılması**

Flep beslenme patternlerinin anlaşılabilmesi için dokuların nasıl kanlandıklarının bilinmesi gerekmektedir. Dokular segmental, perforatör ve kutanöz arterlerden kanlanır. Segmental arterler direkt aortdan köken alırlar ve gövde ile ekstremitelerden kanlanmasından sorumlu büyük ana damarlardır. Perforatör damarlar ise segmental ile kutanöz damarlar arasındaki bağlantıyı sağlayan damarlardır. Kutanöz arterler kendi aralarında muskulokutan ve septokutan damarlar olarak ikiye ayrılırlar.

- 1. Muskulokutan arterlerle beslenen flepler:** Bu damarlar kasi besledikten sonra üzerinde bulunan dermal pleksusa doğru ilerleyen ana damarlardır. Random deri flebi, deri ve deri altı dokuyu içerir ve de pedikülünden giren muskulokutan damarlarla beslenir. Kas-deri flebi ise kas dokusunu besleyen arterlere ek olarak çok sayıda uç arterden de kanlanan oldukça güvenilir fleplerdir<sup>17</sup>.
- 2. Septokutan arterlerle beslenen flepler:** Segmental veya muskuler damarlardan kaynaklanıp kaslar arasındaki fasyal septalardan geçerek üstteki fasya ve deriyi beslerler. Fasyokutan flep, septokutan bir damar üzerinden güvenle hazırlanıp eleve edilebilir. Deriye paralel olarak seyreden septokutan arterler çok sayıda yan dallar vererek geniş boyutlu arteriyel fleplerin hazırlanmasına olanak verirler<sup>17</sup>.

Bahsedilmiş olan bu iki arter tipi üç anatomik seviyede (fasya, deri altı ve deri) beş ayrı pleksus oluşturarak derinin beslenmesini sağlar (Şekil 3).



Şekil 3: Derinin arteriyel desteği ve pleksusları

Fasyal pleksusta, kan damarları fasyanın içinde, altında ve üzerinde seyrederek. Baskın olan prefasyal pleksustur. Kan akımı septokutan ve muskulokutan arterlerden gelir. Subkutan pleksus, yağ dokusunu yüzeyel (yoğun) ve derin (gevşek) olarak ikiye

ayırır. Bu plan anatomik olarak platysma ve skarpa fasyasına denk düşer. Bu sistem özellikle gövdede iyi gelişmiştir. Subdermal pleksus, retiküler dermisen hemen altında subkutan yağın hemen üzerindedir. Bu bölge deri flebinin kenar kanamasının olduğu bölgededir. Buradan çıkan arteriyoller dermal pleksusu besler. Dermal subepidermal pleksus, papiller dermisten başlar ve dermoepidermal bileşkeye kadar uzanır. Bu iki pleksus asıl deri kanlanmasından sorumludur. Dermal pleksusun asıl amacı ısı düzenlenmesidir.

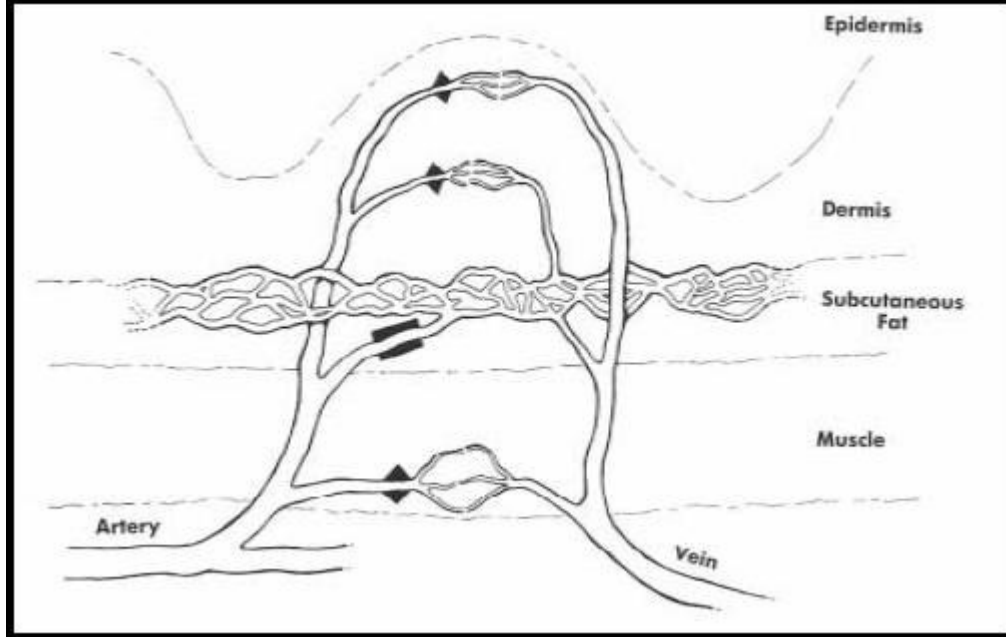
Sonuçta random flepler direkt kutanöz, muskulokutanöz veya fasyokutanöz damarlardan kaynaklanan arteriyoller tarafından perfüze edilen dermal, subdermal pleksus tarafından beslenirler. Arteriyel ya da direkt kutanöz flepler ise segmental ya da muskuler damarların fasya ve üzerindeki deriyi beslemek üzere kaslar arasındaki fasyayı geçmeden önce verdikleri septokutanöz arterer tarafından beslenirler. Bu septokutanöz arterler, kutanöz beslenmeyi sağlamadan önce sıklıkla komşu kaslara dallar verirler. Muskulokutan flepler ise kas, subkutan yağ ve cilt dokusu içerirler ve üçüncü bir anatomik kavram olarak değerlendirilebilirler. Kas üzerindeki cilt arteriyel perforatörlerden beslenirken, kas komponenti majör damarların dalları tarafından beslenir. Fasyokutan flepler ise heterojen bir gruptur. Bu fleplerin perforatörleri intermuskular olabileceği gibi, kutanöz arterleri fasyanın yüzeyindeki arteriyel pleksustan da kaynaklanabilir<sup>2</sup>.

## **FLEP FİZYOLOJİSİ**

Mikrodolaşım, çapları 300 mikronun altındaki arteriyollerden başlayıp uç arteriyoller, prekapiller sfinkterler, kapillerler, postkapiller venüller, toplayıcı venüller ve yine 300 mikron çaplı venüllere doğru ilerler. Arteriyovenöz anastomozlar ise kapiller ağ yakınında arteriyel ve venöz dolaşımını birleştirir. Buradaki kas hücreleri çevrelerinde zengin sinir ağı bulundurulur. Kimyasal ve elektriksel uyarılar sonucunda dilate olurlar. Bu şantlardan geçen kan kapiller yatağı atlayıp ilerlemiş olur.

Bu sistem üç ayrı dermal tabakada yer alır. Yüzeyel pleksus arteriyel ve venöz yapıları içerir ve ısı değişimi ile derinin beslenmesinde rol alır. Orta pleksus venöz ağırlıklı olup, ısı değişimi ve savunma sistemlerini içerir. Derin pleksus arteriyel ve venöz yapıda olup ısının korunması ve şantlardan sorumludur. Bu damar ağlarının yoğunluğu vücutta farklı dağılım gösterdiğinden değişik bölgelerden hazırlanan fleplerde dolaşım da farklı olmaktadır. Bu pleksuslar derinin yara iyileşmesine yanıtından sorumludur. Yaşlanma, radyasyon, sigara ve yanıklarda olumsuz etkilenir.

Diğer taraftan doku genişletici uygulamaları sırasında yeni damarların oluşumunu da sağlarlar (Şekil 4).



Şekil 4: Arteriyovenöz şantların cilt dağılımı

Lenfatik sistemi de bu sisteme dahil etmek pek yanlış olmaz. Bu sistem lenfatik kapillerler, toplayıcı lenfatikler ve lenf nodlarından oluşur. Flep kaldırımında bu kanalların kesilmesine bağlı flep ödemi sıklıkla da ada fleplerinde belirgin olarak gözlenebilir.

Deri dolaşımının sistemik kontrolünde en önemli etken sinir sistemidir. Hipotalamus tarafından kontrol edilir. Damar duvarlarındaki alfa adrenerjik ve serotonerjik reseptörler vazokonstriksiyon, beta adrenerjik reseptörler ise vazodilatasyona yol açarlar. Sempatik tonusun azalması, özellikle arteriyovenöz anastomozlarda belirgin vazodilatasyona, artması da vazokonstriksiyona neden olur. Humoral düzenleme sistemi içerisinde adrenalin ve noradrenalin doğrudan alfa adrenerjik reseptörleri etkileyerek vazokonstriksiyona neden olurlar. Serotonin vazokonstriktör, histamin ve bradikinin ise vazodilatatör etki gösterir. Araşidonik asit metabolitlerinden Tromboksan A<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub> – alfa güçlü vazokonstriktör, PGE<sub>1</sub> vazodilatatör etkilidir. Prostosiklin güçlü bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Lökotrienlerin deri dolaşımını artırdıkları gösterilmiştir<sup>4</sup>.

Deri dolaşımının lokal kontrolü metabolik düzenleme ile birlikte deride fazla olmakla beraber, hiperkapni, hipoksi, asidoz ve interstisyel potasyum artışı vazodilatasyona yol açar. Fiziksel düzenlemede perfüzyon basınının artışı damarlarda gerilmeye yol açarak vazokonstriksiyonu tetikler. Bu işlem, 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<sup>4</sup>.

## **FLEP PATOFİZYOLOJİSİ**

Flep kaldırıldığında vasküler bir dengesizlik oluşur. Sempatik innervasyon ortadan kalkar ve iskemi gelişir. Bu deri artık ısı düzenleyici bir organ olarak değil, humoral, metabolik ve fiziksel düzeneklerin yardımıyla kendine özgü hemodinamik bir denge kurarak yaşamaya çalışan bir doku olarak vardır. Yaşamaya için 8-12 saat içerisinde yeterli bir dolaşım ile beslenmesi, iskeminin yol açtığı hasarların azaltılması gerekmektedir. Oluşan değişiklikler üç grupta toplanabilir:

- 1. Anatomik değişiklikler:** Transvers yerleşimli damarlar arasında bulunan anastomozlarda dilatasyonlar oluşur. Cerrahi travmanın yol açtığı inflamatuvar yanıt sonucu flep pedikülündeki damar sayısı artar. Bu durum iki ya da üç hafta kadar devam eder. Dört ya da beş gün sonra çevre dokulardan ilerlemeye başlayan yeni damarlar flep damarlarıyla bağlantı kurmaya başlar. Katekolaminler flep kaldırıldıktan sonra ortadan kaybolmaya başlar ve otuz saat sonunda tümüyle yok olurlar. Tekrar ortaya çıkmaları reinnervasyon göstergesidir ve dört ile sekiz haftayı bulur.
- 2. Hemodinamik değişiklikler:** Birinci günde flep pedikülündeki kan akımı %100 iken flep distalında bu oran%18'e kadar düşer. İlk haftada %65, ikinci haftada %75-90 seviyelerine yükselir. Bir ay içinde de normale döner. Distaldeki flep kaybının birinci nedeni arteriyel yetersizliktir. Akut ve geciktirme uygulanmış fleplerin distalindeki şant akımlarında herhangi bir değişiklik görülmemiştir.
- 3. Metabolik değişiklikler:** Flep distalinde doğru ilerledikçe lokal oksijen, glikoz ve ATP düzeyleri hızla azalır. Glikoz tüketimi ilk üç günde en yüksek seviyede olup, yedinci günde normale döner. Laktat yapımı artar. cAMP akut dönemde azalır, 12 saat sonra canlı kısımlarda

belirgin olarak artar. Tüm bunlar metabolik aktivite artışını gösteren işaretlerdir. İskemi kısımlarda ise anaerobik metabolizma artar ve ortaya serbest oksijen radikalleri çıkar. Fibrinolitik aktivite ilk 24 saatte belirgin olarak azalır. Trombosit agregasyonunda ve araşidonik asit metabolizmalarında bozukluklar ortaya çıkar.

## **FARMAKOLOJİK AJANLARIN FLEPLERE ETKİSİ**

Cilt kan akımının düzenlenmesi daha önce belirtildiği gibi sistemik ve lokal kontrol altında tutulmaktadır. Sistemik kontrol hem nöral hem de humoral olarak düzenlenir. Bu düzenlemeler içerisinde nöral düzenleme daha baskındır. Sempatik lifler ve alfa – adrenerjik reseptörler vazokonstriksiyonu uyarırken, beta – adrenerjik reseptörler ise vazodilatasyonu uyarmaktadır. Arteriyovenöz anastomozlarda bulunan serotonerjik reseptörler de uyarılma sonucu vazokonstriksiyona neden olmaktadır.

Humoral düzenleme ise sistemik vazoaktif maddeler ve bunların özgün reseptörleri ile olmaktadır. Adrenalin ve noradrenalin alfa – reseptörleri üzerinden bu düzenlemeye katkıda bulunmaktadırlar. Diğer sistemik vazokonstriktör ajanlar Serotonin, Tromboksan A<sub>2</sub> ve Prostoglandin F<sub>2α</sub> iken vazodilatatör ajanlar ise Prostoglandin E<sub>1</sub>, Pprostasiklin, Histamin, Bradikinin ve Lökotrien C<sub>4</sub> – D<sub>4</sub> tür<sup>4</sup>.

**Sempatolitik Ajanlar:** Rezerpin ve Guanitidin noradrenalin salınımını azaltırlar. Ameliyat öncesi verilmeleri sonucu etkili olduklarına dair yayınlar mevcuttur<sup>4,17</sup>.

**Alfa – Adrenoreseptör Bloğu:** Fenoksibenzaminin teorik olarak flep yaşayabilirliğini artırması gerekmektedir. Fakat deneysel çalışmalarda başarısı şüpheli bulunmuştur. Fentolamin ve timoksamin ile ilgili destekleyici deneysel çalışmalar mevcuttur<sup>4,17</sup>.

**Beta – Adrenoresptör Uyarıcıları:** İskelet kasında vazodilatasyona yol açan ajanlardır. Kas flepelrinde etkinlikleri gösterilmişken, deri flepelrinde bu yararlarını destekleyici bulgulara rastlanılmamıştır<sup>4,17</sup>.

**Serbest Radikal Engelleyicileri:** Oksijen metabolizma ürünleridir. Hücreler bu ürünlerin zararlı etkilerinden korunmak için enzimatik kontrol sistemleri, metal şelatörler ve antioksidan kullanırlar. Allopurinol ksantin oksidaz inhibitörüdür. İskemide ksantin dehidrogenaz ile ksantin oksidaz üretilir. Bu da oksijen radikalleri oluşumunu tetikler. Allopurinol ile doku iskemisine bağlı kısır döngü engellenmiş olur.

Serbest oksijen radikallerinin yara iyileşmesine olan etkisi, temizleyicileri kullanılarak dolaylı yollardan gösterilmiştir. Shandall ve arkadaşları tavşanlarda yaptıkları kolon anastomozlarından sonra bölgeye iskemi uygulayıp, Aprotonin ve Süperoksit Dismutaz'ın etkilerini araştırmış ve iyileşmeyi artırdığını göstermişlerdir<sup>22</sup>.

Vitamin E ve C de serbest radikal oluşumunu baskılar. Plazmada bulunan ürik asit de C vitamini gibi davranan antioksidan bileşiklerdendir. Bu üç madde plazmadaki toplam serbest oksijen radikali yakalama aktivitesinin %50-70 inden sorumludur<sup>23</sup>. Diğer antioksidan ajanlar olarak beta karoten, dimetil sülfoksit ve seruloplazmin sayılabilir<sup>24</sup>.

**Nitrik Asit Uyarıcıları:** Nitrik oksit (NO) kısa ömürlü, lipofilik, L-arginin'den NADPH bağımlı enzim olan nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından endotelial hücrelerde oluşturulan bir moleküldür. NO damar gevşemesi fizyolojisinde, anjiyogenezin uyarılmasında, nörotransmisyonunda, trombosit agregasyonunun baskılanmasında, immün savunmada ve hücre içi iletişimde görev yapar. Eşlenmemiş bir elektronu vardır. Bazo reaktif nitrojen türlerinde DNA hasarı ve onarımını engelleyici fonksiyonu da mevcuttur<sup>25,26</sup>. NOS kurucu (constitutive) ve sitokin uyarıcı (inducible) olmak üzere iki kategoride gruplandırılır. CNOS tarafından çok kısa sürede üretilen NO az miktarda olup daha çok fizyolojik olayların devamında rol oynarken, iNOS çok daha fazla miktarda NO sentezleme yeteneğine sahiptir. iNOS üretimi konak savunması için oldukça önemlidir. Çünkü NO mikroorganizmalar için toksik bir maddedir.

Nitrik Oksit'in flep modellerinde yaşayabilirliği artırıcı etkisi mikrovasküler yataktaki düz kas hücrelerini gevşetmesi ile açıklanır. Deneysel çalışmalarda flep yaşamasını atırmakta, aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörünü artırarak da flep yaşayabilirliğini artırmaktadır<sup>27-30</sup>. Fakat hipotansif etkinliği nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır. NO kaynağı olan L-arginin de benzer etkinliği olan bir ajandır ve deneysel çalışmalarda cilt fleplerinde iskemik nekrozu azalttığı gösterilmiştir<sup>31,32</sup>.

**Anjiyogenez Üzerinden Uyarım:** Yeni damar oluşumu sürecinse en önemli faktörün Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) pşduü bilinmektedir. İn vitro modellerde iskemik deri fleplerinin yaşayabilirliği ile yeni endotelial hücre oluşumunun direkt ilişkili olduğu ve bu süreçte VEGF'nin primer düzenleyici olduğu tespit edilmiştir<sup>33-35</sup>. Bu nedenle parenteral ve topikal olarak flep damarlanma artışı için yıllarca kullanılmıştır<sup>27</sup>.

## **YARA İYİLEŞMESİ**

Yara, normal anatomik yapı ve işlevde ortaya çıkan bir bozukluk olarak tanımlanabilir. Onarım, yaralanmaya karşı doku bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yönelik olarak vücuttaki tüm sistemlerde ortaya çıkan doğal yanıttır. Yirminci yüzyılın başlarında antibiyotiklerin bulunması, daha sonra moleküler biyoloji, immünohistokimye ve son olarak da biyomühendislik alanlarında ulaşılan yeni noktalar yara iyileşmesinin metabolik, hümmoral ve hüccresel düzeyde anlaşılmasını kolaylaştırmıştır. Yara iyileşmesi ardışık olarak başlayan fakat birbiri ile bağlantılı ve iç içe geçmiş karmaşık bir biyokimyasal ve hüccresel olayların bütünüdür. Bu fazlar keskin sınırlarla birbirinden ayrılmamakla birlikte sekiz farklı bölümde değerlendirilebilir:

**Doku Hasarı:** Mikrovasküler düzeydedir ve yara içine kanama meydana gelir. Hasarlanmış vasküler yapılar kanamayı azaltmak için hızla büzüşerek pıhtılaşma periyodunun başlamasını sağlarlar<sup>36</sup>. Bu olay saniyeler içerisinde gerçekleşmektedir ve primer hemostaz olarak adlandırılır.

**Pıhtılaşma:** Sekonder hemostaz ile sağlanır. Trombositler pıhtılaşma faktörlerini aktive ederken trombin de trombositleri uyarır<sup>36</sup>. Hageman faktörü kompleman ve kini sistemlerini uyarırken membran hasarı da araziidonik asit yolunu başlatır. Böylece ortama salınan kemotaktik ve vazoaaktif düzenleyiciler küçük çaplı damarlarda birkaç dakika süren vazokonstriksiyona yol açarlar. Bunu aktif olarak ortaya çıkan vazodilatasyon izler<sup>37</sup>. İntrensek ve ekstrensek pıhtılaşma yollarının son ürünü olan fibrin, hasarlanmış bölgede oluşan tıkaçı sağlamlaştırarak tam hemostazı sağlar. Oluşan pıhtı, trombositleri, kan hüccrelerini ve plazma proteinlerini yakalar. Pıhtı içerisinde hapsolan trombositlerin yoğun olan granüllerinden salgılanan ADP, agregasyonu artırırken, serotonin, histamin ve bradikinin ile birlikte damar geçirgenliği artar<sup>38</sup>. Alfa granüllerinden salınan çeşitli büyüme faktörleri [Trombosit Büyüme Faktörü (TGF), Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) vb] ise inflamasyon hüccrelerini ortama doğru çekmeye başlarlar<sup>39</sup>.

**Erken İnflamasyon:** Komplemanın klasik yoldan aktivasyonu ile birlikte inflamasyon fazı başlar ve yara 24-48 saat içerisinde granüositler tarafından işgal edilir. Bu hüccreleri yara bölgesine kompleman ürünlerinden C5a, bakteri kökenli peptid ürünleri ve trombosit büyüme faktörü çeker. Granüositler yandaki damar endotel hüccrelerine marginasyon ile tutunarak aktif olarak ilerler. Ana işlevleri



bakterileri ve yabancı maddeleri debris yoluyla yaradan uzaklaştırmak ve böylece enfeksiyonu önlemektir<sup>39</sup>.

**Gec İnflamasyon:** Dolaşımdaki monositler yara içine girdikten sonra makrofaj halini alırlar ve 48-72 saat içerisinde baskın hücre grubunu oluştururlar. Yara iyileşmesindeki anahtar hücreleridir. Kompleman, pıhtılaşma ürünleri, IgG parçaları, kolljen ve elastin yıkım ürünleri ile sitokinler makrofajları kendilerine çekerler. Makrofajlar, fagositoz yapmakla beraber büyüme faktörlerinin ve anjiyogenetik faktörlerin de başlıca kaynağıdır. T lenfositleri bu aşamada yaraya giren en son hücre grubudur. İnterlökin – 1, IgG ve kompleman ürünleri tarafından yaraya çekilirler<sup>39</sup>. Salgıladıkları lenfokinlerden interferon gama'nın endotel üzerinde bağışıklık düzenleyici etkisi vardır. Çeşitli lenfokinlerin fibroblast birikimi ve kollajen sentezi üzerine hem uyarıcı hem de engelleyici etkileri vardır. Bu iki etki arasında hassas bir denge mevcuttur<sup>40</sup>.

**Kollajen Sentezi:** Fibroblastlar büyüme faktörlerinin uyarıları ile ekstrasellüler matriks içinden yaraya doğru göçerler. Pıhtıdaki fibrin, fibronektin ve kollajen liflerine yapışarak çoğalırlar. Fibronektin boyunca ilerleyerek yarayı çaprazlarlar ve kollajen sentezi için bir ağ oluştururlar. Yedinci günde yaradaki baskın hücre grubudurlar ve beşinci günden itibaren kollajen sentezlemeye başlamışlardır. Bu sentez işlemi iki ya da üç haftaya kadar doğrusal oranda artar. Yüksek laktat düzeyi, yeterli oksijen düzeyi ve büyüme faktörlerinden özellikle de TGF – beta kollajen sentezini uyarır<sup>40</sup>.

**Anjiyogenez:** Yeni kan damarlarının oluşumudur ve dördüncü günde belirginleşir. Primer uyarıcı VEGF'dir. Erken dönemde trombositlerde salgılanan TGF ve PDGF de dolaylı olarak bu sistemi uyarır. Makrofajların salgıladıkları faktörler de anjiyogenezde başrol oynar. Tüm bu moleküller endotel hücreleri için kemotaktik etkinliğe sahiptir. Endotel hücreleri çoğalmayla birlikte yara yüzeyinde kapiller tomurcuklar oluştururlar. Doku plazminojen aktivatörü ve kollajenaz, kapiller tomurcuklardan köken alır ve hücrel invazyonun çevredeki kötü damarlanmaya sahip doku içine ilerlemesini sağlarlar. Tomurcuklar halkalardan oluşan bir ağ yapar ve bu yapı diğer halkaları birbirine bağlayarak kapiller yatak oluşturur. Böylece eritrositler ve plazma yeni oluşmuş mikrodamarlarda dolaşmaya başlar<sup>37,38</sup>. Erişkin bir organizmada fizyolojik anjiyogenez menstrual siklus sırasında uterus epitelinin yenilenmesinde, ovum ve korpus luteum şekillenmesinde, hatta spermatogenezde de gözlenmektedir<sup>41,42</sup>. VEGF ve diğer anjiyogenik maddelerin üretimi epidermal ve internal yaralarla, kemik kırıklarında önem göstermektedir. Geçmişteki yeni damar

oluşumunun embriyolojik dönemle sınırlı kaldığı görüşünün aksine kemik iliği ve periferik dolaşımdaki kök hücre/endotelyal hücre öncüllerinin etkisiyle iskemik dokularda neovaskülarizasyonu gösteren birçok çalışma olmuştur<sup>43</sup>.

**Epitelizasyon:** Epitel hücrelerinin mitozu 48-72 saat arasında başlar. Epitelizasyonu düzenleyen en güçlü büyüme faktörü Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) dir. Yara temiz, bazal lamina sağlam ve yara nemi yeterli dengede tutulmuşsa epitelial örtünme hızı artar. Kısmi kalınlıktaki yaralarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma olurken, tam kat yaralarda epitel yalnızca yara kenarlarından ilerler. Yeni oluşan epitelium hiçbir zaman normale dönüşmez. Bu hücrelerin yara üzerindeki hareketi gün içinde birkaç mm'dir.

**Remodelasyon:** Kollajen yapım ve yıkımı ekstrasellüler matriks remodelasyonu ile birlikte devam eder ve 21 gün sonra sabit bir dengeye ulaşır. Kollajen yıkımı fibroblastlar, granülositler ve makrofajlarca salgılanan matriks metalloproteinazlar tarafından sağlanır. Bu enzimler TGF – beta tarafından inhibe edilir. Kollajen miktarı, çarpa bağlanma yoğunluğu ve yapım-yıkım arasındaki denge yaranın gücünü belirler. Erken dönem yara iyileşmesinde çoğunlukla embriyonik Tip III kollajen bulunurken, normal deri oranı olan Tip I/Tip III=4/1 oranı elde edilene kadar Tip I ile yer değiştirir. Olgunlaşma fazının süresini hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, yaranın vücuttaki yerleşimi ve inflamasyon periyodunun süresi gibi çoklu değişkenler belirler. Yeniden şekillenme hiçbir zaman normal haline benzemez. Deri ve faysa ancak eski gücünün %80-90'ına ulaşabilir.

### **FLEP GECİKTİRME (DELAY)**

Geciktirme bir flebin yaşayan bölümünün uzunluğunu artırmak amacıyla kullanılır ve cerrahi olarak flebin tabanı veya pediküllerinden biriyle bağlantısının kesilmesi ile sağlanmaktadır. Aksiyel, muskulokutan, fasyokutan flepler ile serbest mikrovasküler doku transferlerindeki son gelişmeler nedeniyle bu işlem daha az kullanım alanı görmektedir.

Flep cerrahisinde uzun zamandır kullanılan evreli flep aktarım işlemi ile daha geniş doku taşınabilmektedir. Transfer öncesi kanlanmanın kısmen kesilmesi ile fleplerde iskemi toleransı ve damarlanma artışı gösterilmiştir. İlk çalışmalarda damar çapında, flep aksı boyunca damarların yeniden yönlenmesinde, damar sayısında ve kan akımında artmalar gösterilmiştir. Ayrıca farklı çalışmalarda geciktirme işlemi ile

flebin hipoksik koşullarda yaşamaya alıştırıldığı dabelirtilmiştir. Bu da damarlanma artışı görüşü ile çelişmektedir<sup>44</sup>.

İskemi, geciktirme işleminin önemli bir bileşenidir. Artmış pCO<sub>2</sub> düzeyleri flep revaskülarizasyonu ile yaşayabilirliği artırmaktadır. Yapılan araştırmalar ile flebin distal bölümünün daha hipoksik olmasına karşın revasklarizasyonunun uyarılmasının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Fleple alıcı yatak arasındaki revaskülarizasyon ameliyattan 3-4 gün sonra en hipoksik kısım olan distal uçtan başlamaktadır. Diğer bir mekanizma ise arteriyovenöz şantlardır. Bu şantlar sempatik sistem kontrolü altındadır ve farmakolojik ajanlar tarafından uyarılabilmektedir. Başlangıçta flep kaldırımı sonrası oluşan hiperadrenerjik cevaba bağlı vazokonstriksiyon yaklaşık 18-36 saat sürer. Bu durum birkaç gün içersinde flep nekrozu olarak geri dönebilir. Flebin ikinci aşamada kaldırılması ile bu faz ortadan kaldırılı ve vazokonstriksiyon oluşmaz. Geciktirme işlemi ile oluşturulan sempatektomi, arteriyovenöz şantların açılmasını ve flep kanlanmasının artmasını sağlar. Böylelikle flep iki aşamada kaldırıldığı takdirde tek aşamada yapılmış olan flepteki en/boy oranından daha fazla oranda bir flep kaldırılabilir<sup>4,5,6,44</sup>.

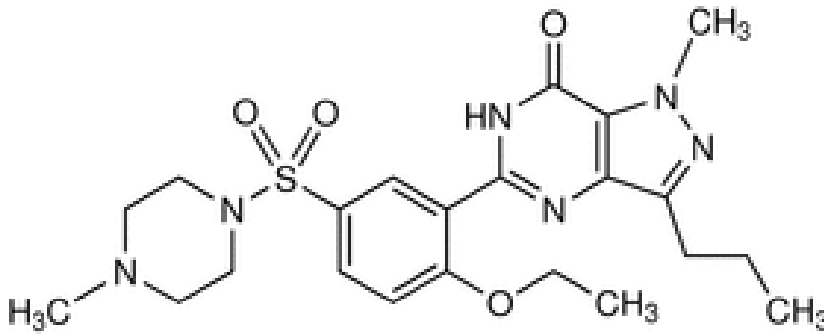
Geciktirme sonrası mikroanjiyografik çalışmalar insanlar, domuzlar, tavşanlar ve köpeklerde yapılmıştır. Geciktirme işleminin zamanlamasına ait bilgiler farklılık gösterebilmektedir. Beşinci günden 3-4 haftaya kadar olan zaman birimi içersinde uygulanabileceği bildirilmiştir<sup>45</sup>. Cellegari ve Taylor ise çalışmalarında standart bir gecikmenin beşinci günde yapılmasının uygun olacağını savunmuşlardır<sup>44,46</sup>. Fisher ise deneysel çalışmalarında bu işlemi takiben kanlanmanın artışının bir hafta sonunda en yüksek seviyeye ulaştığını göstermiştir<sup>5</sup>.

## **SİLDENAFİL SİTRAT**

Siklik guanozin monofosfat (cGMP) vasküler yapıların düz kaslarında gevşemeye yol açan ikincil bir habercidir. Konsantrasyonu cGMP nin sentezinde yer alan guanil siklaz ve yıkılımını sağlayan fosfodiesterazlar (PDE) tarafından düzenlenmektedir<sup>47</sup>. Fosfodiesteraz enziminin vücutta 11 adet izoenzii bulunmaktadır. Bu izoenzimlerin doku dağılımları ve cGMP'ye etkileri bakımından farklılıklar göstermektedir<sup>48</sup>. PDE-5 enzimi en sık peniste bulunan corpus kavernosumda yer almakla beraber daha düşük seviyede diğer dokularda da bulunmaktadır<sup>16</sup>. Sildenafil sitrat PDE-5'in spesifik bir inhibitörüdür ve cGMP'yi artırır. Antianjinal ilaç çalışmaları sırasında umulmayan bir yan etki olarak erkeklerde

ereksiyonu artırdığı görülmüştür. Bu özelliğinden yararlanılarak halen günümüzde erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sildenafil sitrat'ın kimyasal adı [1 - {4 - etoksi - 3 - (6,7 - dehidro - 1 - metil - 7 -okso - 3 - propil - 1H - pirazolo[4,3-d] primidin - 5 - il) fenilsulfonil} - 4 metilpiperazin sitrat] dır. Molekül formülü  $C_{22}H_{30}N_6O_4S_1$  ve moleküler ağırlığı 474,6 g/mol'dür. 1980'lerde antianjinal ilaç çalışmaları sırasında tahmin edilemeyen bir yan etki olarak erkeklerde ereksiyonu artırdığı görülmüştür. Bu özelliğinden yararlanılarak günümüzde erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca trombositlerin trombüs oluşturmalarını inhibe eder ve arter tıkanmasını engeller<sup>49</sup>.



Şekil 5: Sildenafil sitrat'ın moleküler yapısı

Sistemik arteriyel ve venöz düz kas hücreleri PDE-5 içerir ve nitrik oksit (NO) düz kas hücresi relaksasyonunda birincil mediatördür. PDE-5 düz kas tonusunun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar ve bir grup fizyolojik işlem ve fonksiyonları ile bu işlemi kontrol eder. Reseptörleri aracılığıyla etki ettiği dokularda cGMP birikmesi ve düz kas gevşemesinin kolaylaşmasına ve hedef dokularda kan akımının artmasına yol açar.

Sildenafil sitratın corpus kavernosum dışındaki vasküler yataklarda endotelial fonksiyonu düzeltme potansiyeli yüksekken, sağlıklı deneklerde ve endotelial disfonksiyonlu deneklerde akıma bağlı dilatasyonda sildenafiline tkileri değişebilir. Kalp yetmezlikli hastalarda yapılan çalışmada sildenafil hem endotelial hem de akıma bağlı dilatasyonda iyileşmeye neden olur. Bu çalışmada hastalar sildenafil aldıktan sonra akıma bağlı dilatasyonda dört kat artış sağlanmıştır. Başka bir çalışmada ise aterosklerotik insan koroner arterlerinde asetikoline bağlı vazodilatasyonu belirgin olarak artırırken, normal koronerlerde böyle bir etkisi gözlenmemiştir. Bu da endotelial disfonksiyonlu deneklerde, sildenafilin dieferansiyel bir etkisinin olma olasılığını desteklemektedir<sup>50</sup>.

Toit ve ark'nın ,zole sıçan kalbinde yaptıkları bir çalışmada, sildenafilin enfarkt boyutunu küçülttüğü ve reperfüzyon fonksiyonunu arttırdığı görülmüştür. İskemik kalpte sildenafilin koruyucu etkileri, cGMP seviyelerinin artışı ile yönelindirilir ve böylece myokardiyal K-ATP kanalları açılır<sup>51</sup>. Li Zhang ve ark ratlarda embolik atak sonrası fonksiyonel geri dönüş üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada felç sonrası farelerde sildenafilin nörolojik fonksiyon iyileşmesini hızlandıracağını göstermişlerdir. Sildenafil verilmesi ile kortikal cGMP seviyesi artmış ve anjiogenezis ve sinaptojenesis artması ile nörolojik iyileşmede ilerleme kaydedilmiştir<sup>52</sup>.

Akciğer dokusunda yüksek oranda bulunan PDE-5 konsantrasyonundan dolayı pulmoner arteriyal hipertansiyonla ilgili sildenafil kullanılan birçok çalışma yapılmıştır. Pulmoner hipertansiyonda kullanımı konusunda bugüne kadar elde edilen bilgiler küçük hasta gruplarının gözlemi veya durum raporlarını temel alan araştırmalardır<sup>53,54</sup>. Bazı araştırmalarda akciğer sirkülasyonu üzerine olan akut etkileri, bazılarında ise pulmoner fibrozis ve tromboembolik pulmoner hipertansiyon gibi spesifik klinik durumlar incelenmiştir<sup>55,56</sup>. Baretto ve ark nın yaptığı çalışmada, oral sildenafil uygulanan pulmoner hipertansiyonlu hastaların fiziksel kapasitesi incelenmiştir. Hiç mesafa yürüyemeyen bu hastalar ve iyi bir takip dökümanları olan akciğer venookluzif hastalığı olan hastalar incelenmiş ve egzersiz kapasitelerinin arttığı görülmüştür. Sistemik sirkülasyona selektif etkili olduğu düşünülmüştür<sup>57</sup>. Sildenafil gibi etkili bir oral pulmoner vazodilatör, kalp transplantasyonu sonrası oluşan sağ kalp fonksiyon bozukluğu ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde birkaç gün veya birkaç hafta güvenli bir şekilde kullanılabileceği açıklanmıştır<sup>58</sup>.

Düz kas gevşetme etkisi bilindiği için, sildenafil sitrat kardiyözofagial sfinkter gevşemesine neden olduğu için akalazya hastaları için de önerilmiştir<sup>59</sup>. Anal fissürün cerrahisiz tedavisi için sildenafil sitratla ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Köpek anal sfinkterinde asetil koline bağlı olarak oluşan kasılmalar, sildenafil ile inhibe edilmiştir. Sildenafil 0.1 mM konsantrasyonda bile kasılmalar üzerinde önemli bir inhibitör etkiye sahiptir. Bu da PDE-5 inhibitörü sildenafilin ya da ona bağlı bileşimlerin kornik anal fissür tedavisinde alternatif bir yöntem olabileceği olasılıklarını arttırmaktadır<sup>59</sup>.

Buhimschi ve ark nın insan miyometriyumunda yaptıkları çalışmalarda ise sildenafilin yüksek konsantrasyonlarda, gebe insan miyometriyumunu rahatlatılabileceğini göstermişlerdir. Bu de sildenafil ye da ilgili moleküllerinin gelecekte tokolitik olarak kullanılabileceği olasılığını artırmıştır. Eş zamanlı olarak vajinal uygulamasının da etkili olduğu gözlenmiştir<sup>60</sup>.

Etkin bir kas gevşetici ve vazodilatatör olmasına rağmen kardiyovasküler yan etkileri de bulunmaktadır. Vazodilatatör etkiye rağmen, insanlarda miyokardiyal kasılmada artış veya aritmi gibi yan etkilerinde artış saptanmamıştır<sup>61</sup>. Miyokardiyal infarktüs oranında değişiklik rapor edilmemiştir<sup>62</sup>. Bununla birlikte klinik kullanımında hipotansif etkisine bağlı olarak oksijenasyonda azalma ve sistemik hipoyansiyon, hayvan deneylerinde ise sistemik aortik kan basıncında artma, sağ karotid ve segmental renal arterlerde maksimal akım azalması görülmüştür<sup>63</sup>.

Sildenafil sitrat'ın yan etkileri baş ağrısı, yüz kızarması, dispepsi, nazal konjesyon, mavi-yeşil algılama bozukluğu, diyare, vertigo ve deri döküntüsüdür. Yan etkileri doz arttıkça artmaktadır. Genellikle hafif düzeydedir ve nadiren ilacı bıraktırmayı gerektirmektedir. Nitratların etkisini artırdığından onlarla birlikte kullanımları kontrendikedir. Nitrat türevlerini içeren bir liste hastalara verilmelidir. Mavi-yeşil renklerin algılama bozukluğu, sildenafilin retinada da bulunan PDE-6 yı inhibe etmesine bağlıdır ve geçicidir<sup>64</sup>.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma için ortalama ağırlıkları 200 gr ve ortalama yaşları 15 aylık olan 20 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Bu sıçanlardan 10'u herhangi bir tedavi verilmeyip, standart kaudal tabanlı sırt flebi uygulanmış kontrol grubunu, diğer 10 adet sıçan ise sildenafil sitrat enjeksiyonu uygulanmış ve aynı cerrahi yöntem ile flep oluşturulmuş deney grubunu oluşturdu.

Hayvanlara anestetik indüksiyon için ketamin (50 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) intramusküler olarak verildi. Oda havası solutulan sıçanlar cerrahi masasına prone pozisyonda yatırıldı. Dört ekstremitte flaster ile tespit edildikten sonra sırtları traş edildi ve povidin iyot ile temizlendi.

Bu işlemi takiben derinin tüm katları ile panniculus carnosus da içeren Khouri'nin modifiye ettiği MCFarlane flebi kaudal tabanlı olarak 3x9 cm ölçülerinde tam kat olarak bisturi yardımıyla kaldırıldı<sup>65</sup>. Yara kenarlarından oluşabilecek revaskularizasyonu önlemek için çevre derideki panniculus carnosus tabakası soyularak uzaklaştırıldı. Fleplerin tabandan beslenmelerini engellemek için de derin kas fasyası üzerine steril polietilen örtü yerleştirildi. Flep kaldırıldıktan sonra keskin iğneli, absorbe olmayan 4/0 kalınlığında bir sütür yardımıyla flep tekrar anatomik lokalizasyonda alıcı sahaya eşit mesafelere atılan sütürlerle sütüre edildi (Şekil 6-7).

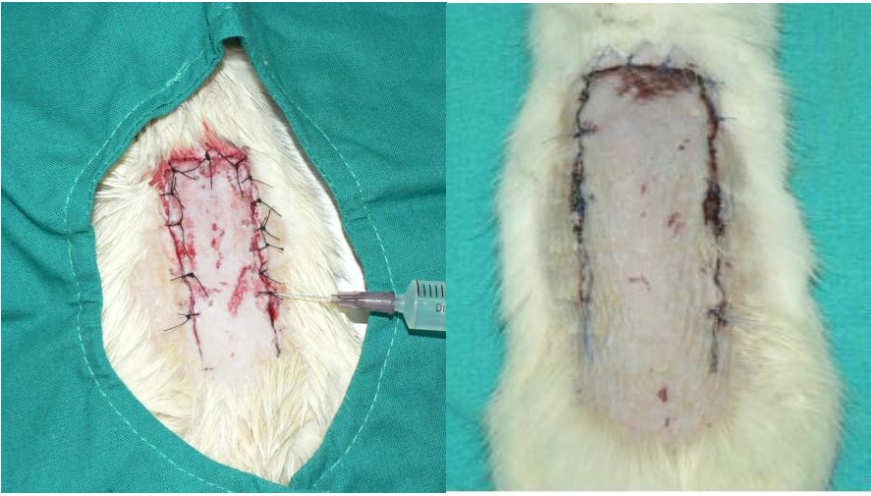
Hayvanlar uyandırılarak kontrol ve çalışma grubu ayrı olmak üzere ayrı kafeslere yerleştirildi. Tüm hayvanlara işlem sonrası çeşme suyu ve standart kemirgen gıdası verildi.

İlk doz flep kaldırımından sonra ve günde bir kez olmak üzere yedi gün boyunca 0.5 mg/kg sildenafil sitrat enjektör yardımıyla verildi (Şekil 8). Deney grubundan iki, kontrol grubundan ise bir hayvan ikinci gün kaybedildiği için yerlerine yeni hayvanlar eklendi. Fleplerin durumları günlük olarak izlendi ve tüm gruplarda işlem sonrası birinci günde flep distallerinde renk değişikliği ve soğukluk saptandı. Dördüncü günde beslenme skıntısı olan flep distallerinde nekroz gelişimi ve demarkasyon hatları belirgenleşmeye başladı (Şekil 11-12). Yedinci günde fleplerde oturmuş nekroz alanları şeffaf asetat kağıdı üzerine renkli asetat kalemi ile flep boyutları ve nekroz hattını içerecek şekilde kopyalandı. Elde edilmiş olan ölçümler milimetrik kağıt üzerine yerleştirilerek ölçüldü ve birbirlerine oranlandı. Canlılığı şüpheli olarak değerlendirilen flep alanları nekrotik olarak değerlendirildi. Nekrotik alan / toplam alan oranı yüzde (%) olarak değerlendirildi. Ayrıca tüm deneklerdeki flep alanları her gün eşit mesafeden Panasonic Lumix DMC-FZ5 5-megapiksel çözünürlüğünde digital fotoğraf makinası ile fotoğraflandı. Dijital ortamda aynı ölçümler Adobe Photoshop programında canlandırıldı ve grafikleştirildi. Anestezi altında yedinci gün 1x1 cm ölçülerinde geçiş hatlarından doku örnekleri histopatolojik inceleme için alındı ve %10'luk formaldehit solüsyonuna kondu. %10 luk formaldehitte testip edilen biyopsi örnekleri parafin bloklara gömüldüler. Mikrotomla 4 mikronluk kesitler alındı ve kesitler Hematoksilen Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Kapiller damar proliferasyonu, fibroblast proliferasyonu, kollajen yoğunluğu ve nekroz yaygınlıkları incelendi. Bu incelemeler için 0'dan +5'e kadar skorlama yapıldı.

Gruplar arasındaki klinik değerlendirmelerin istatistiksel karşılaştırmaları tek yönlü varyans analizi ve Student T testi ile SSPS for Windows programında yapıldı.



Şekil 6-7: Flebin kaldırılması ve tekrardan yerine suture edilmesi



Şekil 8-9: Flebe ilacın uygulanması ve deney grubundaki flepte postop 7. gün



Şekil 10-11: Kontrol ve deney grubunda nekroz yaygınlıkları



## BULGULAR

Fleplerde saptanan nekroz oranları çıkartıldıktan sonra yaşayan flep oranları kontrol grubunda %69,08, çalışma grubunda ise %90,4 olarak bulundu (Tablo 1). Buna göre sildenafil uygulanan deney grubunda saptanılan flep yaşayabilirliği oranı ile kontrol grubu arasında belirgin farklılık olduğu görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p<0.0001$ ).

Ratlar (n=10)	Kontrol (%)	Deney (%)
1	74.3	86.9
2	70.1	92.1
3	70.6	89.3
4	63.2	95.2
5	67.7	79.8
6	73.1	96.7
7	72.6	91.3
8	64.7	89.8
9	70.2	94.1
10	71.3	88.9
<b>Ortalama</b>	69.8±1.42	90.4±2.02
<b>Flep Canlılığı p Değeri</b>	p>0.05	p<0.001

**Tablo 1:** Flep canlılık oranları ve istatistiksel analiz

Yedinci gün alınmış olan doku örneklerinde kontrol ve çalışma gruplarında damar proliferasyonları ve kollajen yoğunluğunda artış olduğu gözlemlendi. Sildenafil uygulanan deney grubunda damar proliferasyonu ve kollajen yoğunluğu skorları yüksek bulundu. Epitelizasyon 2 denek dışında kontrol grubunda ve çalışma grubunda tamamlanmış olup epiderminin devamlı olduğu gözlemlendi. Kontrol grubuna göre Sildenafil uygulanan grupta flep iyileşmesi daha hızlı gerçekleşirken, kontrol grubunda sürecin hala devam ettiği gösterildi.

## TARTIŞMA

Random paternli deri flepleri plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahide oldukça rekonstrüksiyon basamağında sık bir şekilde kullanılmaktadır. Fakat flebin boy oranı enine göre fazla olduğu zaman anatomik, hemodinamik ve metabolik olaylar sonucunda flep distalinde nekrozlar gelişebilmektedir. Bu sorun hastanın hastanın hem tedavi sürecini uzatmakta hem de cerrahın başarısını gölgelemektedir. Bu tür

fleplerin yaşayabilirliğinin olabilmesi için flebin kan dolaşımının yeterli olması gerekmektedir. Dolaşım bozulduğu zaman dokulardaki oksijen seviyesinin düşmesine bağlı olarak, hücre içi metabolizma anaerobik bir hal alır, bu nedenle ortaya çıkan laktat hücre membran geçiş mekanizmasını bozar, hücre içi pH ayarlanamayıp asidik hal alır ve iyonik pompalardaki ATP depolarının tamamen boşalır<sup>66</sup>. Dolaşımın normale dönüp dokulara yeterli oksijen girmesiyle birlikte serbest oksijen radikalleri oluşur. Oluşan radikaller protein, karbonhidrat ve yağ içeren tüm hücre yapılarına toksit etki gösterir. Ayrıca meydana gelecek endotelial hasar trombosit ve nötrofillerin damar duvarına yapışmasına neden olarak pıhtılaşma periyodunu başlatır<sup>67</sup>.

Kutanöz kan akımının en az olduğu bölge olan flep distalında flep kaldırıldıktan 24 saat sonra kan akımı artışı olur. İskemi arkasından revaskülarizasyondaki yetersizlik sonucu no-reflow fenomeni gelişir. Bu da vasküler tıkanma, damar lümeninin daralması, lökosit artışı veya bunların kombinasyonu ile cilt fleplerinde doku ölümüne neden olur. Flep yaşayabilirliğini artıran çalışmaların çoğunda bu basamaklar ya teker teker ya da bir bütün olarak ele alınmış ve bu basamakları etkileyecek güçte madde arayışına girilmiştir. Stewart ve arkadaşları hiperbarik oksijen kullanımının random paternli fleplerde flep yaşayabilirliğini artırdığını göstermiştir<sup>68</sup>. Latifoğlu ve arkadaşları ise nikotin etkisine maruz bırakılmış cilt fleplerine uygulanan kalsiyum kanal blokerlerinin flepler üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir<sup>69</sup>. Zaccaria ise iskemi – reperfüzyon hasarını azaltmak için C vitamini kullanmış ve etkisini göstermiştir<sup>70</sup>. Axford ve arkadaşları ise iskemi önleyici olarak E vitamininin yararlı olduğunu göstermişlerdir<sup>71</sup>. Manson ve arkadaşları sıçan epigastrik ada fleplerinde venöz tıkaç oluşturduktan sonra süperoksit dismutaz uygulamışlar ve fleplerin %50 sinde flep sağkalımı sağlamışlar, kontrol grubunda ise bütün fleplerin nekroza gittiğini göstermişlerdir<sup>72</sup>. Angel ve arkadaşları ise flep nekrozuna neden olan hematomda lipid peroksidasyon ürünlerinde artış sağlamışlar ve serbest radikalleri temizleyicileri kullanarak nekroz oranlarında azalma elde etmişlerdir<sup>73</sup>. Karacaoğlu ve arkadaşları topikal nitrogliserin uygulaması ve parenteral pentoksifilin verilmesi ile flep yaşayabilirliğinde artış sağlamışlardır<sup>74</sup>. Nakatsuka ve arkadaşları domuzlarda deri, kas – deri fleplerinde kapiller dolaşımını artırmak ve bu şekilde flep yaşayabilirliğine etki etmek için glukokortikoidleri araştırmışlardır<sup>75</sup>. Antiagregan ve vazodilatatör ajan olan aspirin flep canlılığını artırmak için çok sayıda çalışmada kullanılmıştır<sup>76-78</sup>.

Sildenafil sitrat'ın flep canlılığının artmasına etkisinin araştırılması günümüzde yenidir. Nitekim Sarıfakioğlu ve arkadaşları random fleplerde sildenafili ratlara oral olarak vermişlerdir. Birinci gruba 3 mg/kg/gün ve ikinci gruba 10 mg/kg/gün tek doz halinde, üçüncü gruba ise 10 mg/kg/gün iki doz halinde uygulamışlardır. Kontrol grubunda %71,6 canlılık oranı varken birinci grupta %73, ikinci grupta %77.4 ve üçüncü grupta ise %83.3 canlılık oranları yakalanmıştır. Bu sonuçlara göre de oral yoldan verilen sildenafil için en etkin dozun günlük 10 mg/kg ve iki doz şeklinde olduğunu bildirmişlerdir<sup>79</sup>.

Ayyıldız ve arkadaşları ise sildenafil sitratın etkinliğini ve güvenli doz aralığını araştırmak için yaptıkları çalışmada sildenafili fleplere lokal olarak uygulamışlar ve en etkin doz aralığını 0,3 – 0,5 mg/kg/gün olarak açıklamışlardır<sup>80</sup>. Akbuğa ve arkadaşları 2008 yılında düzenlenen 30. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi'nde sıçanlarda hazırladığı fleplerde sildenafil ve ubikinonu birlikte ve ayrı ayrı kullandıklarını belirtmişler ve sözlü bildirimlerinde sildenafil etkisinin olumlu yönde olduğunu, yine de daha fazla araştırmaya gerek olduğunu vurgulamışlardır.

Bu bilimsel verileri göz önüne alarak sildenafil uygulanacak fleplerin alıcı yatağını izole ederek sıçanlarda çalışmaya karar verdik. Çalışmaların çoğu ister farmakolojik olsun ister flep tabanlı olsun genellikle sıçanlarda yapılır. İyileşme süreci insanlara göre farklılık gösterebilir. Bunun nedeni deri anatomisinin farklılığıdır. Sıçanlar, köpekler ve tavşanlar gibi deney hayvanlarının cilt derisi gevşektir ve subkutan olarak panniculus carnosus kası mevcuttur. Bu kasın içersinden uzanan damarlarla cilt beslenmeleri sağlanmaktadır. İnsana en yakın deri ise domuzlarda olmasına rağmen bu hayvanların maliyeti, bakımlarının pahalı olması ve müdahalelerinin kolay olamaması nedeniyle çalışmada sıçanlar kullanılmıştır. Flep tasarlanırken McFarlane ve arkadaşlarının tanımladığı standart dorsal sıçan flebi seçildi. Fakat bu flebin distal kısımları bazen greft olarak yaşayabildiği iddia edildiği için Khouri ve arkadaşlarının flebin tabandan beslenmesini engelleyecek yöntem flep çalışmasına dahil edildi<sup>81-83</sup>. Bu sayede sonucun güvenilirliğinin artırılmasına çalışıldı. Çalışmada lokal olarak verilecek sildenafil dozu Ayyıldız ve arkadaşlarının önerdiği 0.5 mg/kg/gün olarak belirlendi. Uygulama otör ve arkadaşlarından farklı olarak enjektör yardımıyla flep pedikül çevresine verildi.

Değerlendirme sonuçlarına göre Sarıfakioğlu ve arkadaşlarının önerdiği günlük oral dozdan çok daha düşük ve lokal kullanım kolaylığı flep yaşayabilirliğine göre

daha yararlı olarak bulunmuştur. Flep yaşayabilirlik oranları ise Ayyıldız ve arkadaşlarının oranlarına benzer sonuçlardadır.

Sildenafil sitrat'ın flep yaşayabilirliğini artırması NO sentezi üzerinden olmakta, vazodilatasyonu artırmakta ve flebi iskemiye karşı koruduğu çalışmada doğrudan ve dolaylı olarak desteklenmiştir. Lokal kullanımı ile sistemik yan etkilerinin önüne geçilebileceği ve lokal kullanımda daha düşük dozlarda kullanılabileceği bizim çalışmamızda gösterilmiştir.

Rohrich ve arkadaşları flep yaşayabilirliğini artırmaya yönelik kullanıma sunulacak bir ilaç veya ilacın uygulaması için bazı özellikler belirtmişlerdir; kolay uygulanabilmeli, ucuz olmalı, güvenilir olmalı, sonuçları etkili olmalı, operasyon sonrası kullanılabilmesi, etki mekanizması tam olarak bilinmeli, elde edilmesi kolay olmalı ve flebi nekrozdan korumalıdır<sup>84</sup>. Bu nedenle hem oral hem de lokal olarak kullanılabilen Sildenafil Sitrat'ın günümüzde klinik flep çalışmalarında uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

## **SONUÇ**

Random patern deri flep cerrahisinde iskemi sonrası oluşacak nekroz kozmetik ve fonksiyonel sorunlar nedeniyle önemli bir komplikasyondur. Hasta yatış süresini uzatması, iş gücü kaybı ve bunlara bağlı olarak getirdiği ekonomik yük işlemi daha da karmaşıktır.

Bu deneysel çalışmada sıçan dorsal flebine günlük olarak 0.5 mg/kg verilen Sildenafil Sitrat'ın kontrol grubuna göre flep yaşayabilirliğini artırdığı, lokal uygulanmasının getirdiği kolaylık ile rahat bir kullanım alanı bulabileceğini tespit ettik.

## ÖZET

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniklerinde cilt defektlerini kapatmak için random paternli cilt flepleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat iskemiye bağlı flep distalinde oluşan nekroz hala ciddi bir problem olup tedavi sürecini ve ekonomik yükü artırmaktadır. Son yıllarda bitkisel, doğal ürünlerle birlikte birçok farmakolojik ajan bu sorunu çözmek amacıyla kullanılmıştır. Flep dolaşımını artıran sildenafil hem gözlem hem de histopatolojik olarak incelendi ve değerlendirildi. Sildenafil verilen grupta flep yaşayabilirliğinin arttığı, yeni damar oluşumu ve kollajen artışında fazlalık olduğu görüldü. Böylece sildenafilin sıçan sırtında oluşturulmuş random patern flepte olumlu etkileri klinik olarak gösterilmiş oldu.

## **SUMMARY**

Random pattern skin flaps are widely used in Plastic Surgery. Necrosis in distal flap sections resulting from ischemia is a serious problem, increasing the cost of treatment and hospitalization. Recently herbal and natural products and pharmacological agents have been used for the solution of this problem. Sildenafil which increases the flap survival was observed and histopathologically examined and reviewed. It was found that in the group that sildenafil was applied the flap viability increased, excess of new vascular formation and collagen formation increased. Consequently it was clinically proved that sildenafil had useful effects at random pattern rat dorsal skin flaps.

## KAYNAKLAR

1. Converse MJ: Intraduction to Plastic Surgery. In Reconstructive Plastic Surgery. Converse MJ, WB Saunders Company, Philadelphia Volume 1, Page: 3-69, 1977
2. Cormack GC, Lamberty BGH: Introduction: The arterial anatomy of skin flaps. Cormack GC, Churchill Livingstone. First Edition. Page: 1, 1986
3. Çağdaş A, Akın Y, Songür E: Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahiye Giriş. Çağdaş A, Ege Üniversitesi Yayınları. Sayfa: 1, 1988
4. Daniel RK, Kerrigan CL: Principles and physiology of skin flap surgery. Mc Charty. WB Saunders Company. Volume 1, Page: 275, 1990
5. Fisher J, Gingrass MK: Basic principles of skin flaps. Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS, Tihrd Edition. Williams&Wilkins. Page: 19, 1997
6. Jankauskass S, Cohen IK, Grabb WC: Basic Techniques of Plastic Surgery, Grabb and smith, Plastic Surgery Edition. Smith JW, Aston SJ. Fifth Edition. Little Brown and Company, Boston. Page: 1-91, 1997
7. Ergun H, Cilingir MG, Apaydın I, et al: The effect of diprone on survival of skin flaps. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 35: 19-22, 2001
8. Tellioglu AT, Uras KA, Yılmaz T, et al: The effect of carnitine on random-pattern flap survival in rats. Plast Reconstr Surg. 108: 959-962, 2001
9. Davis RE, Wachholz JH, Jassir D, et al: Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random pattern skin flaps in rats. Arch Facial Plast Surg. 1: 27-32, 1999
10. Kerrigan CL, Daniel RK: Pharmacologic treatment of the failing skin flap. Plast Reconstr Surg. 70: 541-549, 1982
11. Gürdal M, Kiremitçi S, Pirinççi N ve ark: Greft ve flep tedavisinde doğal balın yara iyileşmesindeki etkisi. Türk Üroloji Dergisi. 29: 245-249, 2003
12. Huemer GM, Wechselberger G, Otto-Schoeller A, et al: Improved dorsal random-pattern skin flap survival in rats with topically applied combination of novamide and nicoboxil. Plast Reconstr Surg. 111: 1207-1211, 2003
13. Corbin JD, Francis SH: Cyclic GMP phosphodiesterase-5: Target of sildenafil. J Biol chem. 274: 13729-13732, 1999
14. Brock G: Sildenafil Sitrata (Viagra®). Grugs Today (Barc). 36: 125-134, 2000
15. Kendirci M, Miroğlu C: Oral tedaviler: Sildenafil: Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (eds): Erkek ve kadın cinsel sağlığı. 187-206, 204
16. Li Z, Xi X, Gu M et al: A Stimulatory role for cGMP-dependent protein kinase in platelet activation. Cell. 112: 77-86, 2003
17. Lamberty BGH, Healy C: Flaps Physiology, principles of design and pitfalls. Mastery of Plastic Reconstructive Surgery. Cohen M. Little Brown and Company. Boston. First Edition. Page: 56-70, 1994
18. Mc Carthy JG: Introduction to Plastic Surgery: Mc Carthy. WB Saunders Company. Volume 1. Page:1, 1990
19. Connely JR. Reconstructive procedures of the lower extremity. Plastic Surgery Edition. Grabb WC, Smith JW. Page:919, 1973
20. Grabb WC, Smith JW. Basic Techniques of Plastic Surgery. Plastic Surgery Edition. Brown and Company. Boston. Second Edition. 1973
21. Strauc MF, Strauc WE. Boston Company. Page:405, 1975
22. Shandall AA, Williams GT, Hallet MB: Colonic healing: A Role for polymorphonuclear leukocytes and okygen radicals production. British Jour Surg: 73: 225-228, 1986
23. Burton GW, Ingold KV: Vitamin E: Application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of structure and function. Acc Chem Res:19: 194-198, 1986
24. Nordmann R. Alcohol and antioxidant systems. Alcohol and alcoholism:29:513-522, 1994
25. Derojas Walker T, Tamir S, Ji H at al. Nitric oxide induces oxidative damage in addition to deamination in macrophage DNA. Chem Res Toxicol: 8: 473-477, 1995
26. Graziewicz M, Wink DA, Laval F. Nitric oxide inhibits DNA ligase activity: potential mechanism for NO-mediated DNA damage. Carsinogenesis. 17: 2501-2505, 1996
27. Khan A, Ashrafpour H, huang N et al. Acute local subcutaneous VEGF injection for augmentation of skin viability: efficacy and mechanism. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 287:1219-1229, 2004
28. Um SC, Suzuki S, Toyokuni S et al. Involvement of nitric oxide in survival of random pattern skin flap. Plast Reconstr Surg. 101:785-792, 1998



29. Cordeiro PG, Santamaria E, Hu QY. Use of a nitric oxide precursor to protect pig myocutaneous flaps from ischemia-reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg.* 102:2040-2048, 1998
30. Mittermayr R, Valentini D, Fitzal F, Hallstorm S, Gasser H, Redl H. Protective effect of a novel No-donor on ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric flap model. *Wound Repair Regen.* 11:3-10, 2003
31. Khiabani KT, Kerrigan CL. Presence and activity of nitric oxide synthase isoform in ischemia-reperfusion injured flaps. *Plast Reconstr Surg.* 109:1638-1645, 2002
32. Knox LK, Stewart AG, Hayward PG, Morrison WA. Nitric oxide synthase inhibitors improve skin flap survival in the rats. *Microsurgery.* 15:708-711, 1994
33. Zacchigna S, Papa G, Antonini A, Novati F, Moimas S. Improved survival of ischemic cutaneous and musculocutaneous flaps after vascular endothelial growth factor gene transfer using adeno associated virus vectors. *Am Jour Pathology.* 167: 981-991, 2005
34. Carmeliet P, Ferreria V, Breir G et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature.* 380: 435-439, 1996
35. Ferrera N, Cerver-Moore K, Chen H et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature.* 380: 439-442, 1996
36. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plas Surg.* 17:463-472, 1990
37. Krizek TJ, Harries RHC, Robson MC. Biology of tissue injury and repair. *Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery.* Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS. Williams&Wilkins. Baltimore. Third Edition: 3-9, 1997
38. Porras Reyes BH, Mustoe TA. Wound Healing. *Mastery of Plastic Surgery.* Cohen M Little. Brown and Company. Boston. First Edition: 3-13, 1994
39. Glat PM, Longaker MT. Wound Healing. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* Lipincott Raven Publishers. New York. Fifth Edition: 5-13, 1997
40. Barbul A. Immun aspect of wound repair. *Clin Plas Surg.* 17: 433-439, 1990
41. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 9: 653-660, 2003
42. Huminiecki L, Chan HY, Lui S et al. Vascular endothelial growth factor transgenic mice exhibit reduced male fertility and placental rejection. *Mol Hum Reprod.* 7: 255-264, 2001
43. Rafii S, Leyden D. Therapeutic stem cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med.* 9: 702-712, 2003
44. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM, Minabe T. An anatomic review of the delay phenomenon. *Experimental studies. Plas Recon Surg.* 89: 397-399, 1992
45. Morris SF, Taylor GI. The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? An experimental study. *Plas Recon Surg.* 95: 206-210, 1995
46. Adanali G, Seyhan T. Effects of different vascular patterns and the delay phenomenon on rat ventral island flap viability. *Annals of Plas Surg.* 48: 660-664, 2002
47. Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, Ruizl, Park J. Guanylyl cyclases and signalign by cyclic GMP. *Pharmacol Rev.* 52: 375-414, 2000
48. Morales A, Gingell C, Collins M. Clinical safety or oral sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 10: 69-74, 1998
49. Schulze I, Hartenstein P, Li J et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation (suppl II):* 167-173, 2003
50. Dishy V, Harris PA, Pierce R, Prasad HC, Stein CM. sildenafil does not improve nitric oxide mediated endothelium dependent vascular responses in smokers. *Br J clin Pharmacol.* 57: 209-212, 2004
51. Toit EF, Rossouw E, Slie R, Lochner A. Effect of sildenafil on reperfusion function, infarct size and cyclic nucleotide levels in the isolated rat heart model. *Cardiovasc Drugs Ther.* 19: 23-31, 2005
52. Zhang L, Zhang RL, Wang Y, Meng H, Chopp M. Functional recovery in aged and young rats after embolic stroke: treatment with a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Stroke.* 36: 847-852, 2005
53. Laupland KB, Helmersen D, Zygun DA, Viner SM. sildenafil treatment of primary pulmonary hypertension. *Can Respir J.* 10: 48-50, 2003
54. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D. Long term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patient with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 108: 2066-2069, 2003
55. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 136: 515-522, 136

56. Leuchette HH, Neurohr CF, Kolbe T et al. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide and iloprost in pulmonary hypertension. *Chest*. 125: 580-586, 2004
57. Baret AC, Franchi SM, Castro CR, Lopes AA. One year follow-up of the effects sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res*. 38: 185-195, 2005
58. Kulkarni A, Singh TP, Sarnaik A et al. Sildenafil for pulmonary hypertension after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 23: 1441-1444, 2004
59. Aygen E, Camcı C, Durmuş AS. Inhibitory effects of sildenafil citrate on the tonus of isolated dog internal anal sphincter. *Dis Colon Rectum*. 48: 1615-1619, 2005
60. Buhimschi CS, Grfield RE, Weiner CP. The presence and function of phosphodiesterase type 5 in the rat myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 190: 268-274, 2004
61. Cremers B, Scheler M, Maack C et al. Effects of sildenafil on human myocardial contractility, in vitro arrhythmias and tension of internal mammaria arteries and saphenous veins. *J Cardiovasc Pharmacol*. 41: 724-743, 2003
62. Mittleman MA, Glasset DB, Orazem J. Clinical trials of sildenafil citrate demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo. *Int J Clin Pract*. 57: 597-600, 2003
63. Serhatlioglu S, Kiris A, Karakıcı E et al. Evaluation of the effects of sildenafil citrate on canine renal artery, carotid and aortic blood flow with the aid of color Doppler sonography. *Urol Int*. 71: 103-107, 2003
64. Buvat J, Gingell CJ, Jardin A. Sildenafil an oral treatment for erectile dysfunction: a one year open label extension study. *Proc European Soc Impotace Res*. Abstract 81, 1997
65. Khouri RK, Angel MF, Edstorm LE. Standardizing the dorsal rat flap. *Surg Forum*. 37: 590-594, 1986
66. Knight KR. Review of postoperative pharmacological infusions in ischemic skin flaps. *Microsurgery*. 15(10): 675-684, 1994
67. Russel RC, Roth AC, Kucan JO. Reperfusion injury and oxygen free radicals. A review. *Plas Recon Surg*. 30:42-47, 1994
68. Stewart RJ, Bennet B, Easton M. Effect of free radical scavengers and hyperbaric oxygen on random pattern skin flaps. *Arch Surg*. 129: 982-988, 1994
69. Latifoğlu O, Atabay K, Çelebi C, Baran NK. Nikotin etkisi altındaki deri fleplerinin yaşayan uzunluğuna nifedipinin etkisinin araştırılması. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi*. 3: 144-151, 1995
70. Zaccaria A, Weinzweig N, Matsuda T, Cohen M. Vitamin C reduces ischemia – reperfusion injury, in rat epigastric island skin flap model. *Ann Plas Surg*. 33: 620-623, 1994
71. Axford RA, Wilson GJ. Myocardial infarct size reduction by single high dose vitamin E supplementation in rabbits. *Can J Cardiol*. 9: 94-98, 1993
72. Manson PN, Anthenelli RM. The role of oxygen radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg*. 198: 87-90, 1990
73. Angel MF, Haddad J, Abramson J. Acid free radicals scavenger reduces hematoma induced necrosis in rodents. *Otolaryn Head and Neck Surg*. 96: 96-99, 1990
74. Karacaoglan N, Akbas H. Effect of parenteral pentoxifylline and topical nitroglycerin on skin flap survival. *Otolaryn Head and Neck Surg*. 120: 272-273, 1999
75. Nakatsuka T, Pang CY, Neligan P. Effect of glucocorticoid treatment on skin capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. *Plas Recon Surg*. 76:374-376, 1995
76. Hanley Spi Bevan J, Cockbill SR. Differential inhibition by low dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet*. 1: 969-971, 1981
77. Shalom A, Herbert M, Westreich M. Effect of aspirin on random pattern flap survival in rats. *Eur J Plast Surg*. 23: 21-24, 2000
78. Shalom A, Westreich M. Effect of high dose and low dose aspirin on survival of random pattern flaps in rats. *Sacnd J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 35: 117-121, 2001
79. Sarıfakioglu N, Gökrem S, Ates L. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats. An experimental study. *Br Assoc Plast Surg*. 57: 769-772, 2004
80. Ayyıldız A, Nuhoğlu B, Huri E, Uysal A, Ustun H, Germiyanoğlu C. Sildenafil sitrat'ın etkinliği ve doz aralığının saptanması. *Türk Üroloji Dergisi*. 31(2): 163-169, 2005
81. Hammond DC, Brooksher RD, Mann RJ. The dorsal skin flap model in rat: factors influencing survival. *Plas Recon Surg*. 91: 316-321, 1996
82. Hurn IL, Fisher JC, Arganese T. Standardization of the dorsal rat model. *Ann Plas Surg*. 11(3): 210-213, 1993
83. Ozcan G, Shenaq S, Spira M. A new flap model in rat. *Ann Plas Surg*. 27: 332-338, 1991