

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

RANDOM PATERNLİ RAT DERİ FLEPLERİNİN
YAŞAYABİLİRLİĞİNİ ARTTIRMADA METİLEN MAVİSİNİN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa ÖZKAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM

ELAZIĞ
2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN _____

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM _____

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Doç.Dr. A. Mustafa YILDIRIM _____

Doç.Dr. Fatih Serhat EROL _____

Yrd.Doç.Dr. M. İhsan OKUR _____

Yrd. Doç.Dr. Refik AYTEN _____

Yrd.Doç.Dr. H. Cengiz ALPAY _____

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda göreve başladığım ilk günümünden itibaren benden destek, birikim ve hoşgörülerini esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr. Alpagan Mustafa YILDIRIM'a daima minnettar kalacağım.

Asistanlık eğitimim boyunca bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. M. İhsan OKUR'a sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Tez konumu öneren emekli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Osman Ata UYSAL hocamıza katkılarından ötürü minnet ve teşekkür borçluyum.

Uzun yıllar birlikte çalıştığım ve pek çok anıları paylaştığım, Anabilim Dalımızda görev yapan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Tezimin deneysel çalışmalarında benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Ali BAL, Dr. Onur GÖKDEMİR, Dr. Emir Burak YÜKSEL ve Dr. Erhan Cahit ÖZCAN'a özellikle teşekkür ediyorum.

Tezimin, istatistik çalışmalarını yapan Fırat üniversitesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. M. Kemal BAYAR hocama teşekkür ediyorum.

Tezimin her noktasında bana yardım eden Fırat Üniversitesi Farmakoloji Anabilim dalında görev yapan Uz. Dr. Selçuk İLHAN'a, ratlardaki fleplerin yaşayan alanlarının dijital planimetre ile hesaplanmasını yapan DSİ Teknikeri Bülent ÖZ'e de ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Metilen mavisi Ksantin oksidaz inhibisyonu yaparak serbest oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe eder. Ayrıca guanilat siklaz, nitrik oksit (NO), endotelial NO sentaz (eNOS) ve indüklenebilir NO sentaz (iNOS) inhibisyonu yaparak NO etkilerini önleyebilmektedir.

Çalışma metilen mavisinin flep yaşayabilirliğine etkisinin olup olmadığını araştırmak için yapıldı. Çalışmada 250–300 gram ağırlığında 28 adet erkek Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Her grupta 7'şer denek olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubunun flepleri kaldırılıp aynı yerine dikildi. İntradermal grubuna operasyondan 30 dk önce % 1 lik metilen mavisi 1 ml/kg dan intradermal yapıldı ve 10 gün boyunca devam edildi. İntravenöz grubunun flepleri kaldırıldıktan sonra aynı yerine dikildi. Kuyruk veninden günlük % 1 lik metilen mavisi 1ml/kg dan günlük yapıldı. Kimyasal geciktirme grubuna 10 gün boyunca % 1 lik metilen mavisi 1ml/kg dan intradermal olarak yapıldıktan sonra flepler kaldırıldı aynı yerine dikildi 10 gün boyunca aynı dozda metilen mavisi verildi.

Flepler dikildikten 10 gün sonra değerlendirildi. Fleplerin yaşayan alanları dijital planimetre ile hesaplandı. Fleplerin yaşayan alan ortalama yüzdeleri kontrol grubunda %47,84, intradermal grubunda %33,18, intra venöz grubunda % 46,35, kimyasal geciktirme grubunda %41,63 bulundu. İntradermal grubunda Kontrol grubuna göre flep yaşayabilirliğini anlamlı derecede azaltmıştır ($p<0.05$). Diğer gruplar kontrol grubuna göre anlamlı bulunamamıştır.

Metilen mavisinin % 1'lik düşük konsantrasyonda (1 ml/kg) verilmesi random fleplerin yaşayabilirliğini arttırmamaktadır. İntradermal verilen grupta ise flep yaşayabilirliğini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Metilen mavisi, random flep, ksantin oksidaz inhibitörü, Guanilat Siklaz inhibitörü

ABSTRACT

Methylene blue inhibits the formation of free oxygen radicals by xanthine oxidase inhibition. Also, it can prevent the effects of NO by inhibiting Guanylate cyclase, nitric oxid (NO), endothelial NO synthase (eNOS), and inducible NO synthase (iNOS).

This study was made for whether methylen blue effects or not on flap viability. 28 male Sprague Dawley rats weighing between 250-300 gr were used for this study. Rats were allocated equally to 4 groups. In control group, their flaps were raised and then again sutured into their site. 30 minutes before operation, intradermal injection of 1 ml/kg of % 1 methylene blue was given to intradermal group and then continued for 10 days. After intravenous group's flaps removed, they were again sutured into their site. 1 ml/kg of % 1 methylene blue was daily administrated through tail vein. After 1 ml/kg of % 1 methylene blue intradermally administrated to chemical delay group for 10 days, the flaps were raised and again sutured into their site and methylene blue was given at the same dose for 10 days.

Flaps were evaluated after 10 days. Areas of flaps viability were calculated with digital planimeter. Mean flap viability areas were found as 47.84 % for control group, 33.18 % for intradermal group, 46.35 % for intravenous group, 41,63 % for chemical delay group. When methylene blue intradermal group was compared with control group, flap viability was significantly reduced ($p < 0.05$). According to control group, other groups were not found significant.

To administrate % 1 low consantration (1 ml/kg) methylene blue can not increase random flaps viability at rats. The group that administrate intradermally flap viability was reduced.

Key Words: Methylene blue, random flap, xanthine oxidase inhibitor, guanylate cyclase inhibitor

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Flepler	1
1.1.1. Flep tanımı	1
1.1.2. Fleplerin tarihsel gelişimi	1
1.1.3. Deri fleplerinin plastik cerrahide kullanımı	2
1.2. Flep fizyolojisi	2
1.2.1. Derinin kan dolaşımı	2
1.2.2. Deri kan akımının regülasyonu	4
1.3. Deri fleplerinin sınıflandırılmaları	5
1.3.1. Kanlanmasına göre deri fleplerinin sınıflandırılması	5
1.3.2. Mobilizasyonuna göre deri fleplerinin sınıflandırılması	6
1.3.2.1. Lokal flepler	6
1.3.2.2. Uzak flepler	7
1.3.3. İçerdiği dokuya göre deri fleplerinin sınıflandırılması	8
1.4. Flep cerrahisi ve iskemi	8
1.5. Flep geciktirmesi (Delay fenomeni)	9
1.6. Fleplerde meydana gelen değişiklikler	10
1.6.1. Patofizyolojik değişiklikler	10
1.6.2. Anatomik değişiklikler	10
1.6.3. Metabolik değişiklikler	11
1.6.4. Hemodinamik değişiklikler	12
1.7. Fleplere farmakolojik ajanların etkisi	13
1.8. Yara iyileşmesi	15
1.8.1. Yetersiz yara iyileşmesi	18
1.8.2. Serbest oksijen radikalleri ve yara iyileşmesi	19
1.9. Metilen mavisi	22
1.9.1. Kimyasal yapısı	22
1.9.2. Farmakolojik etkileri	23
1.9.3. Metilen Mavisinin Farmakokinetiği	26
1.10. Çalışmanın amacı	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1. Denekler	28
2.1.1. Barınma	28
2.1.2. Beslenme	28
2.2. Deneysel protokol	28
2.2.1. İlaç uygulamaları	28

2.2.2. Cerrahi uygulamalar	29
2.2.3. Fleplerin değerlendirilmesi	30
3. BULGULAR	32
3.1. Fleplerin yaşayan alanlarının değerlendirilmesi	32
3.1.1. Kontrol grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	32
3.1.2. İntradermal grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	33
3.1.3. İntravenöz grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	34
3.1.4. Kimyasal geciktirme grubunda fleplerin yaşayan ve nekroz alanları	35
3.2. Grupların istatistik analizi	36
3.2.1. İstatistik analizi	36
4. TARTIşMA	37
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİş	57

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1 : Kontrol grubunda fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm ² ve yüzde olarak elde edilen değerleri	32
Tablo 2 : İntradermal grubunda fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm ² ve yüzde olarak elde edilen değerleri	33
Tablo 3 : İntravenöz grubunda fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm ² ve yüzde olarak elde edilen değerleri	34
Tablo 4 : Kimyasal geciktirme grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm ² ve yüzde olarak elde edilen değerleri	35
Tablo 5 : Grupların istatistiksel karşılaştırılması	36

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1 : Deriyi besleyen damarlar ve pleksuslar.	3
Şekil 2 : Tek veya çift pediküllü ilerletme flebi / V-Y ilerletme flepleri.	6
Şekil 3 : Rotasyon flepleri, bürow üçgeni çıkarılması.	7
Şekil 4 : İskemi ve reperfüzyon olayında oksijen radikallerinin oluşumu	20
Şekil 5 : Metilen mavisinin moleküler formülü .	23
Şekil 6 : Hipoksantinün ürik asite dönüşümü.	24
Şekil 7 : Metilen mavisi varlığında hipoksantinün ürik asite dönüşümü.	24
Şekil 8 : Flep kaldırılması planlanan alanın çizilmiş görünümü.	29
Şekil 9 : Kranial pediküllü 7x2 cm boyutunda kaldırılan random flebin görünümü.	30
Şekil 10 : Kaldırıldıktan sonra kendi yerine dikilen random flebin görünümü.	31
Şekil 11 : Kimyasal geciktirme yapılan grubun enjeksiyon uygulanacak bölgesinin görünümü.	31
Şekil 12 : Kontrol grubunda yaşayan ve nekroze giden flebin görünümü.	33
Şekil 13 : İntradermal grubu yaşayan ve nekroze giden flebin görünümü.	34
Şekil 14 : İntra venöz grubunda yaşayan ve nekroze giden flebin görünümü.	35
Şekil 15 : Kimyasal geciktirme grubunda yaşayan ve nekroze giden flebin görünümü	36

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	:Adenozin Trifosfat
ARDS	:Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ATP	:Adenozin Trifosfat
AV	:Arteriovenöz
cAMP	:Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	:Siklik Guanozin Monofosfat
cNOS	:Kurucu Nitrik Oksit Sentaz
ÇLD	:Çekal Ligasyon ve Delme
EDRF	:Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EGF	:Endotelyal Büyüme Faktörü
eNOS	:Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FGF	:Fibroblast Büyüme Faktörü
GSH	:Glutasyon
GSH-Px	:Glutasyon Peroksidaz
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
iNOS	:İndüklenebilir Nitrik oksit Sentaz
NA	:Noradrenalin
NAD⁺	:Nicotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	:Nicotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	:Nitrik Oksit
NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
O₂⁻	:Süper oksit radikali
PGE1	:Prostaglandin E1
PGF2	:Prostaglandin F2
PGI2	:Prostasiklin
KAT	:Katalaz
MM	:Metilen Mavisi
SOD	:Süperoksit Dismutaz
TXA2	:Tromboksan A2
TGF	:Dönüştürücü Büyüme Faktörü
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ

1.1. Flepler

1.1.1. Flep tanımı

Flep, cerrahi olarak geliştirilen orijinal kan desteği olan hareketli doku parçasıdır (1). Hazırlandığı bölgeye, verici (donör) alan, taşındığı bölgeye (defekt) alıcı alan adı verilir. Flebin verici alana bağlı kalan proksimalindeki deri kısmına tabanı ya da pedikülü denilmektedir (2, 3).

Deri ve deri altı dokuları içeren fleplere deri flepleri denilmektedir. Çeşitli şekillerde olabilen deri flepleri mobilizasyonuna, kanlanmasına ve içerdiği dokulara göre sınıflandırılmaktadır (4).

1.1.2. Fleplerin tarihsel gelişimi

Flep ile cerrahi rekonstrüksiyon yapılışı 2000 yıldan daha öncesine dayanmaktadır (1). Burun defektleri için uygulanan paramedian alın flebinin adı ilk uygulayanlardan esinlenerek “Hint Lambosu” olarak anılır (5). Hindistan’da Kanghiara ailesinin milattan önce 1000 yılından beri burun defektlerinin onarımını pediküllü alın flebiyle yaptığı rapor edilmiştir (1). Tagliacozzi’nin 1597 yılında koldan tüp haline getirilmiş pediküllü flep kullanarak yaptığı burun rekonstrüksiyonunun klasik tanımı “De Curtorum Chirurgia” da yazılmıştır (1, 6). Susruta Samhita’nın milattan önce 600 yıllarında burun rekonstrüksiyonu için alın ve yüzde pediküllü flep uygulamaları yaptığı kaydedilmiştir (1).

Flep rekonstrüksiyonunun modern anlayışı deri kan dolaşımı bilgilerine dayanır (1). İngiliz Doktor William Harvey 1628 yılında kan damarlarının fonksiyonel yapısını açıklamış, kan dolaşımını doğru şekilde tanımlamıştır (1, 7, 8).

Morton ile anestezinin 1846 yılında doğuşu, 1861 yılında Lister’in antisepsi görüşü ile birlikte elde edilen pek çok gelişmeler flepleri bu günlere getirmiştir (1).

Bir Alman anatomist olan Carl Manchot 1889’da deride kanlanmayı sağlayan anatomik bölgeleri tanımlamıştır (9). Spalteholz 1893 yılında fasyokutanöz kan dolaşımını tarif etmiştir (1). Monks ilk kez 1898 yılında alt göz kapağının yeniden oluşturulmasında yüzeysel temporal arter tabanlı tek aşamalı pediküllü ada flebini tarif etmiştir. Tansini 1906’da latissimus dorsi muskulokutan flebini tanımlamıştır (10). Daha sonra Salmon derinin vasküler anatomisine dikkat çekmiş, direk ve indirekt arterleri tanımlamıştır (11). Carrel 1908 yılında damar anastomozu

metodunu açıklamıştır. Gillies 1920 yılında tüp şekline getirdiği pediküllü flebi tanımlamıştır. 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. Daniel ve Taylor 1973 yılında insanda başarılı ilk serbest flep transferini yapmışlardır (1). Ger Atlanta 1977’de ilk kez kas ve kas-deri fleplerini, Ponten 1981’de fasyo-kutan flepleri tarif etmiştir. 1981’de Mathes ve Nahai kas fleplerini vasküler anatomiye göre sınıflamışlardır (12). Taylor 1987’de anjiozomları tarif etmiştir (1).

1.1.3. Deri fleplerinin plastik cerrahide kullanımı

Deri flepleri genel olarak; tam kat göz kapağı defektleri, dudak, kulak, burun ve yanaklarda bulunan defektler, vücudun çıkıntılarında oluşmuş defektler, kanlanması olmayan alanlardan olan periostsuz kemik, perikondriumsuz kırık, paratenonsuz tendonlar, ayrıca tümör eksizyonları, konjenital malformasyonlar, yanık kontraktürleri gibi doku defekti olan diğer yaralanmalarda kullanılmaktadır (2, 13).

Fleplerde en istenmeyen komplikasyon parsiyel ya da tam nekrozdur. Bu durum, flep planlamasının kötü yapılması, operasyon esnasında yapılan teknik hatalar, operasyon sonrasında flep pedikülünün katlanması ya da basıya uğraması, tromboz, enfeksiyon, iskemi, hastada mevcut olan morbidite faktörleri, gibi nedenlerden ortaya çıkmaktadır (4).

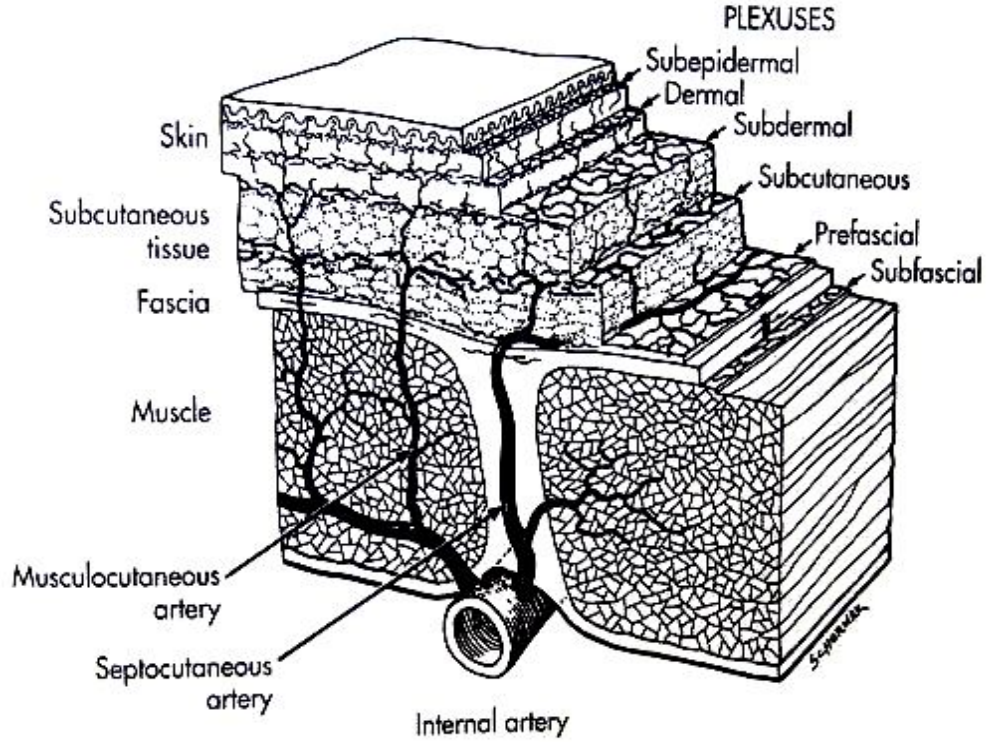
1.2. Flep Fizyolojisi

1.2.1. Derinin kan dolaşımı

Deri kan dolaşımını bilmek ve flep planlamasını bu bilgiye göre yapmak deri flepleri cerrahisinde başarının temel kuralıdır (1).

Aortadan köken alan segmental, anastomotik ve aksiyel arterler kas ve deriyi direk kutanöz damarlarla, muskulokutanöz damarlarla veya her ikisiyle beslerler. Direk kutanöz damarlar kas fasyasıyla subkutan dokunun süperfisiyal fasyası arasında ilerleyip deri dokusunu besler. Muskulokutanöz damarlarsa kasın içerisinde

seyredip kası ve derin fasyayı perfore ederek deriye uzanan dallarla kasın üzerindeki deriyi beslerler. Genel olarak kutanöz venler arterlerle birlikte yol alırlar (1, 4, 14). Derin damarlardan kan içerden dışarıya fasya, derialtı ve deri dokusuna altı adet pleksusla dağılır (Şekil 1).



Şekil 1. Deriyi besleyen damarlar ve pleksuslar.

Fasyal pleksus: Kaynak arterden gelen damarlar derin fasya seviyesinden geçerek pleksus oluştururlar. Bu nedenle flep cerrahisi sırasında derin fasyanın flebe dahil edilmesi flep yaşayabilirliği açısından çok önemlidir.

Fasyal pleksus iki katmandır. Bunlar; fasyanın altında yer alan subfasyal pleksus ve fasyanın üstünde yer alan prefasyal pleksusdur. Subfasyal pleksus nispeten daha zayıftır flebin yaşayabilmesini tek başına sağlayamaz.

Prefasyal pleksus: Baskın dağılım sistemidir, özellikle ekstremitelerde baskındır. Fasyokutan, muskulokutan ve septokutan arterlerden beslenir (15). 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 muskulokutanöz damarlardan kanlanan ve gövdede baskın olan pleksustur.

Subdermal pleksus: Derinin primer kan akımını sağlayan pleksustur. Deriye insizyon yapıldığında gözlenen kanama asıl bu pleksustandır. subkutan yağ dokusu ile retiküler dermis arasında yerleşen çok geniş arteriyovenöz (AV) dolaşım ağına sahip bu pleksus her iki yönde verdiği radial dallarla hem dermal hem de subkutanöz pleksus ile sıkı bir ilişki içindedir. Ayrıca dermal pleksusa verdiği dallar arasında bulunan anastomozlar kanlanmayı arttırmaktadır (1, 4).

Dermal pleksus: Temel olarak arterioller oluşturur ve termoregülasyonda rol alır.

Subepidermal pleksus: Damar duvarında kas dokusu bulunmayan küçük damarlardan oluşmuştur. Cildi besleme ve termoregülasyon görevi vardır (1, 4).

Deri ve deri altıyla ilgili yapılmış olan çalışmaların sonucuna göre vücut anjiyozom adı verilen vasküler bölgelere ayrılır. Her bir anjiyozom bir arterden köken alıp ona eşlik eden venlere boşalır. Anjiyozomlar da daha küçük ünitelere yani kendisini oluşturan arteriyozomlar ve venozomlara bölünür. Anjiyozomların bir kısmı derin dokuları besleyip deriye çok az dal verirken bir kısmı da geniş bir deri alanını besleyip yüzeysel bulunur. Komşu anjiyozomlardaki damarlar birbirlerine ya gerçek anastomozlarla ya da düşük çaplı anastomotik damarlarla bağlıdır (4).

1.2.2. Deri Kan Akımının Regülasyonu

Kutanöz kan akımı iki aşamada regüle edilir. Sistemik kontrol, nöral ve hümorale regülasyonun kontrolü altındadır. Bunlardan nöral regülasyon en önemli olanıdır. Damar duvarlarındaki α -adrenerjik, serotoninergik reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon, β -adrenerjik reseptörler üzerinden vazodilatasyon yaparak etki ederler (16).

Hümorale regülasyonda sistemik vazoaktif maddeler spesifik reseptörleri üzerinden etkilidirler. En önemlilerinden epinefrin ve norepinefrin (NE) α -adrenerjik reseptörler üzerine etki ederek vazokonstriksiyon yaparlar. Diğer önemli vazokonstriktörler serotonin, tromboksan A2 (TXA2), prostoglandin F2 α (PGF2 α) iken, vazodilatatörler; prostoglandin E1 (PGE1), prostoglandin I2 (prostosiklin), histamin, bradikinin, lökotrien C4 ve D4'dür.

Serotonin, trombin, ADP ve histamin NO salgısını stimüle ederek vazodilatasyona sebep olurlar (1, 4, 17, 18). Kan akımının regülasyonunda diğer hümoral vazoaaktif maddeler de etkili olur.

Miyojenik kontrol, arteriyoler düz kasın kontraksiyonu ile artmış intraluminal basınca etki eden önemli bir regülatuar mekanizmadır. Bu mekanizma özellikle 100 mikronun altındaki arteriyollerde belirgindir ve artmış basınca karşı normal akımı korur (1, 4).

Sempatik sinir sistemi damarlarda direkt innervasyon yapar ve indirekt çalıştığında bazal vasküler tonusun en önemli koruyucusudur. Bu tonus normal şantlardan veya AV anastomozlardan akımı sağlar (1, 4, 14).

Kan akımının kontrolünde diğer önemli faktör ise damar duvarı ve kan elemanları arasındaki iletişimidir. Özellikle direkt veya indirekt travmalarda endotel hücre kaybolur veya disfonksiyon oluşur. Sonuç olarak tromboz ile iskemi meydana gelir. İskemi reperfüzyon döngüsünde reperfüzyon reaktif oksijen metabolitlerini oluşturur ve nitrik oksit üretimini azaltır. Sonuçta nötrofil adezyonu ve vazokonstrüksiyon artar. Reperfüzyon sırasında ilk adım olarak nötrofile bağlı doku yaralanması birçok hücre yüzey molekülleri sayesinde nötrofillerin endotel yüzeyine yapışması ile sağlanır (1, 17, 18). Kan akımının regülasyonunda birçok faktör farklı sistemlerde görev almaktadır.

1.3. Deri fleplerinin sınıflandırılmaları

1.3.1. Kanlanmasına göre deri fleplerinin sınıflandırılması

Kanlanmasına göre deri flepleri aksiyel (arteriyel) ve rastgele (random) flepler olarak ikiye ayrılır.

Rastgele flepler spesifik bir arteriyel-venöz (AV) sistem içermez. Bu nedenle boy/en oranına bağlı olarak önemli sınırlılıklar gösterirler.

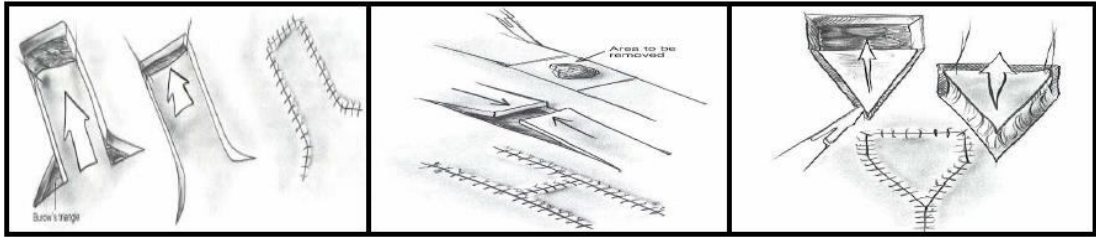
Aksiyel flepler bir A-V anatomik sistemli deri flebidir. Flep, spesifik bir direkt kutanöz arteri longitudinal aksı içerisinde bulundurur. Aksiyel flep içinde seyreden A-V sistemin uzunluğu kadar, hatta distalinin rastgele bir deri flebi kanlanması şeklinde olacağı düşünülerek, daha uzun kaldırılabilir. Aksiyel flep altındaki subkutan dokuyu da içerir. Bu nedenle kalınlığı kişinin içerdiği yağ dokusuna göre değişkenlik gösterir (4, 14).

1.3.2. Mobilizasyonuna göre deri fleplerinin sınıflandırılması

1.3.2.1. 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: 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 Bürow üçgenleri çıkarılarak ilerleme için 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 (2, 13).

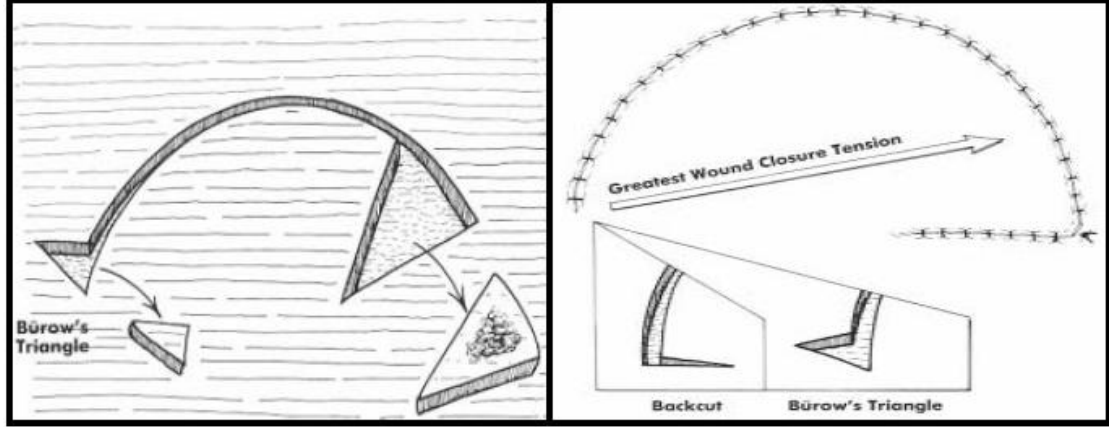


Şekil 2. Tek veya çift pediküllü ilerletme flebi/V-Y ilerletme flepleri

Transpozisyon Flepleri: Deri ve deri altı dokunun kare ya da 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. “Z-plasty”, “Limberg”, “Dufourmentel”, interpolasyon flepleri bu gruptadırlar (1).

Rotasyon Flepleri: Rotasyon flepleri derinin ve subkutan dokunun “semi sirküler flepler”dir. Bir pivot nokta etrafında defekt noktasına doğru dönerler. Donör alan deri grefti ile primer olarak kapatılabilir. Flep eğer çok gergili ise pivot nokta bölgesine “back-cut” kesi yapılır. Böylece gergi 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 varsa 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 “Bürow Triangle” denir. Bilobe flepler de bu gruptadır (13, 16).



Şekil 3. Rotasyon flepleri, bürow üçgeni çıkarılması

İnterpolasyon Flepleri: 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 vaskülarizasyonu sonrasında flepten ayrılabilir. “Monk’s eye lid flap” süperfisiyal 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 (1).

1.3.2.2. Uzak flepler

Alıcı alana uzak bir bölgeden hazırlanılan fleplerdir.

Direkt flepler: Alıcı ve verici alanların flebin taşınabilmesi için birbirlerine yaklaştırıldığı random flepleridir. El defektlerinin onarılmasında kasık flebi veya çapraz parmak flebi örnek olarak verilebilir.

İndirekt flepler: Verici alandan alıcı alana transfer edilemeyen bir aracı alan kullanılarak (en çok el bileği) oluşturulmuş uzak bir bölgeden hazırlanılan fleplerdir. Geçmişte sıkça kullanılan **tüp flepler** gövde ve uyluktan hazırlanılıp 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 (19, 20).

Toraks, abdomen ve uyluk bölgelerinden hazırlanırlar. 1917 ile 1960'lı yıllar arasında sık olarak kullanılmışlardır. Paralel olarak yapılan İki insizyonla derinin tabandan serbestlenerek oluşturulan tüp fleplerde 3 temel değişiklik meydana gelmektedir. Bunlardan ilki kutanöz ve subkutanöz dolaşım paternindeki değişimler, kan damarlarına eşlik eden sempatik sinirlerin ayrılması, sonuncusu ise; flepte kısmi iskemi oluşturulmasıdır (19–21). Tüp flep, taşıyıcı alana veya migrasyon alanına dikildikten sonra en az 2,5 hafta beklenmeli ve verici alandan evreli olarak ayrılmalıdır. Taşıyıcı alandaki dolaşımın normal olmaması nedeniyle bu süreç geçirilir ve sonrasında skar dokusundan beslenir hale gelir. Günümüzde çok nadir kullanılan fleplerdir.

Serbest Flepler: İstenilen miktarda hazırlanılan dokuların besleyici damarları ile birlikte verici alandan alınıp, uzaktaki alıcı alan damarlarına mikrovasküler teknik ile dikilmesi yoluyla taşınan fleplerdir (4, 20–22).

1.3.3. İçerdiği dokulara göre deri flepleri sınıflandırması

Deri flepleri deri ve derialtı dokudan ibarettir. Deri flepleri başka dokuları da içerirse değişik isim alır. Flep deri ile beraber kas dokusu da içeriyorsa muskulokutan flep olarak isimlendirilir. Buna transversus abdominis kası ve üzerindeki deriyi içeren transvers rektus abdominis muskulokütan flebi (TRAM) örnek verilebilir. Yine deri ve fasyayı birlikte içeriyorsa fasyokutan flep, kemik ve deri dokusunu içeriyorsa osteokutan flep olarak isimlendirme yapılır (1, 4).

1.4. Flep cerrahisi ve iskemi

Deri fleplerindeki gözlenen iskemi, ekstrensek ya da intrensek etkenlerden oluşabilmektedir. Genel ekstrensek nedenler sistemik vasküler hastalık, yüksek tansiyon, düşük tansiyon, diyabet, kronik tıkaçıcı akciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, ritim bozukluğu, kötü beslenme, obezite, sigara kullanması, immünosupresyon, radyasyon tedavisi görmüş olmak ve yaşlılıktır. Lokal ekstrensek nedenlerse flebin yanlış planlanmış olması, kötü teknik, flebe baskı, gerilim, pedikülde vasküler trombus olması, pedikülün katlanması ve enfeksiyondur.

İskemiye yol açan çok sayıda ekstresek neden olmasına karşın yetersiz kan akımı tek intrinsek nedendir (1, 4, 14, 24). Çoğu vakada ekstresek faktörler ameliyat öncesi iyi hazırlık, doğru teknik seçimi ve ameliyat sonrası dikkatli takip ile azaltılabilmektedir. Fakat intrinsek kaynaklı iskeminin patogenezi sayısız çalışmaya rağmen henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle flepte gelişen akut bir iskemi karşısında kan akımını arttırmaya yönelik yapılabilecek şeyler çok azdır.

1.5. Flep geciktirmesi (Delay fenomeni)

Geciktirme prosedürü flep cerrahisi öncesi yapılan flepteki nekrozu önlemeye yönelik bir girişimdir . 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 , kan akımına paralel olarak deri insize edilir ve flep altı serbestleştirilir. Buna karar verirken muskulokutan perforatörlerin veya direk kutanöz arterlerin yoğunluk oranına bakılır. Muskulokutan damarlar yoğun bölgede serbestleştirilirken, muskulokutan az ve direk kutanöz arterler fazla ise deri insize edilir. Bu sayede damar genişliğinin, damar sayısının ve kan akımının arttığı, damarların flebin uzun aksı boyunca oryante olduğu gösterilmiştir (3). Böylelikle, pediküllü bir flep iki aşamada kaldırıldığı takdirde tek aşamada yapılmış olan flepteki boy /en oranından daha fazla bir oranda kaldırılabilir (4, 14). Bu sayede flep yaşayabilirliği artırılabilir. Sağlanan bu genişleme geri dönüşümsüzdür ve operasyon sonrası meydana gelen vazokonstriksiyon 3 saate çözülmektedir (8).

Geciktirme yöntemi (delay fenomeni) birçok teoriyle açıklanmaya çalışılmıştır. İskemiye tolerans teorisinde random deri flebinin periferinde kan akımı kesildiğinde flep pedikülünün aksı boyunca kan akımının güçlendiği ve delay prosedürü sonrasında hücrelerin hipoksik ortama alışmış olduğu, böylece asıl operasyondan sonra doku nekrozunun azaldığı belirtilmektedir (4, 7, 8, 14, 25).

Yapılan bir çalışmada geniş ada deri flepleri abdominal defektlerin kapatılmasında ratlarda uygulanmış vazodilatatör ajanlar verilerek, fleplerdeki etkisi incelenmiştir. Cerrahi geciktirme prosedürü ile benzer etkilere rastlanmıştır (26). “Ischemic preconditioning” dokunun hafif derecede kısa süreli iskemiye maruz bırakılması işlemidir. Flep yaşamını artırmak amaçlı “mekanik ve farmakolojik preconditioning” işlemi uygulanabilir. “Preconditioning” ile doku metabolizması, serbest oksijen

radikalleri azalmakta, vazodilatasyon gelişmekte ve distal kan akımı düzelmiştir. Endotel kaynaklı serbestleştirici faktörlerin salınımı da vazokonstrüksiyona engel olmaktadır (27).

Günümüzde geciktirme yöntemi; Obez, sigara alışkanlığı olan, radyasyon tedavisi alan, operasyon sahasında skarlı olan ve operasyonda daha fazla deri gereksinimine ihtiyaç duyulan riskli vakaların flep cerrahisi öncesinde kullanılır (28, 29).

1.6. Fleplerde meydana gelen değişiklikler

1.6.1. Patofizyolojik değişiklikler

Bir flep kaldırıldığında, büyük değişiklikler olur ve kan akımını regüle eden hassas denge bozulur. Flep vasküler yetmezlik durumuna girer. Sempatik innervasyon kaybolur ve iskemi hali başlar. Deri artık termoregülatuar organ özelliğini kaybetmiş, humoral, metabolik ve fiziksel mekanizmaların yardımı ile tekrar hemodinamik dengesini kurmaya çalışan bir doku olmuştur. Flebin yaşayabilmesi için besleyici dolaşımın sağlanması ve iskeminin minimize edilmesi gerekmektedir. Kerrigan ve Daniel 1982 yılında bu patolojik durumun operasyonu takip eden 8–12 saat içinde düzeltilmesi gerektiğini, aksi halde zararın geri dönüşümsüz olacağını bildirmişlerdir (4, 30).

1.6.2. Anatomik değişiklikler

Erken dönemde yapılan anatomik çalışmalarda flep kaldırıldıktan sonra subdermal pleksusun küçük arterlerinin sayı ve boyutunda artış olduğu gösterilmiştir. Dermal venöz kanalların boyutunda artış olmaktadır. Bu damarların güçsüz, dilate ve lokal değişikliklere cevap veremeyeceği düşünülmektedir.

Anatomik değişikliklerin tespiti için yapılan çalışmalarda in vivo ve in vitro mikro anjiografik teknikler kullanılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kaldırılan fleplerde yeni longitudinal damarların oluşmadığı, ancak bunun yerine transvers uzanan damarlar arasında önceden var olan anastomozların genişlediği gösterilmiştir. Cerrahi hasar nedeniyle oluşan enflamatuar reaksiyon sonucunda flep pedikülünde damar sayısında artış olmakta, 2 veya 3 hafta devam etmektedir (4, 14). Pang ve ark. (31), akut ve 2 haftaya kadar geciktirilmiş domuz fleplerinde anjiogenezisi ölçerek yaptıkları morfometrik karşılaştırmada herhangi bir damar yoğunluğu artışına rastlamadılar. Ameliyat sonrası 4- 5. günlerde doku çevresinden flep içine doğru yeni

damar gelişimi olmaktadır, bu flepte var olan damarlarla birleşme şeklinde olmaktadır (14, 16). Akut ve geciktirilmiş fleplerde otonomik innervasyonda değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

Palmer, deri fleplerinde sempatik transmitterlerin olup olmadığını ölçmek için akut olarak kaldırılan rat deri fleplerinde histoflouresan katekolamin boyama tekniğini kullanmıştır. Katekolaminlerin kayboluşu cerrahi insizyondan 18 saat sonra başlayıp 30 saatte tamamlanmaktadır. Reinnervasyon sinyali olarak kabul edilen katekolaminlerin tekrar toplanmaya başlaması ise ameliyattan sonra 4–8 hafta içerisinde olmaktadır (32). Jurell ve Hjemdahl (33), tarafından yapılan deneysel çalışmalarda noradrenalinin (NA) kantitatif seviyeleri akut rat fleplerinde ve geciktirilmiş domuz fleplerinde ölçülmüştür. Ratlarda NA tükenmesi esas olarak 6–24 saat arasında olmuştur. Geciktirilmiş domuz fleplerinde NA azalması 2 saatte belirgin olmuş ancak kademeli olarak 10 gün içinde tekrar normale dönmüştür. Geciktirilmiş domuz deri flepleri sempatik innervasyonunu kaybetmemektedir, fakat bunun yerine geçici olarak nörotransmitterlerin deşarjı ve tükenmesi söz konusudur. Sempatik sinirlerin zarar görmesi vazokonstrüktör nörotransmitterlerin spontan deşarjına yol açmaktadır. Bu durum akut durumlarda mikro damarlarda belirgin olarak vazokonstrüksiyona neden olmaktadır (4).

1.6.3. Metabolik değişiklikler

Flebin elevasyonuna sekonder gelişen iskemik durum lokal metabolik seviyede bir hasar yaratır. Dokularda yetersiz oksijen desteği anaerobik metabolizmayı tetikler. Akut olarak kaldırılan fleplerde, distal zonda şiddetli iskemi görülür ve flep boyunca distale doğru ilerlendikçe oksijen, glukoz ve adenzin trifosfat (ATP) miktarı dramatik olarak düşer. Bunun sonucu olarak, karbondioksit ve laktat eşzamanlı olarak artar. İskemik fleplerde doku glukoz seviyeleri ve glukoz kullanımı değişime uğramaktadır. Glukoz tüketimi yaşayabilen fleplerde üçüncü günde maksimuma ulaşır ve yedinci günde normale döner. Laktat üretimi artış gösterir, doku glikojeni ve glukoz miktarı önemli olarak azalır. Akut evrede siklik adenzin monofosfat (cAMP) seviyesinin düştüğü, ancak flebin yaşayabilen parçasında 12 saat sonra önemli derecede artış olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4).

Serbest ya da geciktirilmiş fleplerin iskemik parçasında anaerobik metabolizma artar ve sonrasında toksik süperoksit radikallerinin üretimi artar (120, 34). Bu radikaller ksantin metabolizmasının yan ürünüdür ve flep yaşayabilirliğine zararlıdırlar. Im ve Hoopes, akut ve geciktirilmiş rat fleplerinde serbest radikal toksitesine karşı savunmada anahtar rol oynayan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin endojen seviyelerini ölçtüler. Geciktirilmiş fleplerde SOD seviyeleri normalden, akut fleplerin distal parçasında SOD seviyeleri düşük bulundu. Im ve ark. (34), yaptığı çalışmada allopürinol ile süperoksit radikallerinin üretimi bloke edilirse veya eksojen SOD ile nötralize edilirse iskemik dokuların yaşayabilirliğinin düzelebileceğini göstermişlerdir. Doku hasarının bu mediatörlerinin önemi hiçbir iskemik organda hafife alınmamalıdır (35).

Metabolik değişikliklerin pek çoğu mikrodolaşım seviyesinde kanın reolojik özelliklerini değiştirir, böylece deri yaşayabilirliği etkilenir. Deneysel çalışmalar, viskozitenin azalması ile flep kan akımının arttığını (36), protein azalmasının (37), aneminin (38), flep yaşayabilirlik süresini arttırdığını göstermiştir. İskemik deri fleplerinin reperfüzyonundan 24 saat sonra fibrinolitik aktivite azalmaktadır, aynı zamanda fibrinolizis dramatik olarak değişmektedir (39).

1.6.4. Hemodinamik değişiklikler

Deri flebinin kan akımında olan değişiklikler radyoaktif izotop ve mikrosferler kullanılarak araştırılmıştır. Ratlar üzerinde yapılan çalışmada kapiller kan akımını ölçmek için cilt içine yapılan enjeksiyon ile xenon klirensi kullanılmıştır. Bipediküllü geciktirilmiş flepler ile random ve arteriyal primer fleplerin kan dolaşımındaki değişiklikler incelenmiştir. Flep pedikülündeki kan akımı % 100 alınmış, postoperatif birinci günde flep distalindeki kan akımı % 18'e düşmüştür. Flep distalindeki kan akımı kademeli olarak 1. haftada % 65'e, 2. haftada % 75–90'a yükselmiştir. Bipediküllü fleplerde arteriyal uçta kan akımı kontrolün % 135'ine artış göstermiş, orta kısımda akım % 70'e azalmış ve karşı kutanöz uçtaki akım % 100 bulunmuştur. Kan akımı yaklaşık olarak 30 gün içinde normal seviyeye dönmüştür. Kan akışındaki benzer değişiklikler, mikrosfer tekniği kullanılarak yapılan tek pediküllü akut köpek flepleri ve bipediküllü geciktirilmiş domuz flepleri çalışmalarında da elde edilmiştir (4).

Reinisch, yaptığı araştırmalarda domuz deri fleplerinin distalindeki sıcaklık artışının, arteriyovenöz şantlardaki besleyici olmayan kan akımından olduğuna karar vermiştir. Reinisch'in tek pediküllü akut ve bipediküllü geciktirilmiş fleplerden elde ettiği bilgilerin ışığında, akut bir flebin distal parçasında oluşan yetmezliğinin arteriovenöz şantlardan geçen besleyici olmayan akımdan olduğu anlaşılmıştır (40).

Sasaki ve Pang (41), akut rat fleplerinde hemodinamik değişiklikleri araştırmışlardır. Erken postoperatif dönemde (ilk 6 saat içinde) total kan akımını, besleyici akımı ve arteriovenöz şant akımını düşük bulmuşlardır. Besleyici ve arteriovenöz akımın 12–24 saat içerisinde sürekli olarak arttığını gözlemlemişlerdir (41).

Kerrigan, yaptığı deneysel çalışmalarda domuzlarda akut deri fleplerinde arteriyovenöz şant akımı ile ilgili edinilen bilgileri 1983 yılında yayınlamıştır. Radyoaktif işaretlenmiş mikrosferler kullanarak, total kan akımı 50 μm^3 lik sferler ile ve besleyici kan akımı 15 μm^3 lik sferler ile ölçmüştür. Onun verileri akut olarak kaldırılan fleplerde görülen flep distalindeki yetmezliğin primer nedeninin arteriyel yetmezlik olduğunu göstermiştir. Flep distalinde arteriovenöz şant akımının arttığını ispatlayacak kanıt bulamamıştır (24). Pang ve ark. (31), geciktirilmiş flepleri ekledikleri çalışmalarında, elde ettikleri bulgular ile bu çalışmayı desteklemişler, akut ya da geciktirilmiş fleplerde flebin distal iskemik parçasında şant akımına ait bir bulguya rastlamamışlardır.

1.7. Fleplere Farmakolojik Ajanların Etkisi

Cilt kan akımının düzenlenmesi daha önce de belirtildiği gibi sistemik ve lokal olarak kontrol altında tutulmaktadır. Sistemik kontrol hem nöral hem de hümorale olarak düzenlenmektedir. Bu düzenlemeler içerisinde nöral düzenleme daha baskındır. Sempatik lifler ve α -adrenerjik reseptörler vazokonstriksiyonu uyarırken; β -adrenerjik reseptörler de vazodilatasyonu uyarmaktadır. Ek olarak arteriovenöz anastomozlardaki serotoninerjik reseptörler de vazokonstriksiyonu uyarmaktadır. Hümorale düzenleme ise, sistemik vazoaaktif maddeler ve bunların özđün reseptörleri ile olmaktadır. Adrenalin ve noradrenalin, α -reseptörleri üzerinden bu düzenlemeye katkıda bulunmaktadırlar. Diğer sistemik vazokonstriktörler serotonin, tromboksan A_2 ve Prostoglandin $F_{2\alpha}$ iken; vazodilatörler ise Prostosiklin, Prostoglandin E_1 , Histamin, Bradikinin ve Lökotrien $C_4 - D_4$ 'dür (4).

Sempatolitik ajanlar: Rezerpin ve Guanitidin noreadrenalin salınımını azaltırlar. Preoperatif verilmelerinde etkili olduklarına dair yayınlar mevcuttur (4, 23).

Alfa-adrenoreseptör bloğu: Fenoksibenzamin, teorikte flep yaşayabilirliğini artırması gerekirken deneysel çalışmalarda şüpheli bulunmuştur. Fentolamin ve Thymoxamine ile ilgili destekleyici yayınlar vardır (4, 23).

Beta-adrenoreseptör uyarıcıları: İskelet kasında vazodilatasyona neden olan ajanlardır. Kas fleplerinde etkinliği gösterilmişken, deri fleplerinde destekleyici bulgulara rastlanılmamıştır (4, 23).

Beta-adrenoreseptör bloğu: Propranolol, rat çalışmalarının bir kısmında etkili bulunmuşken, bazı rat çalışmalarında ve domuzlar üzerinde etkisiz bulunmuştur.

Serbest radikaller : Oksijen metabolizma ürünleridir. Hücreler bu ürünlerin zararlı etkilerinden korunmak için enzimatik kontrol sistemleri, metal şelatörler (Desferoksamin) (42), ve antioksidanlar kullanırlar. Allopurinol, ksantin oksidaz inhibitörüdür. İskemide ksantin dehidrojenaz 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 ark. (43), tavşanlarda yaptıkları kolon anastomozlarından sonra bölgeye iskemi uygulayıp; Aprotinin ve SOD' un etkilerini araştırmış ve iyileşmeyi arttırdığını göstermişlerdir. Vitamin E ve C de serbest radikallerin oluşumunu baskırlar. Plazmada bulunan ürik asit de vitamin C gibi davranan antioksidanlardan birisidir. Bu üç madde plazmadaki toplam radikal yakalama aktivitesinin % 50-70'inden sorumludur (44). Glutasyonun da vitamin C ile sinerjistik hareket ettiği gösterilmiştir (45). Diğer antioksidanlar arasında; beta- karoten, dimetil sülfoksit ve seruloplazmin de sayılabilir.

Nitrik Oksit uyarıcıları : Nitrik oksit (NO), kısa ömürlü, lipofilik L- arginine'den NADPH-bağımlı enzim olan NO sentetaz (NOS) tarafından endotelial hücrelerde oluşturulan bir moleküldür. NO, vazorelaksasyon fizyolojisinde, angiogenezin uyarılmasında, nörotransmisyonunda, trombosit agregasyonu baskılanmasında, immun savunmada ve hücre içi sinyalleşmede etkin rolü bulunmaktadır. Bazı reaktif nitrojen türlerinde DNA hasarı ve onarımını engelleyici fonksiyon mevcuttur (46, 47). NOS enzimi constitutive (kurucu) NOS (cNOS) ve sitokin inducible (uyarılabilen) NOS (iNOS) olmak üzere iki büyük kategoride gruplandırılır. cNOS tarafından çok kısa

sürede üretilen NO, az miktarda olup daha çok fizyolojik olayların devamında rol oynarken, iNOS, cNOS'a göre çok daha fazla miktarda NO sentezleme yeteneğine sahiptir. iNOS ekspresyonu konak savunması için oldukça önemlidir çünkü NO mikroorganizmalar için de toksik bir maddedir.

Nitrik oksit'in flep modellerinde yaşayabilirliği artırıcı etkisinden mikrovasküler yataktaki düz kas hücrelerini gevşetmesi sorumlu tutulur. Hayvan modellerinde flep yaşamasını arttırmaktadır (48–51). Aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) artırarak da flep yaşayabilirliğini arttırmaktadır (48). Fakat hipotansif etkinliği nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır. NO kaynağı olan L-Arginin de benzer etkinliği olan bir ajan olarak hayvanlarda cilt flep modellerinde İskemik nekrozu azaltmaktadır (52, 53).

Flep yaşayabilirliğini artırıcı etkinliği hayvan çalışmaları ile gösterilmiş bir diğer madde olan sildenafil, fosfodiesteraz inhibitörüdür ve guanilat siklaz üzerinden NO'yu uyarır. NO'den farklı olarak daha özgün hedef hücrelere etkir ve NO'un etkisini uzatır. Hipotansiyon etkisi daha sınırlıdır (54).

Anjiogenez üzerinden uyarım: Yeni damar oluşumu sürecinde en önemli faktörün VEGF olduğu bilinmektedir. İn vitro modellerde iskemik deri fleplerinin yaşayabilirliği ile yeni endotelial hücre oluşumunun direkt ilişkili olduğu ve bu süreçte VEGF'nin primer mediatör olduğu tespit edilmiştir (55–57). Bu nedenle parenteral ve topikal olarak flep damarlanma artışı için uygulanmıştır (48).

1.8. YARA İYİLEŞMESİ

Yara, normal anatomik yapı ve işlevde bozukluk olarak tanımlanabilir. Onarım, yaralanmaya karşı doku bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yönelik olarak vücuttaki tüm sistemlerde ortaya çıkan doğal yanıttır. Yara iyileşmesi ardışık, birbiri ile bağlantılı, oldukça karmaşık olan biyokimyasal ve hücrel olayların bütünüdür..

1. Doku hasarı : Mikrovasküler düzeydedir ve yaralanan bölge içine kanama oluşmaya başlar. Hasara uğramış olan damarlar kan kaybını azaltabilmek için hızla kontrakte olarak pıhtılaşma kaskadını etkinleştirirler (58). Kan, subendotelial tabakaya temas ettiği anda, trombositler bölgedeki kollajene yapışarak tıkaç oluştururlar. Bu olay, saniyeler içerisinde oluşarak kanamayı durdurur bu olaya “primer hemostaz” denir.

2. Pıhtılaşma: Sekonder hemostaz ile sağlanır. Trombositler pıhtılaşma faktörlerini aktive ederken trombin de trombositleri uyarır (58). Hageman Faktörü, kompleman ve kinin sistemlerini uyarır. Ayrıca membran hasarı da araziidonik asit yolunu başlatır. Böylece ortama salınan kemotaktik ve vasoaktif düzenleyiciler birkaç dakika süren arteriyoller vazokonstriksiyona yol açar. Bunu aktif vazodilatasyon izler. (59). İntrinsik ve ekstrinsik pıhtılaşma yollarının son ürünü olan fibrin, oluşan tıkaçı sağlamlaştırarak tam hemostazı sağlar. Pıhtı içerisinde hapsolan trombositlerin yoğun olan granüllerinden salgılanılan ADP, agregasyonu kolaylaştırırken, serotonin, histamin ve bradikinin ile birlikte damar geçirgenliğini artırır (60). Alfa granüllerinden salınan çeşitli büyüme faktörleri (TGF-Beta, PDGF, PFIV) ise inflamasyon hücrelerini kendilerine doğru çekerler (61).

3. Erken inflamasyon: Komplemanın klasik yoldan aktivasyonu ile birlikte inflamasyon fazı başlar ve yara 24–48 saat içinde granulositler tarafından işgal edilir. Bu hücreleri kompleman ürünlerinden C5a, bakteri kökenli peptid ürünleri ve TGF-Beta yara bölgesine çeker. Granulositler bitişik damar endotelial hücrelerine marjinalasyon ile tutunarak “diapedes” ile aktif olarak ilerlerler. Ana işlevleri bakterileri ve yabancı debrisini yarıdan uzaklaştırarak enfeksiyonu önlemektir (61).

4. Geç inflamasyon: Dolaşımdaki monositler yara içine girdikten sonra makrofaj şekline dönüşürler ve 48–72 saat içinde baskın hücre grubunu oluştururlar. Yara iyileşmesindeki anahtar hücrelerdir. Kompleman, pıhtılaşma bileşenleri, Ig G fragmanları, kollajen, elastin yıkım ürünleri ve sitokinler makrofajları kendilerine çekerler. T lenfositleri bu aşamada yaraya giren en son hücre grubudur (72 saatten sonra). İnterlökin 1, İg G ve kompleman ürünleri tarafından yaraya çekilirler (40). Salgıladıkları lenfokinlerden, interferon gamma'nın endotel üzerinde bağışıklık düzenleyici etkisi vardır. Çeşitli lenfokinlerin fibroblast birikimi ve kollajen sentezi üzerine hem uyarıcı hem de engelleyici etkileri vardır (62).

5. Fibroblast göçü / Kollajen sentezi: Fibroblastlar büyüme faktörlerinin uyarıları ile ekstrasellüler matriks içinden yaraya doğru göç ederler. Pıhtıdaki fibrin, fibronektin ve kollajen liflerine yapışarak çoğalırlar. Fibronektin boyunca ilerleyerek yarayı çaprazlarlar ve kollajen sentezi için bir ağ oluştururlar. Yedinci günde yarıdaki baskın hücre grubunu oluştururlar. 5–7.ci günde kollajen sentezlemeye

başlarlar ve bu 2–3 haftaya kadar doğrusal olarak artar. Yüksek laktat düzeyi, yeterli oksijen düzeyi , TGF -Beta kollajen sentezini uyarır (62).

6. Anjiogenez: Yeni kan damarlarının oluşumudur ve dördüncü günde belirginleşir. Primer uyarıcısı VEGF'dir. Erken dönemde trombositlerce salgılanan TGF – Beta ve PDGF de dolaylı olarak anjiogenezi uyarır. Makrofajlar salgıladıkları TNF-Alfa ve FGF gibi maddelerle anjiogenezde de anahtar rol oynarlar. Endotel hücreleri bir kez çoğalınca yara yüzeyinde kapiller tomurcuklar oluştururlar. Doku plasminojen aktivatörü ve kollajenaz, kapiller tomurcuklardan köken alır ve hücrel invazyonun çevredeki kötü vaskülarizasyona sahip doku içine ilerlemesini sağlarlar. Bu yapı diğer halkaları birbirine bağlar ve yeni bir kapiller yatak oluşturur. Eritrositler ve plazma, yeni mikro damarlarda dolaşmaya başlar (59, 60). Erişkin bir organizmada fizyolojik anjiogenez menstruel siklus sırasında üterin epitelin yenilenmesinde, ovum ve korpus luteum şekillenmesinde, hatta spermatogenezde de gözlenmektedir (63, 64). VEGF ve diğer anjiogenik maddelerin üretimi onarım kaskatlarında 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 neovaskülarizasyonun oluştuğunu gösteren birçok çalışma vardır (65, 66).

7. Epitelizasyon: Epitel hücrelerinin mitozu 48–72.ci saatlerde başlar. Epitelizasyonu düzenleyen en güçlü büyüme faktörü EGF'dir. Yara temiz ise, bazal lamina sağlamsa ve yara nemli tutulmuşsa epitelyal örtü hızı artar. Kısmi kalınlıklı yaralarda dermisteki epidermal eklerden de çoğalma olurken, tam katlı yaralarda epitel yalnızca yara kenarlarından ilerler. Epitel rejenerasyon basamakları:

1. Basal hücrelerin mobilizasyonu
2. Hücrelerin zedelenen alana göçü
3. Göç eden hücrelerin mitozu
4. Yara alanındaki boşluk dolup hücreler birbirlerine temas edince göç ve mitozun bitmesi, hücrel farklılaşmanın tamamlanması.

Yeni oluşan epitel hiçbir zaman normale dönüşemez. Epitelyal hücrelerin yara üzerindeki hareketi 24 saatte birkaç milimetredir.

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

1.8.1.YETERSİZ YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi organizmanın bütününden ayrı olarak düşünülemez. Diyabet olgularında fagositoz ve iltihabi hücre göçünde ortaya çıkan bozukluklar iyileşmeyi bozarak infeksiyonlara yol açmaktadır. Ayrıca fibroblast ve endotel hücre çoğalması ile epitelizasyonda bozukluklar, kollajen birikimi ve yara gücünde azalma görülmektedir. Bundan hipergliseminin değil insülin eksikliğinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Nöropati ve vasküler sorunlar da iyileşmeyi kötü etkilemektedir (61). Travma ve buna eşlik eden beslenme bozuklukları katabolik ortam yaratarak iyileşmeyi olumsuz etkiler. Bu hastalarda glukoneogenez ve erken hiperglisemi gelişerek negatif azot, potasyum ve fosfor dengesi ortaya çıkar. Ayrıca serum serbest yağ asidi derişiminde artış ve ketozis, sodyum klorür ve su tutulumu, askorbik asit, tiamin, riboflavin, nikotinamid ve vitamin A düzeylerinde düşüş, çinko, bakır ve demir düzeylerinde eksiklik oluşur (60).

Protein eksikliği inflamatuvar faz, anjiogenez, matriks oluşumu ve remodelasyonu olumsuz etkiler. Uzun süre intravenöz beslenen hastalarda esansiyel yağ asidi eksikliklerinin de iyileşmeyi geciktirdiği gösterilmiştir.

Vitamin A fibroplazi, kollajen çapraz bağlanması ve epitelizasyonu uyarır. Vitamin C, kollagen sentezinde lizin, prolinin hidrosilasyonunda kofaktördür. Nötrofil süperoksid yapımı ve bakterilerin yok edilmesinde gereklidir. Her ikisinin eksikliğinde de yara iyileşmesi bozulur (59).

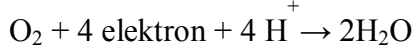
Çinko, protein sentezinden sorumlu RNA ve DNA polimerazı da içeren birçok enzim sisteminde kofaktördür. Bakır ise kollajen liflerinin çapraz bağlanmasından sorumludur. Eksikliklerine seyrek olarak rastlanılabılır. İyonize radyasyonun deri ve yara iyileşmesi üzerine zararlı etkileri deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Bu etki yüksek enerjili elektronların DNA'yı hasarlaması sonucu oluşmaktadır. Hızlı bölünen hücreler en fazla etkilenirler. Steroidler araziidonik asit ürünlerinin salınımını ve makrofaj göçünü engelleyip, nötrofil ve lenfositik T hücre işlevini bozarak inflamasyon basamağını belirgin olarak etkiler. Ayrıca prokollajen sentezini engelleyerek yara kontraksiyonunu, epitelizasyon ve anjiogenezi geciktirir (67). Yapılan çalışmalarda steroidin antianjiogenetik etkinliği olduğu, vitamin A'nın bu etkileri tersine çevirdiği gösterilmiştir. Kronik olarak steroid kullanan hastaların dermislerinde incelleme ve kollajen miktarında azalma gözlenir (60).

Yaş etkeninin de yara iyileşmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. İltihabi yanıt da yaşla birlikte azalır. İyileşme basamakları geç başlayıp yavaş seyrederek ve hiçbir zaman genç yaş grubu düzeyine ulaşamaz.

İskemi, granülasyon dokusu ve ekstrasellüler matriks sentezini ciddi şekilde bozar. Yara iyileşmesi sırasında oksijen gereksinimi normal dokuya göre çok artmıştır. Nötrofillerin oksijene bağımlı olması nedeniyle infeksiyonlara eğilim artar. İskemiye yol açan etkenler arasında ateroskleroz, diyabet, vaskülit, kronik ülserlerdeki aşırı fibrozis, ağır anemi, bağ dokusu hastalıkları ve radyasyon sayılabilir.

1.8.2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE YARA İYİLEŞMESİ

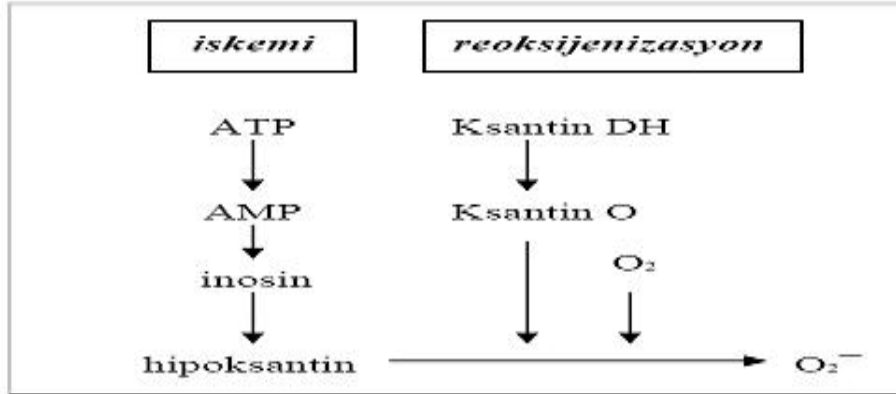
Hipoksi, doku zedelenmesinin beklenen bir sonucu olup onarım için uyarıcı bir etkidir. Ancak bu süreçte kritik bir moleküler oksijen düzeyine gereksinim vardır. Yara hücreleri kendilerine sunulan oksijeni daha fazla kullanarak anjiogenezi, kollajen yapımı, matriks birikimi ve epitelizasyonu hızlandırmaktadır (58). Lökositlerin işlevleri de oksijene bağımlı olup ortaya reaktif oksijen metabolitleri çıkar. Bunlar, oksijen radikalleri olarak adlandırılmışlar, bazı iskemik inflamatuvar olaylarla ilişkilendirilmişlerdir. Oksijen iyileşmede olumlu etkilere sahipken, metabolitleri doku hasarı yaratabilmektedirler (68, 69). Vücutta oksijen redüksiyonunun %98'i mitokondri içerisindeki sitokrom oksidaz sistemi ile katalize edilmektedir (70). Bu redüksiyon dört elektron gerektirir ve ortaya su çıkar :



Bu tetravalan redüksiyonun tersine univalan oksijen redüksiyonlarında oldukça reaktif ve potansiyel olarak sitotoksik metabolitler ortaya çıkar:



Serbest radikaller, dış yörüngelerinde çift değil tek bir elektron içeren moleküller olarak tanımlanabilir. Bu tek elektron oksidasyon ve redüksiyon potansiyeline sahiptir. Oksijen molekülüne bir elektron eklenmesiyle süperoksid radikali (O_2^-), iki elektron eklenmesiyle hidrojen peroksit (H_2O_2), üç elektron eklenmesiyle ise oldukça reaktif olan hidroksil radikali (OH^-) oluşur. Hidrojen peroksit tek elektron içermediğinden bir radikal değildir. Ancak hidroksil yapımı için güçlü bir oksidandır. Süperoksid radikali, hücrelere moleküler düzeyde saldırarak doğrudan hidroksil gibi ikincil radikaller yaratır ya da iltihabi yanıtı uyatarak dolaylı yoldan toksik olabilir. Oksijenin tetravalan redüksiyonundan kaçan yaklaşık %1-2'lik oksijen substratı univalan redüksiyon ile metabolize edilir. Ayrıca radyasyon ve kimyasal hasar da diğer potansiyel kaynaklardır (70).



Şekil 4: İskemi ve reperfüzyon olayında oksijen radikalleri'nin oluşumu.

Klinik olarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunda iki enzim sisteminin önemli rolü vardır. Ksantin oksidaz nükleik asit yıkımında rol oynar. Normal dokularda ksantin dehidrojenaz olarak bulunur ve elektron alıcı olarak oksijen yerine NAD^+ kullanır. Ancak bu durum, iskemi varlığında ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüştürülmesi ile tersine döner. Ksantin ile ürik asidin yanı sıra süperoksid radikali ve hidrojen peroksit oluşur (Şekil 4).

Nötrofiller ve diğer iltihabi hücreler, NADPH'ı NAD^+ 'a okside eden plazma membranına bağımlı NADPH dehidrojenaz enzim sistemini aktive edebilir. Sonuçta ortaya süperoksit radikalleri çıkar. Bunlar iltihabi yanıtın hücre içi öldürme yeteneğinin de önemli parçasıdır.

Serbest oksijen radikaller ve doku hasarı: Oksidanlar birçok insan dokusunda ve yaşlanma olgusunda rol oynamaktadır. Doku onarım basamaklarının tümünde oksidanlar önemli role sahiptir. Oksijen radikalleri yara iyileşmesi için hem yararlı hem de zararlı olabilen inflamatuvar olaylar zincirini başlatabilir. Prolin ve lizin artıklarını nonenzimatik olarak hidroksile ederek kollajen yapımını artırdıkları gösterilmiştir. Bu durum, retrolental fibroplazi, dupuytren ve peyronie hastalıkları ile pulmoner alveolit ve venöz staz ülserlerinde gösterilmiştir (44). Oksijen kökenli radikaller ekstrasellüler matriks içine salındıklarında hyaluronik asit ve kollajeni bozarak, fosfolipid membranındaki yağ asitlerini perokside edip hücre zarlarını parçalarlar. Lizozom ve mitokondri gibi organelleri saran membranları hasarlayarak ve $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz, Ca^{++} ATPaz, glutamin sentetaz ve alfa-1 proteinaz inhibitörü gibi önemli protein sistemleri ile etkileşerek hücrel hasar oluştururlar (71). Hiperoksijenasyon sendromları, iskemi reperfüzyon sendromları, paraquat, karbontetraklorit, kemoterapötik ajanlar ya da karsinojenlere bağlı olarak oluşan kimyasal doku hasarı, ilaçlara bağlı hemolitik anemiler, vitamin A-E eksiklikleri, yaşlılık serbest radikalleri arttırarak özellikle hücre içi organel membranlarında peroksidasyon ile hasar oluşturur. İnflamatuvar hastalıklarda ise süperoksid dismutaz ve katalaz derişimlerinde azalma ile birlikte hücre dışı bileşenlerde hasar oluşur. Bununla birlikte trizomi 21, bazı psikiyatrik hastalıklar ve enzim eksikliklerinde ise hücre içi süperoksit dismutaz miktarındaki artış ile birlikte oksijen radikallerinin oluşumunda azalma ve enfeksiyona eğilim gözlenilir (71).

Kronik yaralarda özellikle venöz bacak ülserlerinde, iskemi ve hipoksiye bağlı venöz ülserleşmelerde genellikle destrüktif oksidanlar ve serbest oksijen radikalleri dokular için toksik etki göstermektedirler. Bu toksik etkileri sonucu da doku nekrozu oluşmaktadır. Ek olarak cilt kapillerlerinde sıkışan beyaz hücreler vasıtalı serbest radikaller ile nötrofillere bağlı damar tıkanmalarında serbest radikallerin endotelial hücre hasarları ile cilt iskemileri ve sonrasında cilt ölümleri gerçekleşmektedir (72). Shukla ve ark. (73), ise farklı serbest radikal uzaklaştırıcılarının varlığını ve bununla

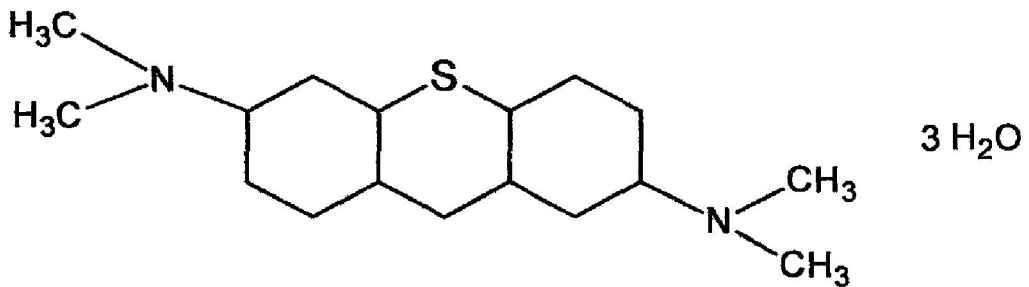
birlikte enzimatik ve nonenzimatik olarak cilt yaralanmasının ardından azaldığını göstermiştir. Yanık yarasında oksidanlar, mikrovasküler permeabilite, hücre lipid peroksidasyonu lokal ve sistemik inflamasyonun başlatılması ve devamında interstisyel matris ayrılmasında makrofajların fagositik güçlerinde azalma, hücresel DNA da değişme ve araşidonik asit metabolizmasında etkili olurlar (74).

Koruyucu düzenekler: Oksidasyona karşı biyomembranların bütünlüğünün korunması yaşamsal önem taşımaktadır. Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve oksijene indirger. Hidrojen peroksit katalaz ya da glutatyon peroksidaz ile oksijen ve suya indirgenir. Hidroksil radikali oluşumu ise O_2 ve H_2O_2 miktarları düzenlenerek ayarlanılmaya çalışılır. Vitamin E en temel lipitte çözünen, zincir kırıcı antioksidandır. Biyolojik olarak en aktif formu Alfa-tokoferoldür. Vitamin C, suda çözünen ve daha çok sitozolde yer alan zayıf bir antioksidan olmasına karşın Vitamin E ile bir araya geldiğinde yıkımını azaltarak bu maddeyi koruyucu etki göstermektedir. Plazmada çok daha fazla bulunan ürik asit' de vitamin C gibi davranan antioksidanlardan birisidir. Bu üç madde plazmadaki toplam radikal yakalama aktivitesinin % 50-70'inden sorumludur (44). Glutatyonun da vitamin C ile sinerjistik hareket ettiği gösterilmiştir (45). Diğerleri; beta- karoten, dimetil sülfoksit ve seruloplazmin'dir. Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol da iskemik dokularda serbest oksijen radikalleri yapımını azaltmaktadır.

1.9. Metilen mavisi

1.9.1. Kimyasal yapısı

Metilen mavisi (MM) koyu yeşil renkli, kokusu olmayan, kristal tozudur. Su, alkol ve kloroformda eridiği zaman koyu mavi renk alır. Moleküler formülü ($C_{16}H_{18}N_3S \cdot 3H_2O$) 3,7-bis(dimetilamino)-fenazotiyonyum klorür olarak yazılabilir. Moleküler ağırlığı 373,9 gr /moldur (şekil 5).



Şekil 5. Metilen mavisinin moleküler formülü.

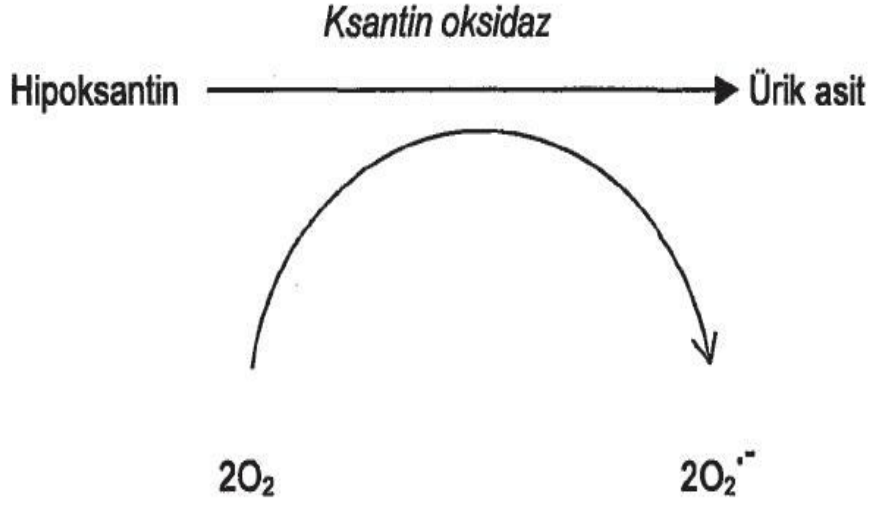
1.9.2. Farmakolojik etkileri

Ksantin oksidaz (XO) tarafından elektron transferinde kullanılan moleküler oksijen ile yarışarak oksijen radikallerinin ve süperoksidin yapılanmasını inhibe ettiği bildirilmektedir (75). Ayrıca MM'nin çözünebilen guanilat siklaz, nitrik oksit (NO), endotelial NO sentaz (eNOS) ve indüklenebilir NO sentaz (iNOS) inhibisyonu yaparak NO etkilerini önleyebileceği belirtilmektedir (76, 77).

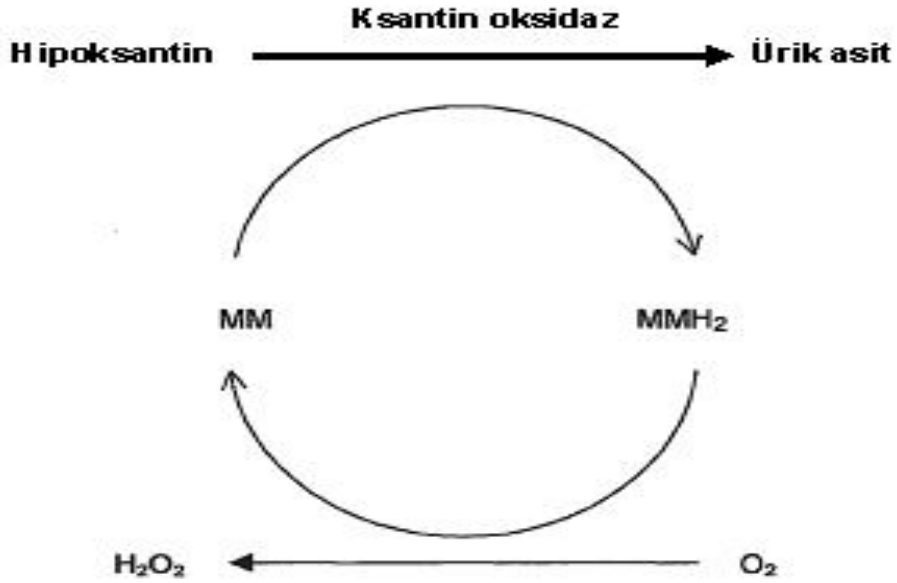
Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda MM'nin çekal ligasyon ve delme (ÇLD) metodu ile sepsis veya intestinal iskem/reperfüzyon hasarı oluşturulan ratlarda, alveolar hasarı önlediği ve arteriyel oksijenizasyonu artırdığı bildirilmektedir (78, 79). Ayrıca MM'nin sepsiste gelişen hipotansiyonu, miyokard kontraktilesini ve oksijen dağılımını düzeltebileceği belirtilmektedir (80).

Galili ve ark. (78), sepsis, intestinal iskem oluşturulan ratlarda, MM'nin NO'nun septik şokta istenmeyen hemodinamik etkilerini önleyerek alveolar hasarı azalttığını göstermiştir.

Ksantin oksidaz hasarlanmamış dokularda bir dehidrojenaz olarak vardır, doku iskemisi sırasında enzim ksantin oksidaza çevrilir (81). Pürinlerin yıkılım yolunda hipoksantinden ksantin ve ksantinden ürik asit oluşumu basamaklarında elektron akseptörü olarak moleküler oksijenden (O_2) daha çok NAD^+ kullanır. Oksijensizliğe bağlı olarak ADP'nin ATP'ye fosforilasyonunun azaldığı durumlarda (iskemi durumlarında) ADP yıkılır ve pürin bazı, ksantin oksidazın bir oksidaz olarak etkili olmasıyla hipoksantine dönüştürülür. Ksantin oksidazın oksidaz olarak aktivite göstermesi durumunda hipoksantin, ksantine ve ksantin ürik aside dönüşürken moleküler oksijen kullanılmakta, moleküler oksijen hidrojen peroksitide indirgenmektedir. Reperfüzyon durumunda fazla miktarda hidrojen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit radikali (O_2^-) oluşur (75) (Şekil 6). Metilen mavisi klasik pürin analogları olan oksipurinol ve allopurinolün tersine hipoksantin ürik asite dönüşümünü engellemez ve pürin substratlarının birikimine neden olmaz (75).



Şekil 6. Hipoksantinün ürik asite dönüşümü



Şekil 7. Metilen mavisi varlığında hipoksantinün ürik asite dönüşümü

Metilen mavisi ortamda bulunması durumunda, hipoksantinün ürik aside dönüşümü sırasında reaksiyonu katalize eden ksantin oksidazdan elektron alıcısı olarak görev yapar. Elektronlar moleküler oksijen yerine metilen mavisine geçer süperoksit oluşmaz (75) (Şekil 7).

MM süperoksit oluşumunu süperoksit dismutazın etkisine benzer şekilde engellemektedir (75). Süperoksit dismutazdan farklı olarak düşük molekül ağırlıklı ve özellikle liposolubl olması dokulara etkin şekilde penetre olmasını sağlar (75).

Uygulanma şekline bağlı olarak, farklı organlarda kandan daha yüksek seviyelerde bulunduğu saptanmıştır (82). Callaway ve ark. (83), 10 mg/kg dozda verilen MM'nin, kandan 10 kat yüksek konsantrasyonda beyinde bulunduğunu ve 24 saat sonra ise bu dozun büyük bir kısmının organlarda tutulduğunu bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada, MM'nin NO sentezini azaltıcı etkisinin yanı sıra SOD, KAT ve GSH-Px düzeylerini arttırarak lipid peroksidasyonunu önlediği ve böylece erken sepsis fazında daha belirgin olmak üzere akciğer hasarını azalttığı saptanmıştır (84).

MM ferik demirin ferroz şekline indirgenmesini uyararak methemoglobinemi oluşturmak için piridin nükleotidleri olan NADPH ve NADPH'yi indirgeyerek elektron transferinde bir elektron kabul edici olarak etki eder (75, 85).

Antiseptik, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden dolayı oral mukoza aftöz lezyonlarında topikal olarak, gastrointestinal fistüllerin belirlenmesinde, üriner antiseptik olarak üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bu madde, mavi boyama özelliği nedeniyle tanı koydurucu bir ajan olarak da kullanılır (86).

Methemoglobineminin tedavisi amacıyla MM verildikten sonra difosfopiridin nükleotid koenzimiyle bir lökobazına dönüşür. Lökometilen mavisini H^+ 'yi H_2O_2 'ye indirger. Oluşan H_2O_2 başlangıçta heksosmonofosfat şantıyla detoksifiye edilir. Şantın kapasitesini aşarsa biriken H_2O_2 membran lipitlerini ve hemoglobini oksitler. Lipit membranlar hasarlanır ve oluşan heinz cisimleri de hemoliz yapar (85, 87). İdiopatik methemoglobinemide % 1'lik solüsyonundan 1–2 mg/kg iv olarak birkaç dakikada verilebilir.

Raşa ve ark. (119), yapışıklık oluşumunda metilen mavisinin etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada, düşük doz (1 mg/kg) metilen mavisinin karın içi yapışıklığı önlediği, artan dozlarda (5 mg/kg) yapışıklık önleyici etkinin ortadan kalktığını hatta 9 mg/kg dozunda metilen mavisinin yapışıklık oluşumunu arttırdığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada allopurinolün yapışıklık oluşumunu arttırması nedeniyle metilen mavisinin koruyucu etkisinin bu maddenin serbest oksijen radikallerini azaltıcı etkisine bağlı olmadığı düşünülmüş ancak etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kluger ve ark. (88), ameliyat sonrası yapışıklıkları etkili düzeyde engelleyebilen, karın içi uygulanan metilen mavisinin minimum dozunu bulmak için yaptıkları çalışmada indüklenmiş karın içi yapışıklıkları önlemek için en etkili

metilen mavisi konsantrasyonlarının % 1'lik olduğunu bildirmişlerdir. Onlar bu çalışmalarında ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesinde daha düşük metilen mavisi konsantrasyonlarının daha az etkili olduğunu ve daha yüksek konsantrasyonlarının ise istenmeyen etkilere neden olabileceğini belirtmişlerdir

Demirbilek ve ark. (84), metilen mavisinin (MM) sepsisin farklı fazlarında, akciğer dokusundaki nitrik oksit (NO) üretimi, antioksidan kapasite ve lipid peroksidasyonu üzerine etkilerini rat sepsis modelinde araştırmışlardır. Deney Sprague Dawley cinsi 60 adet dişi ratta gerçekleştirilmiştir. MM'nin NO sentezini azaltıcı etkisinin yanı sıra SOD, KAT ve GSH-Px düzeylerini arttırarak lipid peroksidasyonunu önlediği ve böylece erken sepsis fazında daha belirgin olmak üzere akciğer hasarını azalttığı saptanmıştır (84).

1.9.3. Metilen Mavisinin Farmakokinetiği

Kullanım dozu topikal uygulamada günde 3 kez sürmek şeklinde ya da gargara olarak, oral yoldan 5–7 mg/kg/gün, iv yoldan ise 1–2 mg/kg/gün'dür (89). Oral alınışını takiben % 74 lökometilen mavisi şeklinde, küçük bir miktarı ise değişmeden idrarla kalan kısmı safra yoluyla atılır. MM'nin yarılanma ömrünün 5–6,5 saat arasında olduğu David ve ark. (90), tarafından rapor edilmiştir

MM'nin yan etkileri; cilt altına enjekte edildiğinde nekrotik apse, yeşil mavi renge boyama, iskemik ülserasyon, nekroz, submukozada eozinofilik infiltrasyon damar duvarında fibrinoid nekroz, bulantı ve diyare yapabilir (75). MM glikoz–6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği olanlarda hemolitik anemi oluşturur (91, 87). MM septik şoklu hastalarda gaz değişimi ve hemodinamiyi etkilemesini değerlendirmek amacıyla 3 mg/kg düzeyine kadar dozlarda kullanılmış, ancak daha yüksek dozlarda arteriyel oksijenasyonda kötüleşme gözlenmiştir (92).

MM'nin kontrendikasyonları (91):

1. İlaça karşı bilinen duyarlılık
2. Klorat veya siyanür zehirlenmesi nedeniyle olan methemoglobinemi
3. Ciddi renal yetmezliği olan hastalar
4. Glikoz–6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği olan hastalar
5. İntratekal ve cilt altı infüzyon
6. Gebelik

1.10. Çalışmanın amacı

Metilen mavisinin serbest oksijen radikallerini azaltıcı etkisiyle birlikte guanilat siklaz enzim inhibisyonu yaparak NO'nun etkilerini önleyebileceği, lipit peroksidasyonunu önlediği bilinmektedir. Random paternli flepler plastik Rekonstrüktif ve estetik cerrahide oldukça sık kullanılmaktadır. Flebin dolaşımının zayıf olduğu distal bölgelerde iskemiyle birlikte nekrozlar başlamaktadır. Hastanın hastanede kalış süresi artmakta, iş gücü kaybı olmaktadır. Metilen mavisinin flep yaşayabilirliğini arttırmada, parenteral ve intra dermal uygulayarak ne kadar etkin olduğunun görülmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden sağlanan 250–300 gram ağırlığında, Sprague Dawley cinsi, 14- 16 haftalık, 28 adet erkek rat kullanıldı. Çalışmadaki deneylerin tümü Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni alınarak yapıldı.

2.1.1. Barınma

Ratlar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde günün 12 saati ışıklı olan, 22- 25 ° C sıcaklığındaki odalarda, kafeslerde 4 lü gruplar olacak şekilde toplam 7 adet kafeste barındırıldı. Ratlara yapılan cerrahi müdahaleler yine aynı merkezin ameliyathanesinde gerçekleştirildi.

2.1.2. Beslenme

Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan standart rat yemi kullanıldı. İçme suyu olarak musluk suyu verildi. Ratların istedikleri kadar yem yemelerine ve su içmelerine izin verildi. Ratların ağırlıkları elektronik tartı (KERN CB 6K1N) ile gram olarak ölçüldü.

2.2. Deneysel protokol

2.2.1. İlaç uygulamaları

Ratlar, her grupta n = 7 denek olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

Kontrol grubu : Kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. 7 cm boyunda 2 cm eninde sefalik pediküllü random flepler kaldırıldı. Flepler kaldırıldıkları yere 5/0 ipek ile tekrar sütürize edildi.

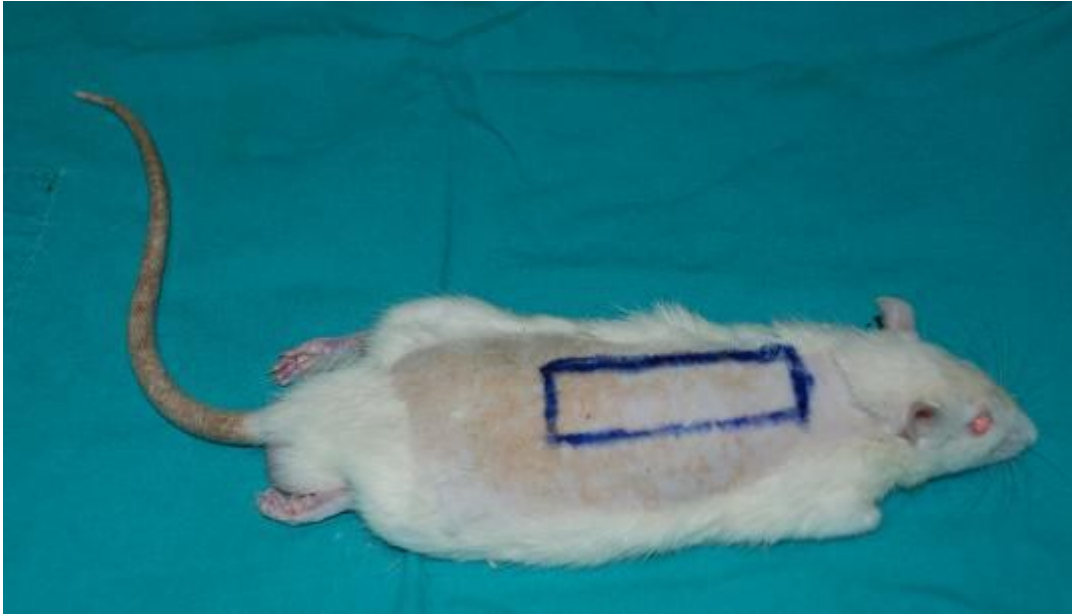
İntradermal grubu: Operasyondan 30 dk önce % 1'lik metilen mavisi 1ml/kg dozda, enjeksiyonu intradermal yapıldıktan sonra 7 cm boyunda 2 cm eninde sefalik pediküllü random flepler kaldırıldı. Flepler kaldırıldıkları yere 5/0 ipek ile tekrar sütürize edildi. 10 gün boyunca aynı dozda günde bir defa intradermal enjeksiyon yapıldı.

İntravenöz grubu: Kuyruk veni içerisine % 1'lik metilen mavisi 1 ml/kg enjeksiyonu yapılarak 7 cm boyunda 2 cm eninde sefalik pediküllü random flepler kaldırıldı. Flepler kaldırıldıkları yere 5/0 ipek ile tekrar sütürize edildi. 10 gün boyunca aynı dozda günde bir defa kuyruk veninden enjeksiyon yapıldı.

Kimyasal geciktirme grubu: 10 gün boyunca % 1'lik metilen mavisi 1 ml/kg dozda intradermal enjeksiyon yapıldı. Sonra 7 cm boyunda 2 cm eninde sefalik pediküllü random flepler kaldırıldı. Flepler kaldırıldıkları yere 5/0 ipek ile tekrar sütürize edildi. 10 gün boyunca aynı dozda günde bir defa intra dermal enjeksiyon yapıldı.

2.2.2. Cerrahi uygulamalar

Ratlara cerrahi uygulama yapmak için 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® flakon, Bayer) intraperitoneal olarak verilerek anestezileri sağlandı. Ratların sırtlarında random fleplerin kaldırılacağı bölgedeki kıllar tıraş edildi. Denekler yüzükoyun pozisyonunda yere yatırıldı. Cerrahi işaretleme kalemi kullanılarak ratların sırtlarında üst sınırı 7. servikal vertebra hizasında olacak biçimde, kranial pediküllü dikdörtgen şeklinde ve 7 x 2 cm boyutlarında random fleplerin çizimi yapıldı (Şekil 8).



Şekil 8. Flep kaldırılması planlanan alanın çizilmiş görünümü

Cerrahi saha polyvinylpyrrolidone solüsyon (Batticon® solüsyon Adeka) ile dezenfekte edildi. Ratların sırtlarında 7. servikal vertebra hizasından başlayan, Kranial pediküllü dikdörtgen şeklinde 7x2 cm boyutlarında, pannikulus karnosus içeren random flepler kaldırıldı (Şekil 9).



Şekil 9. Kranial pediküllü 7 x 2 cm boyutunda kaldırılan random flebin görünümü

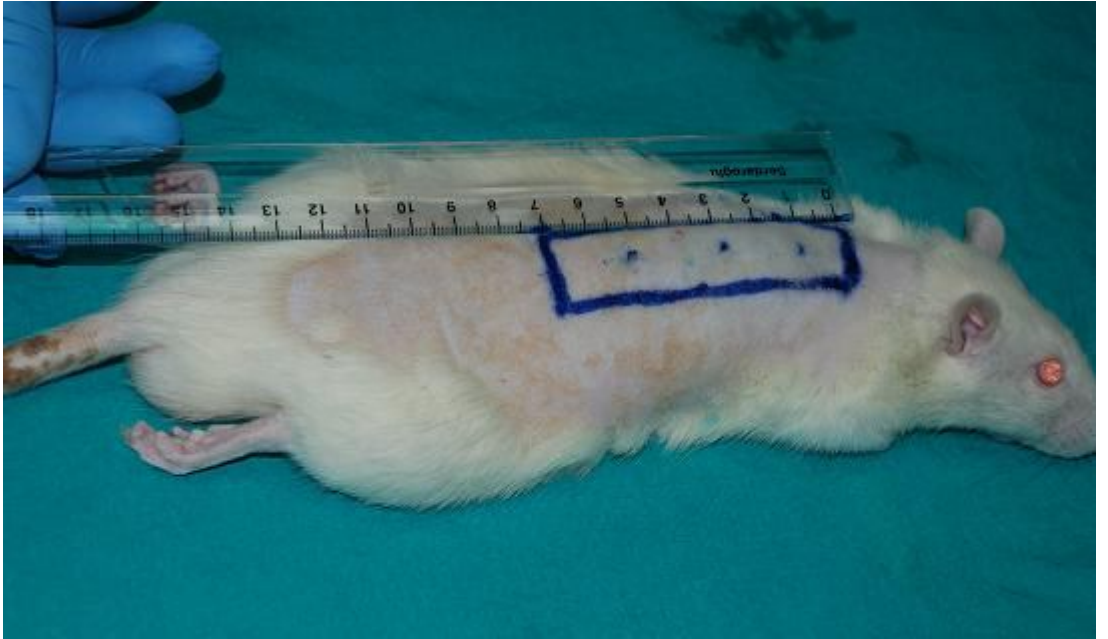
Daha sonra kaldırılan random flepler kontinyu olarak 5/0 keskin iğneli ipek dikişler ile kaldırıldıkları yere dikildi (Şekil 10). Kanama kontrolü için elektrokoter ya da hemostatik madde kullanılmadı. Ameliyatı takip eden 3 gün boyunca günde bir kez polyvinylpyrrolidone solüsyon ile cerrahi alanlara pansuman yapıldı. Tüm deneyler süresince deneklerden hiç ölen olmadı. Cerrahi yapılan alanlarda enfeksiyon gözlenmedi.

2.2.3. Fleplerin değerlendirilmesi

Random flepler kaldırıldıktan 10 gün sonra değerlendirmesi yapıldı. Değerlendirme yapmak için ratlara 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® flakon Bayer) intraperitoneal olarak enjekte edilerek anestezileri sağlandı. Sonra her bir rata 0,5 ml fluorescein sodyum (Fluorescite® ampul, % 10, Alcon) intraperitoneal olarak enjekte edildi. Flepler 20 dakika sonra wood lambası altında, fluoresceinin flüoresansı ile değerlendirildi. Transparan kâğıt üzerine fleplerin yaşayan ve nekroz olan kısımları işaretlendi. Çalışmada yapılan cerrahi işlemler ile fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının görüntülenmesinde Nikon D80 dijital fotoğraf makinesi kullanıldı.



Şekil 10. Kaldırıldıktan sonra kendi yerine dikilen random flebin görünümü



Şekil 11. Kimyasal geciktirme yapılan grubun enjeksiyon uygulanacak bölgesinin görünümü

3. BULGULAR

3.1. Fleplerin yaşıyan alanlarının değeriendirilmesi

Toplam 4 grup halinde çalışmaya alınan ratların sırtlarından kaldırılan random fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının hesaplanması şeffaf kâğıtlar üzerinden dijital planimetre (Ushikata x- plan 360C+) yardımıyla yapıldı. Nekroze olan flep alanında oluşun kontraksiyonun yanıtıcı etkisini ortadan kaldırmak için hesaplamalarda yaşıyan kısımların alanı kullanıldı. Yaşıyan flep yüzey alanları şeffaf kâğıtlar üzerinden dijital planimetre ile cm² cinsinden hesaplandı. Daha sonra flebin tüm alanına yüzde (%) olarak oranlandı.

3.1.1. Kontrol grubundaki fleplerin yaşıyan ve nekroz alanları

Kontrol grubundaki kranial bazlı pannikulus karnosus içeren cilt flepleri, 7 cm eninde 2 cm genişliğinde kaldırıldıktan sonra 10 gün takip edilerek nekrozun tam oturması beklendi. Yapılan hesaplamalarla yaşıyan alanların yüzde olarak ortalaması hesaplandığında toplam flep alanının ortalama % 47,84 ± 3,68 oranında yaşadığı bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol grubunda fleplerin yaşıyan ve nekroza giden alanlarının cm² ve yüzde olarak elde edilen değeri

Denek Numarası	Yaşıyan Flep alanı (cm ²)	Ölen Flep alanı (cm ²)	Yaşıyan Flep alanı (%)	Ölen Flep alanı (%)
1	7,2	7,40	49,31	50,69
2	6,5	8,30	43,91	56,09
3	6,8	7,55	47,38	52,62
4	9,0	5,50	62,06	37,94
5	8,3	6,10	57,63	42,37
6	5,8	8,10	41,28	58,72
7	4,74	9,48	33,33	66,66



Şekil 12. Kontrol grubunda yaşayan ve nekroza giden flebin görünümü

3.1.2. İntradermal grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları

Günde 1 kez intradermal enjeksiyon şeklinde random flepler kaldırılmadan 30 dakika önce %1'lik metilen mavisi 1 ml/kg dozundan vermeye başlandı. Flepler kaldırıldıktan sonra günlük olarak aynı şekilde 10 gün boyunca intradermal enjeksiyon şeklinde yapıldı. Fleplerdeki yaşayan alanların yüzde olarak ortalaması $33,18 \pm 3,7$ bulundu (Tablo 2). Metilen mavisi kontrol grubuna göre flebin yaşayabilirliğini yüzde olarak anlamlı derecede azaltmıştır. Nekroz alanını da yüzde olarak anlamlı derecede arttırmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 2. İntradermal grubunda fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm^2 ve yüzde olarak elde edilen değerleri

Denek Numarası	Yaşayan Flep alanı (cm^2)	Ölen Flep alanı (cm^2)	Yaşayan Flep alanı (%)	Ölen Flep alanı (%)
1	6,64	7,47	47,06	52,94
2	5,24	9,12	36,49	63,51
3	3,94	9,88	28,51	71,49
4	3,52	10,89	24,43	75,57
5	6,44	7,76	45,35	54,65
6	3,66	10,59	25,68	74,32
7	3,28	9,96	24,77	75,23



Şekil 13. İntradermal grubu yaşayan ve nekroza giden flebin görünümü

3.1.3. İntravenöz grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroz alanları

Günde 1 kez %1'lik 1 mg/kg dozundan metilen mavisi verilmesine random flepler kaldırılmadan 30 dakika önce başlandı, kuyruk veninden yapıldı. Flepler kaldırıldıktan sonra 10 gün boyunca metilen mavisi verilmeye devam edildi. Fleplerdeki yaşayan alanların yüzde olarak ortalaması $46,35 \pm 4,05$ bulundu (Tablo 3). Kontrol grubu ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında yaşayabilen ve nekroza giden alan yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlam bulunamadı.

Tablo 3. İntravenöz grubunda fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm^2 ve yüzde olarak elde edilen değerleri.

Denek Numarası	Yaşayan Flep alanı (cm^2)	Ölen Flep alanı (cm^2)	Yaşayan Flep alanı (%)	Ölen Flep alanı (%)
1	8,40	5,90	58,74	41,26
2	7,68	6,82	52,96	47,04
3	3,80	9,50	28,57	71,43
4	7,80	6,14	55,95	44,05
5	6,80	7,60	47,22	52,78
6	5,43	9,01	37,60	62,40
7	6,30	8,20	43,44	56,56



Şekil 14. İntravenöz grubunda yaşayan ve nekroza giden flebin görünümü.

3.1.4. Kimyasal geciktirme grubunda fleplerin yaşayan ve nekroz alanları

Metilen mavisi günde bir kez 10 gün süre ile % 1'lik 1 ml/kg dozunda intradermal enjeksiyon şeklinde eşit aralıklarla çizilmiş 3 bölgeye yapıldı. Bu süre sonunda 7 cm boyunda 2 cm eninde olacak şekilde pannikulus karnosus flepleri kaldırıldı. 5/0 keskin iğneli ipek dikişler ile flepler kaldırıldıkları yere dikildi. Fleplerdeki yaşayan alanların yüzde olarak ortalaması $41,63 \pm 2,44$ bulundu (Tablo 4). Kontrol grubu ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında yaşayabilen ve nekroza giden alan yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Tablo 4. Kimyasal geciktirme grubundaki fleplerin yaşayan ve nekroza giden alanlarının cm² ve yüzde olarak elde edilen değerleri.

Denek Numarası	Yaşayan Flep alanı (cm ²)	Ölen Flep alanı (cm ²)	Yaşayan Flep alanı (%)	Ölen Flep alanı (%)
1	4,69	9,90	32,14	67,86
2	5,67	8,66	39,56	60,44
3	5,28	8,40	37,15	62,85
4	6,07	8,14	42,71	57,29
5	7,24	6,36	50,95	49,05
6	5,54	8,17	40,40	59,60
7	6,76	7,16	48,56	51,44



Şekil 15. Kimyasal geciktirme grubunda yaşayan ve nekroza giden flebin görünümü

3.2. Grupların istatistik analizi

Tablo 5. Grupların istatistiksel karşılaştırılması

Gruplar	Yaşayan alan (cm ²)	Yaşayan alan (%)	Nekroz alan (cm ²)	Nekroz alan (%)
Kontrol (n=7)	6,90±0,55	47,84±3,68	7,49±0,51	52,16±3,68
İD (n=7)	4,67±0,54 ^{*(p=0,025)}	33,18±3,7 ^{*(p=0,034)}	9,38±0,50	66,82±3,70 ^{*(p=0,034)}
İV (n=7)	6,60±0,60	46,35±4,05	7,6±0,53	53,65±4,05
Kimyasal geciktirme(n=7)	5,89±0,33	41,63±2,44	8,11±0,42	58,36±2,44

3.2.1. İstatistik Analizi

PC ortamında “SPSS 11,0 for windows” istatistik programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında parametrik testlerden One-Way ANOVA testi ve Post Hoc testlerden TUKEY kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi. İntradermal grubu, kontrol grubuna göre Yaşayan alan yüzdesini istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştır. ^(p=0,034) İntradermal grubu kontrol grubuna göre, nekroz alan yüzdesini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmıştır. ^(p=0,034)

4. TARTIŞMA

Pediküllü random deri flepleri transferlerinin teknik olarak basit olmasından dolayı deri ve derialtı defektlerinin örtülmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Random paternli deri flebi cerrahisi sonrası oluşacak iskemik doku nekrozu fonksiyonel veya kozmetik sorunlar oluşturabileceğinden istenmeyen bir sonuçtur. Hastanın hastanede kalış süresini ve maliyeti arttırmakta, ruh sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Cerrahi iskemi toleransının en az olduğu bölge flep distalidir. Bu bölge kutanöz kan dolaşımının az olduğu yerdir. Flep nekrozuna neden olan olayları tetikleyen başlangıç, flep elevasyonu sonrası flebi besleyen damarların ve sempatik sinirlerin flepten ayrılmasıdır. Flep elevasyonu sonrası flebin distalinde meydana gelen nekroz patogenezinin sorumlu iki ana faktör vardır.

Birinci faktör, beslenmesi azalan sempatik aktivasyon sürecine giren flepte, flep distalinde kan akımı azalmasıdır. Hemen ardından vazokonstrüktör maddelerin epinefrin, norepinefrin, serotonin, TXA2, PGF2, PGI2 salınımları nedeni ile akım daha da azalır. Alfa adrenerjik sistem sayesinde gerçekleşen bu vazokonstrüksiyon flebin en fazla distal kısımlarında iskemiye neden olur. Sempatik nörotransmitterler 12–24 saat içerisinde tükenirler.

İkinci faktör, flep distalinde bulunan iskemi 6–12 saat boyunca devam ederse dolaşım sağlandığında, reperfüzyon yaralanması meydana gelir (16). Flep dolaşımı bozulduğu zaman doku oksijen seviyesinin düşmesine bağlı olarak hücre içi metabolizma aerobikten, anaerobiğe dönme eğilimi gösterir. Bu, transport mekanizmasını bozacak olan laktat birikimine, sonrasında da hücre içi pH seviyesindeki düşmeler ve iyonik pompalardaki ATP depolarının boşalmasına neden olur. Dolaşım normale dönüp dokuya tekrar oksijen girmesiyle birlikte serbest oksijen radikalleri oluşur. Bu maddeler, protein, karbonhidrat ve yağ içeren tüm hücre yapılarına toksik etki gösterir. Antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz seviyeleri, süperoksit oksijen radikallerini oksijene çevirerek tüketildiği için flep distalinde oldukça azalır (16, 93). Daha da önemli olarak, meydana gelecek olan endotelial hasar trombosit ve nötrofillerin damar duvarına yapışmasına yol açarak, pıhtılaşma kaskadını başlatacaktır (94). İskemi reperfüzyon sonrası ATP yıkım ürünleri, oksijenle birleşerek ksantin oksidaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla sürekli olarak ksantine dönüşür. Bu oluşan ürün bir süperoksit anyonudur. Bu anyon

diğer oksijen radikallerinin bir formudur ve onların oluşmasının önünü açar. İskemik periyotta düşen enerji seviyeleri, iyon konsantrasyonunun bozulmasına neden olur. Sitoplâzma içine kalsiyum girişi artar. Kalsiyum sitozolik enzimleri aktive eder. Böylece endotelde bulunan ksantin dehidrojenaz, ksantin oksidaza dönüşür. Bu enzimde normalde, ATP yıkımı sonrasında oluşan hipoksantini redükte edecekken, iskemiye takip eden reperfüzyon ile ortama gelen oksijenle reaksiyona sokarak okside eder ve oksijen radikalleri oluşur. Reperfüzyon ile birlikte primeri süperoksit radikali olan hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri oluşur. İnvitro ortamda oksijen radikalleri veya endotel hipoksisi nötrofillere etki eden kemoatraktanları artırır. Böylece inflamatuvar nötrofil göçü artar. İki mekanizma ile hücrel hasar meydana gelir. Endotel membranında bulunan lipidler perokside olurken membran proteinleri parçalanır. Sitoplâzma bütünlüğü bozulur. İkinci mekanizma da ise oksijen metabolitleri direk kendileri kemoatraktandır. Reperfüze alana nötrofil göçü olur. Nötrofil bu alanda doku parçalanmasına neden olur (16). İskemi reperfüzyon hasarı enfarktüs, vasküler hastalık, organ transplantasyonu ve şok gibi hastalıkların patogeneğinde etkendir. Çalışmalarda dokularda bulunan nötrofil kümelenmesi ile doku hasarı arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (95). Dolaşımdaki PMNL (polimorf nüveli lökosit)'ler yok edilerek iskemi sonrası reperfüzyon hasarının azaltıldığı bilinmektedir. Hızlı olarak dolaşımda nötrofil artışı perfüzyonda ani azalmaya neden olmaktadır (95). Nötrofiller intravasküler yoğunlaşarak ya kümeler oluşturmakta ve mikrovasküler oklüzyona neden olmaktadır ya da direk olarak endotele zarar vermektedirler.

Serbest oksijen radikalleri; kanserler, kalp hastalıkları, akciğer hastalıkları, göz hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit gibi birçok hastalığın patogeneğinde ve yaşlanma sürecinde etkilidir. Serbest oksijen radikalleri, insan vücudunda normal hücrel metabolizmada, ultraviyole ışık ve gamma radyasyonun, çevresel kirlenmelerin (metaller, ksenobiyotikler ve sigara) etkisi ile sürekli olarak değişik formlarına dönüşürler. Artmış serbest oksijen radikalleri; hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar. Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler, DNA'yı tahrip edip, mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar. Ayrıca elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksijenaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, indolamin dioksijenaz, triptofan dioksijenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri

aktive edip, Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar, trombosit agregasyonunu arttırırlar, dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar, hücre dışındaki kollajen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (98).

Serbest oksijen radikallerini insan vücudundan uzaklaştıran antioksidan sistem 3 ana gruba ayrılmıştır. **Primer antioksidanlar:** Bu antioksidanlar, yeni oluşmuş oksidan türlerini engellerler. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve metal bağlayan proteinlerdir (ferritin, seruloplazmin). **Sekonder antioksidanlar:** Zincir reaksiyonlar aracılığı ile antioksidan etki gösterirler (Vitamin E, vitamin C, beta-karoten, ürik asit, bilirubin, albümin). **Tersiyer antioksidanlar:** Serbest radikaller ile hasarlanmış biyomoleküler yapıları onaran sistemdir (DNA onarıcı enzimler) (96, 97).

Kerrigan 1983 yılında deri fleplerinin yaşayabilirliğini belirleyen esas faktörün, arteriyel yetmezliğin sebep olduğu iskemi olduğunu söylemiştir (24). Flep distalinin yaşayabilirliği, flep kaldırıldıktan sonraki kritik ilk 12 saat esnasında yeterli kan akımına bağımlıdır (30). Flep kaldırıldıktan sonra vazokonstrüksiyon olmaktadır, elavasyon sırasında damarların kesilmesi perfüzyonda azalmaya neden olur. Fleb ve çevresinde bulunan vasküler endotel cerrahi işlem sırasında hasara uğrar, intravasküler tromboz oluşma riski artar. Bu olaylar flep nekrozuna yol açabilmektedir (30, 99).

Random fleplerin distal parçasının sağ kalımını arttırmak için yeni teknikler ve daha güvenilir metotların araştırılmasına halen devam edilmektedir. Bu teknikler iskemik ve farmakolojik ön hazırlık yöntemleri olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Bunlar arasında çeşitli delay yöntemleri, ardışık iskemi-reperfüzyon uygulamaları, lokal ya da sistemik vazoaaktif ilaç uygulamaları sayılabilir (100). Flep kan dolaşımını düzeltmek için kullanılan ilaçlar arasında kan viskozitesini azaltanlar, eritrosit fleksibilitesini arttıranlar, akson blokerleri, alfa reseptör blokerleri ve düz kas gevşeticileri bulunmaktadır. Diğer çalışmalarda iskeminin hücresel etkilerini azaltmada antiinflamatuvar ilaçlar ve serbest oksijen radikallerini temizleyen maddeler kullanılmıştır (30, 101).

Otonomik sinir sistemini çeşitli düzeylerde bloke ederek etki gösteren akson blokerleri flep yaşayabilirliğini arttırmak için kullanılmıştır.

Çeşitli araştırmacılar flep kaybında venöz konjesyonu arteriyel yetmezliğe göre daha büyük bir problem olarak varsaymaktadır. Nitrogliserin venöz sisteme arteriyel sistemden daha etkili olup, doğrudan vasküler düz kas gevşemesi yapmaktadır. Cilt fleplerinde nitrogliserinin yararı muhtemelen bu mekanizmayla olmaktadır. Flep yaşamında topikal nitrogliserin merheminin etkisini araştırmak için 1984 yılında Rohrich, Cherry ve Spira yaptıkları çalışmada domuz ve rat flepleri kullanmışlardır. Her iki flep modeline preoperatif olarak bir saat ilaç uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda flep sağ kalımında anlamlı artış saptanırken, bunun tedavi süresince ölçülen plazma nitrogliserin seviyesiyle ilişkili olduğu görülmüştür (102). Hoşnuter ve ark. (100), sıçanlarda bipediküler deri flebinde klemp ve lokal deksametazon enjeksiyonunu içeren kısa süreli bir geciktirme yöntemini araştırmışlardır. Bu çalışmada klemple gerçekleştirilen iskemi ve deksametazonun ödemi ve nötrofil birikimini engellemesi, nitrik oksit sentazı indüklemesi, dokudan salınan serbest oksijen radikallerini azaltması özellikleri kombine edilmiştir. Çalışma kontrol, klemp, deksametazon ve her ikisini de içeren grup olmak üzere 4 grupta yapılmıştır. Her iki yöntemi içeren grupta 2,5 mg/kg deksametazonun lokal enjeksiyonu sonrasında kraniyal taraftaki pedikül 20 dakika klempenmiş ve 40 dakikalık reperfüzyon sonrasında Kranial taraftan flep kaldırılmış ve aynı yerine sütürize edilmiştir. Sonuçta flepte yaşayan alanın oranı kontrol grubunda % 58.85, deksametazon grubunda % 73.63, klemp grubunda % 69.63 ve her iki yöntemi içeren grupta % 83 olarak saptanmıştır.

Kimyasal yöntemlerle yapılan geciktirme yöntemleri ideal bir geciktirme yöntemi fikrine daha yakındır. Hem pratiktir, hem de cerrahi riskleri içermezler. Cerrahi geciktirme yöntemi uygulamadan yapılan VEGF'nin arter içine veya intramusküler verilmesini içeren geciktirme yöntemi çalışması, flep nekrozunu azaltan pratik ve başarılı bir yöntemdir. Fakat yöntemin dezavantajı VEGF'nin klinikte kullanılan ve kolay bulunur bir madde olmamasıdır (103).

Yüksek derecede antioksidan etkisi olan melatonin, epifiz bezinden salgılanmaktadır. Melatoninin random deri flep nekrozunda koruyucu etkisini araştırmak için 2004 yılında yapılan bir çalışmada epifiz bezleri çıkarılmış ve çıkarılmamış iki ayrı grup rata intraperitoneal olarak melatonin uygulanmıştır. Melatoninin etkisi için malondialdehit, NO, glutatyon seviyeleri ile süperoksit

dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri deri fleplerinde ölçülmüştür. Melatonin uygulanan pinealektomize ratlarda diğer gruba göre malondialdehit ve NO seviyeleri azalmış, glutatyon, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Planimetre ile ölçülen flep nekroz oranları karşılaştırıldığında melatoninin fizyolojik ve farmakolojik konsantrasyonlarının deri fleplerinin sağ kalımını anlamlı olarak arttırdığı tespit edilmiştir (104). Bizim çalışmamızda kullandığımız MM benzer etkilere sahip olmasına rağmen nekroz oranını arttırmıştır. Kullandığımız doz miktarı (1 mg/kg) yeterli gelmemiş olabilir.

Ratlar üzerinde 1999 yılında yapılan bir çalışmada zincir kırıcı antioksidan olan askorbat ve tokoferolün flep beslenmesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Pre ve postoperatif olarak 10 gün süre ile oral yoldan verilen askorbat ve tokoferol tedavisinin flep yaşamını olumlu etkilediği sonucuna varılmıştır (105).

Alfa tokoferolün flep sağ kalımına olan etkisini araştırmak için 2004 yılında yapılan çalışmada deneysel olarak diyabete mellitus oluşturulan ratlar kullanılmıştır. Çalışmada yedi grup kullanılmıştır. İnsülin kullanılmayan diyabeti kontrolsüz ratlarda flep sağ kalım ortalaması % 55,0 bulunurken, insülin ile kontrol sağlanan grupta ise bu oran % 64,1 bulunmuştur. İnsülin tedavisine kısa süre alfa tokoferol tedavisi eklenen grupta flep sağ kalım ortalaması % 70, insülin tedavisine uzun süre alfa tokoferol tedavisi eklenen grupta ise flep sağ kalım ortalaması % 77,0 olmuştur. Histopatolojik olarak uzun süre alfa tokoferol tedavisi yapılan diyabetik ratların arteriyollerinin hiyalinizasyona karşı korunduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada dokudaki serbest radikal konsantrasyonu ile flep nekrozu arasında ilişki olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada diyabetik fleplerde dokuda serbest radikal konsantrasyonu ve doku nekrozunun daha fazla olduğu, insülin tedavisinin oksidatif stresi azaltarak flep yaşayabilirliğini arttırdığı gözlenmiştir (15).

MM ksantin oksidaz (XO) tarafından elektron transferinde kullanılan moleküler oksijen ile yarışarak oksijen radikallerinin ve süperoksitin yapılanmasını inhibe ettiği bildirilmektedir (75). Ayrıca MM'nin çözünebilir guanilat siklaz, nitrik oksit (NO), endotelyal NO sentaz (eNOS) ve indüklenbilir NO sentaz (iNOS) inhibisyonu yaparak NO'nun etkilerini önleyebileceği bu mekanizmalarla antioksidan, antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir (76, 77). Akciğerler, özellikli yapısı ve fonksiyonu nedeniyle, inflamasyon sırasında zarar görebilecek

hedef bir organdır. Oluşan reaktif oksijen ve nitrojen türleri, hem direkt hem de indirekt etkileri ile inflamatuvar hasara katkıda bulunur (106). Pulmoner inflamasyon sırasında, iNOS'un uyarılmasıyla NO sentezi artar. NO, vasküler düz kaslarda relaksasyona ve aşırı üretildiğinde süperoksit ile reaksiyona girerek sitotoksik bir oksidan olan peroksinitrit oluşumuna neden olur (79). SOD, süperoksiti ortamdan uzaklaştırıp NO ile reaksiyona girmesini engelleyerek peroksinitrit oluşumunu önleyen güçlü bir antioksidandır (107). KAT ve GSH-PX, hidrojen peroksidin suya dönüşümünü kataliz eder. Demirbilek ve ark. (84), yaptığı çalışmada MM'nin SOD, KAT ve GSH-Px düzeylerini arttırarak, lipid peroksidasyonunu önlediğini bulmuşlardır. Tüm bu antioksidanlar, serbest toksik radikallerin sitotoksik etkisini sınırlar (108). ARDS gelişen hastalarda, antioksidan sistemin belirgin olarak baskılandığı bildirilmiştir (109). Düşük moleküler ağırlıklı ve lipitte çözünebilen bir ajan olan MM, hücre ve dokulara kolaylıkla penetre olur (109).

Stewart ve ark. (110), hiperbarik oksijenin random paternli cilt fleplerinde sağ kalımı arttırdığını göstermiştir. Latifoğlu ve ark. (111), nikotin etkisindeki cilt fleplerinde kalsiyum kanal blokerlerinin flep yaşayabilirliğini olumlu etkilediğini göstermişlerdir. Zaccaria ve ark. (112), C vitaminin iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığını; Axfort-Gately ve ark. (113), ise yüksek doz E vitamininin iskemiye azaltıcı yönde olumlu rol oynadığını göstermişlerdir. Manson ve ark. (114), venöz oklüzyon ile iskemi oluşturdukları sıçan epigastrik ada fleplerinde, reperfüzyon öncesinde tek doz süperoksit dismutaz uyguladıklarında; bu fleplerin %50'sinde sağ kalım saptarken kontrol fleplerinin hiçbirinin yaşamadığını görmüşlerdir. Demir bağlayıcı ve serbest radikal temizleyici olan desferoksaminin de deri fleplerinde sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (115). Ashoori ve ark. (116), random paternli flepler ve ada fleplerindeki kutanöz mikrozomal sistemin, oksidatif bir uyarıcı olan 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 ark. (121), domuzlarda deri, kas-deri fleplerinde kapiller kan akımı ve flep yaşayabilirliği üzerine glukokortikoidlerin etkinliğini araştırmışlardır. İm ve ark. İse allopurinol ile

yaptıkları çalışmada benzer sonuçları elde etmişlerdir. Angel ve ark. (118), hematoma sonucu oluşan flep nekrozunda lipit peroksidasyon ürünlerinde artış saptamışlar ve radikal temizleyiciler kullanarak nekroz oranlarında azalma elde etmişlerdir

Aminoguanidin'in etki mekanizması metilen mavisine benzemektedir. Potansiyel bir antioksidan olup serbest oksijen radikali oluşumunu ve lipit peroksidasyonunu engellemektedir. GSH, GSH-Px ve SOD enzim aktivitelerini arttırıp, nitrik oksit sentazı (iNOS) inhibe ederek nitrik oksit oluşumunu azaltmaktadır. Aydoğan ve ark. (121), ratlarda flep yaşayabilirliğini arttırmak için aminoguanidin kullanmışlar lipit peroksidasyonunu azaltıp flep yaşayabilirliğini anlamlı derecede arttırdığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda nekroz oranını arttırmıştır, MM'nin parenteral kullandığımız dozu arttırmak antioksidan etkisini arttırıp flep yaşayabilirliğini anlamlı olarak arttırabilir, Çalışmaya histokimyasal, biyokimyasal parametreler eklenip kullandığımız dozun gerçekten yeterli olup olmadığı SOD, KAT ve GSH-Px enzim düzeyleri ve dokulardaki inflamatuvar yanıtı bakılarak tekrar değerlendirilebilir.

Raşa ve ark.'nın (119), batın içi yapışıklık oluşumunda metilen mavisinin etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada, düşük doz (1 mg/kg) metilen mavisinin karın içi yapışıklığı önlediği, artan dozlarda (5 mg/kg) yapışıklık önleyici etkinin ortadan kalktığını hatta 9 mg/kg dozunda metilen mavisinin yapışıklık oluşumunu arttırdığını belirtmişlerdir. Kluger ve ark. (88), ameliyat sonrası yapışıklıkları etkili düzeyde engelleyebilen, karın içi uygulanan metilen mavisinin minimum dozunu bulmak için yaptıkları çalışmada indüklenmiş karın içi yapışıklıkları önlemek için en etkili metilen mavisinin konsantrasyonlarının % 1'lik olduğunu bildirmişlerdir. Onlar bu çalışmalarında ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesinde daha düşük metilen mavisinin konsantrasyonlarının daha az etkili olduğunu ve daha yüksek konsantrasyonlarının ise istenmeyen etkilere neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda % 1'lik düşük doz metilen mavisinin etkisinin daha iyi olduğu gözlenmiş olduğu için yaptığımız çalışmada önerilen doz kullanılmıştır. Literatürde metilen mavisinin etkilerini gösteren birçok deneysel çalışma mevcut olmasına rağmen random fleplerde çalışılmamıştır. Özellikle süper oksit radikallerini önlemesi, lipit peroksidasyonunu azaltması gibi etkilerinden dolayı flep yaşayabilirliğini arttırabileceği düşünülmüştür.

Deneysel yapılan çalışmamızda 4 grup oluşturulmuştur. Graplardan üçüne %1'lik 1 ml/kg'dan metilen mavisi intradermal olarak, diğer gruba ise kuyruk veninden intravenöz yapılmıştır. Enjeksiyon yapıldıktan 10 gün sonra flepler yaşayan ve nekroza giden alanları dijital planimetre ile ölçülüp hesaplanmıştır. Çalışmanın sonunda kontrol grubunun yaşayan alanı yüzde olarak $47,84 \pm 3,68$, intradermal grubu yaşayan alan yüzdesi $33,18 \pm 3,7$, intravenöz grubunun yaşayan alan yüzdesi $46,35 \pm 4,05$, kimyasal geciktirme grubunun yaşayan alan yüzdesi $41,63 \pm 2,44$ bulundu. MM'nin intradermal grubunda kontrol grubuna göre yaşayan alanı istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı ($p < 0.05$), nekroza giden alanı istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı ($p < 0.05$) gözlemlendi. Diğer uyguladığımız yöntemlerden i.v ve kimyasal geciktirme ise kontrol grubu ile kendi aralarında yapılan karşılaştırma testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Kimyasal geciktirme grubunda anlamlı olmayacak düzeyde yaşayan alanda azalma mevcuttur.

Metilen mavisinin % 1'lik düşük konsantrasyonda (1 ml/kg) verilmesi random fleplerin yaşayabilirliğini arttırmamaktadır. MM'nin antioksidan etkileri daha yüksek dozlarda ortaya çıkabilir. Yüksek doz MM ile yapılmış başka çalışmalar mevcuttur. MM parenteral, daha yüksek dozlarda kullanılarak, flep yaşayabilirliğine etkileri tekrar gözden geçirilebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps plastic surgery indications, operations and outcomes. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, Vandekam VM. St. Louis-Missouri. Mosby 2000; 1: 261–290.
2. Place JP, Herber SC, Hardesty RA. Basic techniques and principles in plastic surgery. Grabb and Smith's plastic surgery. 5th edition. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers 1997: 13–25.
3. Çağdaş A. Flepler. Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi Bornova, 2003: 47–62.
4. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. McCarthy JG (editor). Plastic surgery. Philadelphia. W.B. Saunders 1990: 1: 275–328.
5. Aslan İ, Oysu Ç, Başaran B, Tınaz M, Başerer N. Majör burun defektlerinin onarımında alın flebinin kullanımı. Türk Otolarengoloji Arşivi 2001; 39: 300–304.
6. Chico-Ponce de Leon F, Ortiz-Monasterio F, Tutino M. The dawn of plastic surgery in Mexico XVI th. century. Plast Reconstr Surg 2003; 111: 2025–2031.
7. Karacaoğlu E, Yüksel F, Turan SO, Zienowicz RJ. Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study. Ann Plast Surg 2002; 49: 73–81.
8. Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: The story unfolds. Plast Reconstr Surg 1999; 104: 2079–2091.
9. Manhot C. Die Hautarterien des menschlichen körpers. Leipzig, Vogel. 1889.
10. Tansini I. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. Gazz Med Ital 1906; 57: 141.
11. Tan Ö, Atık B, Bekerecioğlu M. Supercharged reverse-flow sural flap: A new modification increasing the reliability of the flap. Microsurgery 2004; 24: 1–8.

12. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 177–187.
13. Brown DL, Borschel GH. Flaps. Brown GH (editör). *Michigan Manuel of Plastic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 22–33.
14. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. *Georgiade Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS. third edition, Williams& Wilkins. Baltimore, Maryland, 1997: 19–28
15. Emekli U, Tuncer S, Kabataş F, Aydın A, Arinci A, Bilgic B, Haklar G. The effect of short-versus long-term administration of alpha tocopherol on the survival of random flaps in experimental diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Complications* 2004; 18: 249–257.
16. Mathes SJ: Flap Physiology. Hentz VR (editör). *Mathes plastic surgery*. Philadelphia: 2006: 483–506.
17. McDonald WS, Lo TP Jr, Thurmond M, Jones C, Cohen R, Miller A, Beasley D. role of nitric oxide in skin flap delay. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 927–931.
18. Khibani KT, Kerrigan CL. The effect of the nitric oxide donor SIN-1 on ischemia- reperfused cutaneous and myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 169–176.
19. Connely JR. Reconstructive procedures of the lower extremity. Grabb WC, Smith JW. *Plastic Surgery* Ed 1973: 919.
20. Grabb WC, Smith JW, basic techniques of plastic surgery. *Plastic Surgery* Ed, little brown and company, Boston, New York, Toronto, London second ed, 1973.
21. Strauc MF, Strauc WE. Company 1975: 405.
22. Jankauskass S, Cohen IK, Grabb WC. Basic techniques of Plastic Surgery Grabb and Smith, plastic surgery Ed. Smith JW, Aston SJ, Fourth Ed. little brown and company, Boston, Toronto, London 1991: 1–91.

23. Lamberty BGH, Healy C. Flaps physiology principles of design and pitfalls. *Mastery of Plastic Reconstructive Surgery* First Ed. Cohen M, little brown and company, Boston NewYork, Toronto, London 1994: 56–70.
24. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 766–777.
25. Pratt MF. Evaluation of random skin flap survival in a porcine model. *Laryngoscope* 1996; 106: 700–712.
26. Finseth F, Adelberg MG. Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 738–743.
27. Kayser MR. Surgical flaps. *Selected Readings in Plastic Surgery* 1999; 9.
28. Cho BC, Lee MS, Lee JH, Byun JS, Baik BS. The effect of surgical and chemical delay procedures on the survival of arterialized venous flaps in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1134–1143.
29. Erdmann D, Sundin BM, Moquin KJ, Young H, Georgiade GS. Delay in unipedicled TRAM flap reconstruction of the breast: A review of 76 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 762–767.
30. Kerrigan CL, Daniel RK. Critical ischemia time and the failing skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 986–989.
31. Pang CY, Forrest CR, Neligan PC, Lindsay WK. Augmentation of blood flow in delayed random skin flaps in the pig: Effect of length of delay period and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 68–74.
32. Palmer B. Sympathetic denervation and reinnervation of cutaneous blood vessels following surgery. An experimental study on rats by means of a histochemical fluorescence method. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1970; 4: 93–99.
33. Jurell G, Hjemdahl P. Degeneration release of noradrenaline in skin flaps in rats. *Acta Physiol Scand* 1981; 113: 285–289.

34. 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: 357–359.
35. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Narayanan K, Basford RE, Futrell JW. Augmentation of skin flap survival with allopurinol. *Ann Plast Surg* 1987; 18: 494–498.
36. Awwad AM, White RJ, Lowe GD, Forbes CD. The effect of blood viscosity on blood flow in the experimental saphenous flap model. *Br J Plast Surg* 1983; 36: 383–386.
37. Ruberg RL, Falcone RE. Effect of proteins depletion on the surviving length in experimental skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 581–588.
38. Gatti JE, Larossa D, Neff SR, Silverman DG. Altered skin flap survival and fluorescein kinetics with hemodilution. *Surgery* 1982; 92: 200–205.
39. Cherry GW, Ellis JP, Kanan MW, Ryan TJ. Tissue fibrinolytic activity in skin following ischaemia. *Bibl Anat* 1975; 13: 294–296.
40. Reinisch JF. The pathophysiology of skin flap circulation. The delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1974; 54: 585–598.
41. Sasaki GH, Pang CY. Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg*. 1980; 65: 152-158.
42. Angel MF, Narayanan K, Swartz WM. Deferoxamine increases skin flap survival: Additional evidence of free radical involvement in ischaemic flap surgery. *Br J Plas Surg* 39: 469–472.
43. Shandall AA, Williams GT, Hallet MB. Colonic healing: A role for polymorphonuclear leukocytes and oxygen radicals production. *Br Jour Surg* 1986; 73: 225–228.
44. Burton GW, Ingold KV. Vitamin E: Application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its strycture and function. *Acc Chem Res* 1986; 19: 294–198.

45. Nordmann R. Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol and alcoholism* 1994; 29: 513–522.
46. Bergren CT, Bodzin JH, Cortez JA. Improved survival using oxygen free radical scavengers in the presence of ischemic bowel anastomosis. *Am Surg* 1988; 54: 333–336.
47. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. *Surgery* 1983; 94: 428–432.
48. Khan A, Ashrafpour H, Huang N, et al. Acute local subcutaneous VEGF165 injection for augmentation of skin flap viability: Efficacy and mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: 1219–1229.
49. Um SC, Suzuki S, Toyokuni S, et al. Involvement of nitric oxide in survival of random pattern skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 785–792.
50. Cordeiro PG, Santamaria E, Hu QY. Use of a nitric oxide precursor to protect pig myocutaneous flaps from ischemia–reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 2040–2048.
51. Mittermayr R, Valentini D, Fitzal F, Hallstrom 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* 2003; 11: 3–10.
52. Khiabani KT, Kerrigan CL. Presence and activity of nitric oxide synthase isoforms in ischemia–reperfusion-injured flaps. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1638–1645.
53. Knox LK, Stewart AG, Hayward PG, Morrison WA. Nitric oxide synthase inhibitors improve skin flap survival in the rat. *Microsurgery* 1994; 15: 708–711.
54. Sarifakioglu N, Gokrem S, Ates L, Akbuga UB, Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: An experimental study. *Br J Plast Surg* 2004; 57: 769–772.
55. Zacchigna S, Papa G, Antonini A, Novati F, Moimas S, et al. Improved survival of ischemic cutaneous and musculocutaneous flaps after vascular

- endothelial growth factor gene transfer using adeno associated virus vectors. *Am Jour Pathol* 2005; 167: 981–91.
56. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996; 380: 435–439.
 57. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene *Nature* 1996; 380: 439–442.
 58. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plas Surg* 1990; 17: 463–472.
 59. Krizek TJ, Harries RHC, Robson MC. Biology of tissue injury and repair *Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery* Ed. Georgiade GS, Riefkohl R, Levin LS, Baltimore, Williams&Wilkins, 1997: 3–9.
 60. Porras-Reyes BH, Mustoe TA. Wound healing, *Mastery of Plastic Surgery* Ed. Cohen M, Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1994: 3–13.
 61. Glat PM, Longaker MT. Wound healing. *Grabb and Smith's Plastic Surgery* Ed. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, New York, 1997: 4–12.
 62. Barbul A. Immun aspects of wound repair . *Clin Plas Surg* 1990; 17: 433–439.
 63. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9: 653–660.
 64. Huminiecki L, Chan HY, Lui S, et al. Vascular endothelial growth factor transgenic mice exhibit reduced male fertility and placental rejection. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 255–264.
 65. Shimada K, Kawamoto A. Normal and abnormal aging of cardiovascular system, *Nippon Ronen Igakkai Zassh* 1991; 28: 302.
 66. Rafii S, Leyden D. Therapeutic stem cell transplantation for organ vascularization and regeneration . *Nat Med* 2003; 9: 702–712.

67. Steiner R, Weisz PB, Langer R (Editor). The mode of action of anti-angiogenic steroid and heparin, and Angiogenesis. Basel: Birkhauser-Verlag 1992; 443–448.
68. Bergren CT, Bodzin JH, Cortez JA. Improved survival using oxygen free radical scavengers in the presence of ischemic bowel anastomosis. *Am Surg* 1988; 54: 333–336.
69. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. *Surgery* 1983; 94: 428–432.
70. McCord JM. The superoxide free radicals: It's biochemistry and pathophysiology. *Surgery* 1983; 94: 412–414.
71. White MJ, Hecker FR. Oxygen free radicals and wound healing. *Clin Plas Surg* 1990; 17: 473–484.
72. Greenwood JE, Edwards AT, McCollum CN. The possible role of ischemia-reperfusion in the pathogenesis of chronic venous ulceration. *Wounds* 1995; 7: 211–219.
73. Shukla A, Rasik AM, Patnaik GK. Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defense enzymes in a healing cutaneous wound. *Free Radic Res* 1997; 26: 93–101.
74. Youn YK, Ladonde C, Demling R. The role of mediators in the response to thermal injury. *World J Surg* 1989; 16: 30–36.
75. Salaris SC, Babbs CF, Voorhees WD. Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase: A potential new drug for the attenuation of ischemia/reperfusion injury. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 499–506.
76. Weinbroum A, Goldin I, Kluge Y. Methylene blue in preventing hemodynamics and metabolic derangement following superior mesenteric artery clamping/unclamping: An intratracheal vs. intraperitoneal dose response study. *Shock* 2002; 17: 372–376.

77. Cheng X, Pang C. Pressor and vasoconstrictor effects of methylene blue in endotoxaemic rats. *Arch Pharmacol* 1998; 357: 648–653.
78. Galili Y, Kluger Y, Mianski Z, Iaina A, Vollman Y, Marmur S, et al. Methylene blue a promising treatment modality in sepsis induced by bowel perforation. *Eur Surg Res* 1997; 29: 390–395.
79. Galili Y, Ben-Abraham R, Weinbroum A, Marmur S, Iaina A, Volman Y, et al. Methylene blue prevents pulmonary injury after intestinal ischemia-reperfusion. *J Trauma* 1998; 45: 222–226.
80. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjornsson B, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: A pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 2001; 29: 1860–1867.
81. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat Intestine: A revaluation. *Am J Physiol* 1988; 254: 768–774.
82. Peter C, Hongwan D, Kupfer A, Lauterburg B. Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 247–250.
83. Callaway NL, Riha PD, Bruchey AK, Munshi Z, Gonzalez-Lima F. Methylene blue improves brain oxidative metabolism and memory retention in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 175–181.
84. Demirbilek S, Sızanlı EE, Karaman A, Karadağ N, Bayraktar N, Türkmen E, Ersoy MÖ. Septik ratlarda metilen mavisinin akciğer hasarı üzerine etkileri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 11: 207–212.
85. Gennaro AR. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 7th ed. Easton, Pennsylvania Mack: Publishing Co 1985: 842–843.
86. Reynolds JEF, Martindale. *The extra pharmacopoeia*. Thirtieth Edition. London, 1993: 684.
87. David AG, Axel F. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 135: 380–381.

88. Kluger Y, Weinbroum A, Ben-Avraham R. Reduction in formation of peritoneal adhesions by methylene blue in rats: A dose response study. *Eur J Surg* 2000; 166: 568–571.
89. Prospektüs: Cytotec tablet 200 mcg. Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş. S.1-2.
90. David AG, Axel F. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 135: 380–381
91. Thienes CH, Halley TJ. *Clin toxicol* 5th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1972: 237–239.
92. Gachot B, Bedos JP, Veber B, Wolff M, Regnier B. Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gase exchange in humans with septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21: 1027–1031.
93. Kaneko S, Okumura K, Numaguchi Y, Matsui H, Murase K, Mokuno S, et al. Melatonin scavenges hydroxyl radical and protects isolated rat hearts from ischemic reperfusion injury. *Life Sci* 2000; 67: 101–112.
94. Russel RC, Roth AC, Kucan JO, Zook EG. Reperfusion injury and oxygen free radicals: A review. *J Reconstr Microsurg* 1989; 5: 79–84
95. 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: 1016–1023.
96. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408–416.
97. Martinez-Cayueta M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie* 1995; 77: 147–161.
98. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14–21.
99. Hirose H, Kimura T, Okada M, Itoh Y, Ishida F, Mochizuki N, et al. Antiplatelet and antitrombotic effect of a novel selective phosphodiesterase 3 inhibitor, NSP-513, in mice and rats. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82: 188–198.

100. Hoşnüter M, Babuççu O, Kargı E, Altınyazar C. Dual preconditioning: Effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 398–402.
101. Zhang F, Fischer K, Komorowska-Timek E, Guo M, Cui D, Dorsett-Martin W, et al. Improvement of skin paddle survival by application of vascular endothelial growth factor in a rat tram flap model. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 314–319.
102. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 943–948.
103. Seify H, Bilkay U, Jones G. Improvement of TRAM flap viability using human VEGF-induced angiogenesis: A comparative study of delay techniques. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1032–1039.
104. Gurlek A, Aydogan H, Parlakpınar H, Bay-Karabulut A, Celik M, Sezgin N, Acet A. Protective effect of melatonin on random pattern skin flap necrosis in pinealectomized rat. *J Pineal Res* 2004; 36: 58–63.
105. Eryaman E, Işıksaçan V, Şaroğlu M, Gülanber G, Işıksaçan N. Free oxygen radicals and flap survival. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1999; 37: 79–83.
106. Lang JD, McArdle PJ, O'Reilly PJ, Matalon S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest* 2002; 122: 314–320.
107. Iqbal M, Cohen R, Marzouk K, Liu S. Time course of nitric oxide, peroxynitrite and Antioxidants in the endotoxemic heart. *Crit Care Med* 2002; 30: 1291–1296.
108. Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 161–168.
109. Zhang H, Rogiers P, Preiser JC, Spapen H, Manikis P, Metz G, Vincent JL. Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 1711–1721.

110. Stewart RJ, 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.
111. Latifoğlu O, Atabay K, Çelebi C, Çenetoğlu S, Baran NK. Nikotin etkisi altındaki deri fleplerinin yaşayan uzunluğuna nifedipinin etkisinin araştırılması. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi* 1995; 3: 144–151.
112. Zaccaria A, Weinzweig N, Yoshitake M, Matsuda T, Cohen M. Vitamin C reduces ischemia–reperfusion injury in rat epigastric island skin flap model. *Ann Plas Surg* 1994; 33: 620–623.
113. Axfort–Gately RA, Wilson GJ. Myocardial infarct size reduction by single high dose repeated log dose vitamin E supplementantation in rabbits. *Can J Cardiol* 1993; 9: 94–98.
114. 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: 1016–1023.
115. Karacaoglan N, Akbas H. Effect of parenteral pentoxiphylline and topical nitroglycerine on skin flap survival. *Otolaryn Head and Neck Surg* 1999; 120: 272.
116. Ashoori F, Suzuki S, Zhou JH, Isshiki N, et al. Involvement of lipid peroxidation in necrosis of skin flaps and its suppression by ellagic acid. *Plas Recon Surg* 1994; 94: 1027–1037.
117. 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* 1985; 76: 374.
118. Angel MF, Haddad J, Abramson J. Acid free radical scavenger reduces hematoma induced necrosis in rodents. *Otolaryn Head and Neck Surg* 1987; 96: 96.
119. Raşa K, Erverdi N, Karabulut Z, Renda N, Korkmaz A. Peritonda adezyon oluşumuna metilen mavisinin etkisi. *Türk J Gastroenterol* 2002; 13: 108–111.

120. Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg* 1983; 198: 87-90.
121. Aydoğan H, Gürlek A, Parlakpınar H, Aydoğan N, Acet A. The protective effect of aminoguanidine on random pattern skin flap survival: An experimental study in rats. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 36-43.

6. ÖZGEÇMİŞ

10.09.1977 tarihinde Adanada doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Adanada tamamladım. Adana 19 Mayıs Lisesi'nden 1995 yılında mezun oldum . Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini 1997 yılında kazandım. 2003 yılında mezun oldum. Aynı yıl eylül ayında Tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Araştırma görevlisi olarak 28.10.2003 tarihinde göreve başladım. Halen bu görevimde çalışmaktayım. Bekarım