



T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

**RATLARDA RANDOM PATERNLİ DORSAL
FLEPLERDE EDOKSABANIN FLEP
YAŞAYABİLİRLİĞİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ömercan Yağız Öksüz

Tez Danışmanı: Op. Dr. Murat İğde

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ	v
RESİMLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DOLAŞIM FİZYOLOJİSİ.....	3
2.2. HEMOSTAZ VE KANIN PIHTILAŞMASI.....	21
2.3. ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR.....	35
2.4. FLEP CERRAHİSİNİN TEMELLERİ	39
2.5. RAT FLEP MODELLERİ.....	49
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	52
3.1. GRUPLAR VE İLAÇLARIN UYGULANMASI.....	52
3.2. ANESTEZİ VE CERRAHİ YÖNTEM.....	53
3.3. POSTOPERATİF BAKIM VE TAKİP	56
4. BULGULAR.....	59
4.1. KLİNİK BULGULAR.....	59
4.2. HİSTOPATOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR	59
4.3. İSTATİSTİKSEL BULGULAR.....	78
5. TARTIŞMA.....	83
6. SONUÇ.....	90
7. KAYNAKLAR	91
8. EKLER.....	96

TEŞEKKÜR

Eğitim öğretim hayatım boyunca yanımda olan ve bugünkü ben olmamı sağlayan; Antalya Akseki Dr. Abdurrahman Başoğlu İlköğretim Okulu'nda, bana okumayı öğreten sınıf öğretmenim değerli Mustafa Kondak'a, şehir değiştirmiş olmama rağmen beni tüm içtenliği ile kucaklayarak eğitim hayatımda çok ama çok büyük fark yaratan, İzmir Güzelbahçe Ali Bayırlar İlköğretim Okulundaki canım öğretmenim Havva Aksoy'a, İzmir Güzelyalı İlköğretim Okulunda ufkumu genişleten tüm ortaokul öğretmenlerime, liseyi okumak adına belki de hayatımda yaptığım en doğru tercih olan ve gerçek anlamda tüm hayatıma yön veren İzmir 60.Yıl Anadolu Lisesine, lisedeki tüm değerli öğretmenlerime ve dostlarıma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde bana hekimlik sanatını öğreten tüm saygıdeğer hocalarıma, Rize Çayeli İshakoğlu Devlet Hastanesi acil servisindeki beş aylık çalışma sürecimde yanımda olan tüm ekibime,

Asistanlık sürecinde temel cerrahi disiplinleri, karar verebilmeyi ve zorluklarla mücadele edebilmeyi öğreten hocam Prof. Dr. Ramazan Erkin Ünlü'ye, tez danışmanım Op. Dr. Murat İğde'ye, kısa süre çalışmış olmamıza rağmen Prof. Dr. Mustafa Erol Demirseren'e, Doç. Dr. Candemir Ceran'a, Doç. Dr. Yakup Çil'e, Op. Dr. Fatma Betül Ak Bozkırlı'ya, Op. Dr. Mehmet Sönmez'e,

Asistanlığa başlangıç sürecinde, oldukça kısa süre çalışmış olmamıza rağmen şefkatlerini benden esirgemeyen Op. Dr. Asude Köksal ve Op. Dr. Sinem Sığın'a, en zor günlerimde bana her daim destek olan ve olmaya da devam eden, ev arkadaşım, bilgisine ve görüşlerine her daim saygı duyduğum, akıl hocam, çok değerli Op. Dr. Mehmet Onur Öztürk'e,

Cerrahi disiplin kazanmamı sağlayan kıdemlilerim Op. Dr. Mehmet Tapan ve Op. Dr. Ali Rıza Yıldırım'a, çok iyi bir kıdemli olan ve aynı zamanda da inanılmaz derecede saygı duyduğum, benim için çok değerli bir dost, bir abi olan Op. Dr. Alper Burak Uslu'ya, doğru ile yanlış gerçek anlamda ayırt etmemi sağlayan Op. Dr. Burak Yaşar ve Op. Dr. Hasan Murat Ergani'ye, bir kıdemliden daha çok bana

arkadaş olan Op. Dr. Ahmet Kaplan'a, sonradan çalışma fırsatı bulduğum Op. Dr. Harun Karaduman'a,

Öğrettikleri için Dr. Atakan Baş'a, geldiği günden itibaren benim için bir çömezden çok bir arkadaş olan ve azmine hayran olduğum Dr. Çağdaş Duru'ya, sonradan tanışmış olmamıza rağmen desteğini her daim hissettiğim Dr. Uğur Öner'e, Dr. Ayşenur Şerikoğlu'na, Ankara'yı gerçek anlamda benim için yaşanılır kılan, birlikte zaman geçirmekten inanılmaz keyif aldığım ve iş arkadaşından çok gerçek anlamda bir kardeşim olarak gördüğüm ve iyi ki tanışmışım dediğim Dr. Okan Acicbe'ye, sonradan tanışmamıza rağmen pozitif enerjisi ile hayatıma renk katan ve bana sürekli huzur veren Dr. Melih Çakaroğlu'na, kısa süre çalışmamıza rağmen gerek ilgisi gerek saygısı sebebi ile Dr. Murat Enes Sağlam'a, Dr. Pınar Özbilgehan'a, sohbeti, sivri zekası ve koşulsuz desteği ile beni her daim destekleyen Dr. Özge Utku'ya, tatlı sohbeti ve uyumluluğu ile Dr. İpek Allı'ya, Dr. Emre Gunenc'e, Dr. Kübra Bi'ye, her daim güleryüzü ve sakinliğine imrendiğim Dr. Bora Özkale'ye, yaşama sevincine her seferinde hayran kaldığım Dr. Rabican Akkanat'a, sürekli gülmeyi başarabilen Dr. Arda Kavas'a, kısa sürede bana çok şey öğreten Dr. Mahir Gökbulut ve Dr. Ramazan Furkan Akman'a, Dr. Görkem Özdağlı'ya, keşke daha çok çalışma fırsatım olsa dediğim son çömezlerimden enerjik Dr. Ömer Faruk Yıkılmaz'a, ilkeli Dr. Ahmed Şamil Güvel'e, neşeli ve içten Dr. Mehmet Ali Yıldırım'a, kısa çalışma süremiz olmasına rağmen samimiyeti ile kısa sürede çok iyi anlaştığım Dr. Mert Şen'e, Dr. Süleyman Can Ceylan'a, Dr. Harun Güleç'e,

Yine asistanlığım boyunca bana çok emeği geçen, çok sevdiğim ameliyathane hemşirelerimiz Sıddıka Açıdal'a, Gülşen Toprak'a, Funda Halihoş'a, Gülşen Güven'e, Hilal Gökhan'a, Bilge Matar Gündüz'e, ameliyathane personelimiz Hüseyin Altun'a, tüm servis ve poliklinik hemşirelerimize, sağlık memurlarımıza, servis sekreterlerimize,

Can dostlarım Uzm. Dr. Bengisu Keskin Meriç'e, Op. Dr. Ezgi Karataş Yiğitaslan'a, Dr. Ezgi Kargı Gemici'ye, Dr. Hüseyin Odaman'a, Dr. Hüseyin Özgür Kazan'a, her daim yanımda olmasını istediğim Uzm. Dr. İlke Erbay'a, bende yeri çok başka olan Dr. Melike Çağatay'a, Ankara'yı benim için daha da değerli kılan Uzm. Dr. Neslihan Buket Gürbüz ve Uzm. Dr. Şükran Berkman'a, öğrettikleri ve

yaşattıkları için Uzm. Dr. Özlem Eren'e, çok uzakta olan ama her daim çok yakında olmayı başaran Sevim Seferoğlu ve Av. Rengin Çimşitoğlu'na,

Hayattaki en büyük şansım olduğunu düşündüğüm ve bugünkü başarılarımın gerçek sebebi olan canım annem Nuray Öksüz'e, beni her daim destekleyen ve her daim arkamda olduğuna emin olduğum canım babam Mehmet Öksüz'e, ilk göz ağrım, çok ama çok sevdiğim ve sürekli özlediğim biricik kardeşim Tunahan Öksüz'e, asistanlık sürecimde ve tüm hayatım boyunca bütün kahrımı çeken, her düşüşümde ilk koşan kişi olan canım teyzem Zeynep Ülkü'ye, maddi, manevi her anlamda beni koşulsuz destekleyen sevgili amcam Ahmet Öksüz'e,

Hayatıma kattıkları ve beni ben yaptıkları için teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ömercan Yağız Öksüz

KISALTMALAR

ABC: avidin-biotin-peroxidase complex

AEC: aminoethyl carbazole

ADP: adenosin difosfat

ATP: adenosin trifosfat

CYP2C19: cytochrome p450 2C19

DVT: derin ven trombozu

FGF: fibroblast growth factor

HBO: hiperbarik oksijen

HCl: hidroklorik asit

H&E: hematoksilin-eozin

LMWH: low molecular weight heparin

NO: nitrik oksit

PBS: phosphate-buffered saline

PDGF: platelet derived growth factor

PRU: peripheric resistance unit

t-PA: tissue plasminogen activator

VEGF: vascular endothelial growth factor

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. İnsan vücudundaki damarların toplam enine kesit alanları	4
Tablo 2.2. Çeşitli organlarda kan akımının dağılım yüzdesi, akımın ml/dk cinsinden ölçümü ve 100 g doku başına düşen akım miktarının ml/dk cinsinden belirtilmesi..	13
Tablo 2.3. Kandaki pıhtılaşma faktörleri ve eş anlamlıları.....	26
Tablo 2.4. Antikoagülan ilaçlar.....	37
Tablo 2.5. Antitrombotik (antiplatelet) ilaçlar	38
Tablo 2.6. Fibrinolitik ilaçlar	38
Tablo 4.1. Gruplardaki ratların flep nekroz yüzdeleri ve nekroze flep alanlarının belirtilmesi	60
Tablo 4.2. Ratlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun, epitelizasyonun ve fibrozisin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve derecelendirilmesi	76
Tablo 4.3. Ratlarda neovaskülarizasyonun ve VEGF ile immunohistokimyasal boyanmanın histopatolojik olarak incelenmesi ve değerlendirilmesi	77
Tablo 4.4. Flep nekroz alanlarının istatistiksel verileri.....	78
Tablo 4.5. Histopatolojik bulguların istatistiksel olarak incelenmesi.....	82

RESİMLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Resim 2.1. Laminer ve türbülant akım.....	7
Resim 2.2. Hasarlanan damarda pıhtılaşma süreci.....	22
Resim 2.3. Protrombinin trombine dönüşümü ve fibrin fiberlerinin oluşumu.....	27
Resim 2.4. Ekstremiter yol.....	31
Resim 2.5. İntremiter yol.....	32
Resim 2.6. Derinin ve subkutanöz dokunun pleksusları	40
Resim 2.7. Cormack ve Lamberty'nin fasyokutanöz flep sınıflaması	42
Resim 2.8. Mathes ve Nahai muskulokutan flep sınıflaması	43
Resim 2.9. İletme flebi.....	44
Resim 2.10. Rotasyon flebi	45
Resim 2.11. Transpozisyon flebi.....	45
Resim 2.12. Z-plasti	45
Resim 2.13. Limberg flebi	46
Resim 3.1. McFarlane flebin tasarımı	54
Resim 3.2. Uygun plandan eleve edilen McFarlane flep	54
Resim 3.3. McFarlane flep	55
Resim 3.4. Yerine adapte edilen McFarlane flep	55
Resim 3.5. 7. günde flebin nekroze alanının ImageJ programı ile değerlendirilmesi	57
Resim 4.1. Nekroz ve nekroz yüzeyinde nekrotik hücreler ve eksudadan oluşan kalın katman.	62
Resim 4.2. Epidermis yüzeyinde nekroz ve hemen altta yeni başlayan rejenerasyon	62
Resim 4.3. Piyogranülomatöz inflamasyon alanı.....	63
Resim 4.4. Subkutan dokuda genç bağ doku ve kapillerlerden oluşan granülasyon dokusu, multifokal alanlar halinde inflamasyon	63
Resim 4.5. Subkutan dokuda yaygın fibroblastik aktivite ve fibrozis	64
Resim 4.6. Genç kapiller duvarlarında çizgisel VEGF immun pozitif boyanma.....	64
Resim 4.7. Endotel ve bazı inflamatuvar hücrelerde VEGF pozitif reaksiyon.....	65
Resim 4.8. İnflamasyonla komplike olan iyileşme alanında oldukça zayıf VEGF immun pozitif boyanma	65
Resim 4.9. Epidermis ve subkutan dokuda tam iyileşme alanı.....	67

Resim 4.10. Genç bağ doku ve fibrozis alanı.....	67
Resim 4.11. Subkutan dokudan epidermise kadar uzanan piyojen odak, ülser ve nekroz.....	68
Resim 4.12. Hafif derecede inflamatuvar reaksiyonlar ve fibrozis.....	68
Resim 4.13. Orta derecede inflamasyon ile komplike olmuş genç granülasyon dokusu	69
Resim 4.14. Yaygın VEGF ekspresyonu, genç kapillerler	69
Resim 4.15. Venler ve kapillerler etrafında VEGF immun reaksiyonları.....	70
Resim 4.16. Genç kapillerlerde yaygın VEGF immun reaksiyonları	70
Resim 4.17. Subkutan dokuda fibrozis, inflamatuvar hücreler ve neovaskülarizasyon alanı	72
Resim 4.18. Piyogranülomatöz inflamasyon	72
Resim 4.19. Yaygın inflamatuvar hücreler	73
Resim 4.20. Tam olmayan iyileşme, yaygın piyojen reaksiyon	73
Resim 4.21. Yaygın hemorajiler, genç granülasyon dokusu.....	74
Resim 4.22. Zayıf VEGF ile boyanma.....	74
Resim 4.23. Sınırlı VEGF ile boyanma	75
Resim 4.24. Zayıf VEGF reaksiyonu.....	75
Şekil 4.1. Flep nekroz alanlarının ortalaması.....	79
Şekil 4.2. Flep nekroz yüzdelerinin ortalaması.....	79
Şekil 4.3. Patoloji skorlarının grafik olarak gösterilmesi	81

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, McFarlane tarafından ratlarda tanımlanmış olan random paternli dorsal flepler üzerinde, Faktör Xa inhibitörü olan edoksabanın mikrovasküler düzeyde trombüs oluşumunu engelleme etkisi göz önüne alınarak flep sağkalımında oluşabilecek değişiklikleri ölçebilmek ve bunu histopatolojik ve istatistiksel olarak ortaya koyabilmek amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, edoksabanın kontrol grubuna göre flep sağkalımını gerek klinik gerekse histopatolojik olarak olumlu yönde etkileyeceği hipotezi kurulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 30 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat kullanılmıştır. Ratlar her grupta 10'ar rat olacak şekilde randomize olarak 3 gruba bölünmüştür. Her rata dorsal randomize sefalik bazlı 3x9 cm'lik McFarlane flebi uygulanmıştır. Kontrol grubuna (Grup 1) herhangi bir medikal tedavi verilmemiştir. Grup 2, intraoperatif ve postoperatif edoksaban tedavisi (3mg/kg) almıştır. Grup 3 ise Grup 2'deki ilaç tedavisinin yanında preoperatif 2 gün, intraoperatif ve postoperatif 7 gün olmak üzere toplamda 10 gün klopidoğrel tedavisi (50mg/kg) almıştır. 7. günün sonunda fleplerin nekroz alanı ve nekroz yüzdesi ölçülmüş, flep örnekleri ise histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Tüm sonuçlar istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

Bulgular: Her 3 grup arasında flep nekrozu açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Grup 1 ile Grup 2 arasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu skorları bakımından fark mevcuttu ($p<0.01$). Grup 1'in ortancası Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde yüksek idi. Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ise fark bulunamadı ($p>0.05$). Hem Grup 2 hem de Grup 3'te epitelizasyon skorları Grup 1'e göre anlamlı düzeyde büyüktü. Grup 2 ile Grup 3 arasında ise epitelizasyon bakımından fark bulunamadı ($p>0.05$). Grup 1 ile Grup 2 arasında fibrozis skorları açısından fark saptandı ($p<0.05$). Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Grup 1 ile Grup 2 arasında neovaskülarizasyon skorları bakımından fark mevcuttu ($p<0.01$). Grup 1 ile Grup 2 arasında VEGF ile boyanma skorları bakımından fark saptandı ($p<0.001$). Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

PDF Eraser Free

Sonuç: Edoksaban, ratlarda planlanan McFarlane fleplerde anti-inflamatuar etkisi ile inflamasyonu azaltır, epitelizasyonu ve yara iyileşmesini artırır. Edoksaban, arteriyel ve venöz trombozları engelleme mekanizması ile neovaskülarizasyona öncülük ederek, VEGF salınımını uyarır. Edoksaban, flep sağkalımını olumlu yönde etkileyebilecek olan bir ilaç olabilir, bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: edoksaban, flep, flep sağkalımı, McFarlane flep, random cilt flebi



ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to measure the changes (flap survival and the histopathological and statistical differentiations) in rats receiving edoxaban (considering the effect of edoxaban preventing thrombus formation at microvascular level) that may occur on random pattern dorsal flaps defined by McFarlane. For this purpose, it was hypothesized that edoxaban would positively affect flap survival both clinically and histopathologically compared to the control group.

Materials and Methods: Thirty male Wistar-Albino rats were used in the study. Rats were randomly divided into 3 groups, with 10 rats in each group. A dorsal randomized cephalic-based 3x9 cm McFarlane flap was applied to each rat. No medical treatment was given to the control group (Group 1). Group 2 received intraoperative and postoperative edoxaban treatment (3mg/kg). Group 3 received clopidogrel treatment (50mg/kg) for a total of 10 days (for 2 days preoperatively, intraoperative and 7 days postoperatively) in addition to the same treatment (edoxaban 3 mg/kg) in Group 2. At the end of the 7th day, flaps were examined in terms of necrosis area and percentage, and flap samples were examined by histopathological and immunohistochemical methods. Results were evaluated statistically.

Results: There was no significant difference between 3 groups in terms of flap necrosis ($p > 0.05$). There was a difference between Group 1 and Group 2 in terms of inflammatory cell infiltration scores ($p < 0.01$). There was no difference between Group 1 and Group 3 and Group 2 and Group 3 ($p > 0.05$). Epithelization scores in both Group 2 and Group 3 were significantly higher than Group 1. There was no difference between Group 2 and Group 3 in terms of epithelization ($p > 0.05$). There was a difference between Group 1 and Group 2 in terms of fibrosis scores ($p < 0.05$). There was no significant difference between Group 1 and Group 3 and Group 2 and Group 3 ($p > 0.05$). There was a difference between Group 1 and Group 2 in terms of neovascularization scores ($p < 0.01$). There was a difference between Group 1 and Group 2 in terms of VEGF staining scores ($p < 0.001$). There was no significant difference between Group 1 and Group 3 and Group 2 and Group 3 ($p > 0.05$).

Conclusion: Edoxaban reduces inflammation, increases epithelialization and wound healing with its anti-inflammatory effect in McFarlane flaps. Edoxaban stimulates VEGF release by leading to neovascularization by preventing arterial and venous thrombosis. Edoxaban may be a drug that can positively affect flap survival, more detailed studies are required on this subject.

Key Words: edoxaban, flap, flap survival, McFarlane flap, random skin flap



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi, problem çözme cerrahisidir(1). Plastik cerrahi, doğası ve ilgilendiği konular gereği insan vücudunda neredeyse tüm anatomik alanlarda faaliyet gösterebilir(2). Plastik cerrahinin uğraş alanı da çağımızdaki yeniliklerle beraber giderek artmaktadır. Her geçen gün daha da genişleyen ve ilerleyen bu cerrahi disiplin, biz plastik cerrahlara da sürekli güncel kalabilme misyonunu yüklemektedir. Plastik cerrahinin oldukça dinamik bir cerrahi disiplin olduğu tartışma götürmez bir gerçektir.

Rekonstrüktif cerrahi ve estetik cerrahi birbirinden farklı ilkelere sahip gibi görünseler de aslında birbirleriyle iç içedirler.(1) Günümüzdeki birçok temel estetik cerrahi operasyonunun temelinde rekonstrüktif cerrahi yer almaktadır. Rekonstrüksiyon, insan vücudunu fonksiyonel veya şekilsel olarak tamamlamayı amaçlar. Son yıllarda, mikrocerrahide önemli gelişmeler olması ve deri kanlanmasının daha iyi anlaşılması sebebiyle, flep cerrahisi, rekonstrüktif cerrahide giderek daha fazla önem taşır hale gelmiştir. Flep, kendine ait kanlanması olan doku veya dokular bütünüdür(2). Bugün, flep cerrahisi birçok sorunun üstesinden gelebilir. Bu nedenle biz plastik cerrahlar için, rekonstrüktif cerrahinin en değerli kısmını flepler oluşturmaktadır.

Flep cerrahisinde birincil amaç her daim flebin kanlanmasını ve canlılığını sürdürebilmektir. Flep başarısızlığı, hastanın temel sorununun çözülememesi yanında, hastanın sağlam olan herhangi bir dokusunun kaybına da sebep olduğu için hiç istenmeyen bir durumdur. Bu sebeple, flebin kanlanmasının yeterli ve sürdürülebilir olması flep cerrahisinin en büyük hedefidir. Flep cerrahisi, oldukça sıkı ve meşakkatli bir takip gerektirir. Bu takibi optimize etmek ve daha iyi sonuçlara ulaşabilmek şimdilerde plastik cerrahinin en büyük uğraşlarından biridir. Gerek preoperatif gerek intraoperatif gerekse postoperatif dönemde, flep kanlanmasını daha iyi hale getirebilmeyi amaçlayan sayısız çalışma literatürde yer almaktadır ve sayısız çalışma da hala devam etmektedir.

Flep cerrahisinin en büyük sorunlarından biri trombozdur, tromboz intraarteriyel veya intravenöz olabileceği gibi mikrovasküler düzeyde de olabilir. Tromboz, flep cerrahisinde en istenmeyen durumlardan biri olup, sıklıkla hastaya yeniden bir müdahale gerektirir ve fleplerin kısmi veya tamamen kaybına sebep olabilir. Bu nedenle birçok sebeple oluşabilen trombozun önüne geçebilmek amacıyla günümüzde birçok plastik cerrah, antitrombotik ilaç veya ilaçları flep cerrahisinde kullanmaktadır. Antitrombotik ilaçların kendilerinin de ciddi kanamalara sebep olarak, flep pedikülünde yine tromboza sebep oldukları bilinmektedir, bu nedenle bu ilaçların hangi dozda, ne kadar, ne zaman, hangi hastalara, ne şekilde kullanılmaları gerektiği günümüz flep cerrahisi çalışmalarının temelini oluşturur. Antitrombotik ilaçlarla ilgili net bir konsensus hala bulunmamaktadır. Bu alanda yapılacak olan sistematik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, McFarlane tarafından ratlarda tanımlanmış olan random paternli dorsal flepler üzerinde, Faktör Xa inhibitörü olan edoksabanın mikrovasküler düzeyde trombüs oluşumunu engelleme etkisi göz önüne alınarak flep sağkalımında oluşabilecek değişiklikleri ölçebilmek ve bunu histopatolojik ve istatistiksel olarak ortaya koyabilmek amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, edoksabanın kontrol grubuna göre flep sağkalımını gerek klinik gerekse histopatolojik olarak olumlu yönde etkileyeceği hipotezi kurulmuştur. Edoksaban, insanlarda DVT (derin ven trombozu) tedavisinde ve aritmisi olan hastalarda emboli oluşumunu engellenmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu ilacın ratlarda kullanımı flep sağkalımına yarar sağlarsa ilacın flep cerrahisinde de kullanımı söz konusu olabilir. Edoksabanın olumlu etkisi kanıtlanabilirse, bu durum ileride yapılacak daha detaylı çalışmalara ışık tutabilir ve edoksaban ciddi derecede morbidite yaratan flep kaybı durumunun önüne geçebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DOLAŞIM FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Dolaşım Fizyolojisinde Temel Bilgiler:

Dolaşımın görevi, dokuların gereksinimlerini karşılamaktır. Çoğu dokudaki kan akımının hızı, dokuların ihtiyacını karşılayacak şekilde düzenlenir. Kalp ve kan damarları ise dokulara gerekli kan akımını sağlamak için gerekli olan kalp debisini ve arter basıncını sağlayacak şekilde kontrol edilirler(3).

2.1.1.1. Dolaşımın fiziksel özellikleri:

2.1.1.1.a. Dolaşımın işlevsel bölümleri:

Arterlerin işlevi; kanı dokulara yüksek basınç altında taşımaktır. Bu nedenle arterler, güçlü damar duvarlarına sahiptir ve kan arterlerde yüksek bir hızda akar. Arteriyoller; arter sisteminin son küçük dallarıdır ve kanın kapillerlere gönderildiği kontrol kanalları olarak görev yaparlar. Arteriyoller, lümeni tamamen kapatabilen veya lümeni birkaç kat genişletebilen güçlü kas tabakası ile sarılmıştır. Böylece arteriyoller dokuların ihtiyacına cevap olarak her doku bölgesinde, kapillerlere geçen kan akımını büyük ölçüde değiştirebilir(3). Kapillerlerin işlevi; sıvı, besin maddeleri, elektrolitler, hormonlar ve diğer maddelerin kan ile hücreler arası sıvı arasında değişimini sağlamaktır. Venüller; kapillerlerden gelen kanı toplar ve birleşerek daha büyük venleri oluşturur. Venler; venüllerden kalbe kanın taşınması için taşıma kanalları olarak görev yaparlar; eşit derecede önemli olarak büyük bir kan deposu olarak hizmet görürler. Venöz sistemdeki basınç çok düşük olduğu için, venlerin duvarları incedir. Yine de venler daralma ya da gevşemelerini sağlayabilecek kadar kas içerirler, böylece dolaşım sisteminin gereksinimine göre fazla kanı az ya da çok miktarda depolayan, kontrol edilebilir bir depo olarak çalışırlar.

2.1.1.1.b. Dolaşımın farklı bölümlerinde kan hacimleri:

Vücuttaki tüm kanın yüzde 84'ü sistemik dolaşımda, yüzde 16'sı ise akciğerde ve kalpte bulunur. Sistemik dolaşımda bulunan yüzde 84'ün; yüzde 64'ü venlerde, yüzde 13'ü arterlerde, yüzde 7'si sistemik arteriyol ve kapillerlerde bulunur. Kalp kanın yüzde 7'sini, pulmoner damarlar yüzde 9'unu içerir(3).

2.1.1.1.c. Enine kesit alanları ve kan akımının hızı:

İnsan vücudundaki tüm damarların toplam kesit alanları Tablo 1'de gösterilmiştir. Venlerin kesit alanları arterlerin ortalama dört katı kadardır. Bu fark, arteriyel sisteme göre venöz sistemde ne kadar büyük bir kan deposu bulunduğunu açıklar. Dolaşım sisteminin her bölümünde her dakikada aynı miktarda kan akımı (F) olması gerektiğine göre, kan akım hızı (v), damarın enine kesit alanı (A) ile ters orantılıdır.

$$v = \frac{F}{A}$$

Böylece, dinlenme sırasında hız, aortta 33 cm/sn, fakat kapillerlerde bunun 1/1000 kadarı yani yaklaşık 0,3 mm/sn'dir. Bununla birlikte, kapillerlerin uzunlukları sadece 0,3-1 mm kadar olduğu için kan, kapillerlerde sadece 1 ile 3 saniye kadar kalır.

Tablo 2.1. İnsan vücudundaki damarların toplam enine kesit alanları(3)

Damar	Enine kesit alanı (cm ²)
Aort	2,5
Küçük arterler	20
Arteriyoller	40
Kapillerler	2500
Venüller	250
Küçük venler	80
Vena kava	8

2.1.1.2. Dolaşım işlevinin temel ilkeleri:

Dolaşım sisteminin bütün işlevlerinin temelinde 3 ana ilke bulunur.

- a) Vcttaki bütün dokularda akım hızı, doku gereksinimine göre hassas şekilde kontrol edilir. Dokular aktif olduğunda, bazen istirahat düzeyinin 20-30 katı kan akımına ihtiyaç duyarlar. Fakat kalp, debisini dinlenme durumundakine göre 4-7 kattan fazla artıramaz. Bu sebeple, belirli bir dokunun akım artışına ihtiyaç olduğunda, vcdn bütün dokularında akımı eş zamanlı artırmak mümkün değildir. Bunun yerine, her dokunun mikro damarları sürekli olarak dokunun gereksinimlerini denetler. Bu değişiklikler doğrudan yerel kan damarlarını etkiler; vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon oluşturarak yerel kan akımını hassas biçimde doku aktivitesi için gerekli düzeyde tutar.

Dolaşım ayrıca, merkezi sinir sistemi tarafından sinirsel olarak ve hormonlarla da kısmen kontrol edilmektedir.

- b) Kalp debisi, tüm yerel doku akımlarının toplamıdır. Kalp, kendisine gelen kanın neredeyse tamamını geri pompalar.
- c) Arter basıncının düzenlenmesi, genellikle yerel kan akımının kontrolü veya kalp debisinin kontrolü mekanizmalarından bağımsızdır. Dolaşım sistemi, arter basıncını düzenleyen yaygın bir sistemle donatılmıştır. Örneğin, herhangi bir zamanda basınç 100 mmHg'lık normal ortalama düzeyin altına düşerse, sinirsel refleksler, basıncı önceki normal değerine yükseltmek için saniyeler içinde, bir seri dolaşım değişikliğine neden olur. Sinirsel sinyaller özellikle kalbin pompalama gücünü artırır, kalbe daha fazla kan sağlamak için büyük venöz depoların kasılmasını sağlar ve arter basıncını artırmak üzere büyük arterlerde daha fazla kan birikmesi için tüm vcttaki arteriyollerin çoğunda genel vazokonstriksiyona yol açar. Daha sonra, daha uzun dönemlerde, saatler ve günler içinde böbrekler, hem basıncı kontrol eden hormonları salgılama, hem de kan hacmini düzenleme yoluyla basınç kontrolünde önemli bir ek rol oynarlar.

2.1.1.3. Basınç, akım ve direnç arasındaki karşılıklı ilişkiler:

Bir damardaki akım, iki faktör tarafından belirlenir: damarın iki ucu arasındaki basınç farkı (kanı damarda iten kuvvet), damar direnci denilen, damar boyunca akıma karşı oluşan direnç.

P1 damarın başlangıcındaki basıncı, P2 diğer uçtaki basıncı göstermektedir. Direnç akmakta olan kan ile damar içindeki endotel arasında, damarın bütün iç yüzeyi boyunca oluşan sürtünme sonucu ortaya çıkar. Damar içindeki akım, Ohm yasası olarak adlandırılan aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$\Delta P = F \times R$$

ΔP damarın her iki ucu arasındaki basınç farkı ($P_1 - P_2$), F akım, R ise dirençtir. Akım hızını damardaki mutlak basınç değil, damarın iki ucu arasındaki basınç farkı belirlemektedir. Örneğin, damarın her iki ucunda basınç 100 mmHg ise, 100 mmHg basınca rağmen akım olmayacaktır.

2.1.1.3.a. Kan akımı:

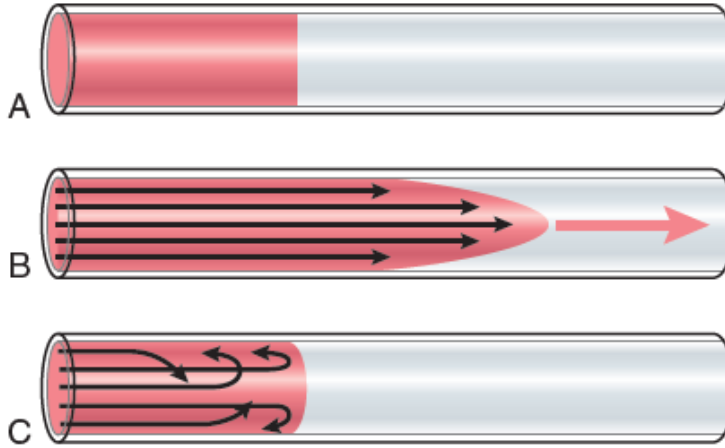
Kan akımı, dolaşımın belirli bir noktasından belirli bir zaman içinde geçen kan miktarı demektir. İstirahat halindeki erişkin bir insanda tüm dolaşımdaki kan akımı yaklaşık 5000 ml/dk kadardır. Bu, kalp tarafından bir dakikada aorta pompalanan kan miktarını belirttiği için kalp debisi adını alır(3).

Kanın uzun, düz bir damardan sabit bir hızla akışı, düzgün bir akıştır. Bu akışta her kan tabakası çeperden aynı uzaklıktaki akım hatları üzerinden akmaya devam eder. Ayrıca kanın orta bölümü de damarın merkezindeki yerini korur. Bu çeşit akıma laminar veya düzgün akım denir.

Laminer akım esnasında, damarın merkezindeki akım hızı dış tabakalardakinden çok fazladır. Damarın çeperine yakın sıvı kısmı güçlükle hareket ederken, çeperin az uzağındaki tabaka küçük bir mesafeye, ortadaki kısım ise daha da uzağa hareket etmiştir (Şekil 2.1). Damara temas eden tabakadaki sıvı molekülleri çeperle aralarındaki adezyon kuvveti nedeni ile daha yavaş hareket eder. Diğer

molekül tabakası bunların üzerinden kayar. Bundan dolayı damarın ortasındaki sıvı hızlı hareket edebilir, çünkü orta bölümle damar duvarı arasında birçok kayan molekül tabakası vardır. Böylece, merkeze daha yakın tabakalar daha dıştaki tabakalara göre giderek daha hızlı akabilir.

Kan; akım hızı çok yüksek olduğunda, damarda bulunan herhangi bir darlıktan geçtiğinde, keskin bir dönüş yaptığında veya pürüzlü bir yüzey üzerinden geçtiğinde akım düzgün olmak yerine, türbülant olabilir. Türbülant akımda kan, damar boyunca olduğu kadar, çapraz yönde de akımlar şeklinde girdaplar oluşturarak akar ve bunlara “eddy akımları” denir. Bunlar, hızlı akan bir ırmağın daraldığı yerde görülen girdaplara benzer. Eddy akımları mevcut ise, kanın damarlara sürtünme oranı çok fazla artacağından, kan düzgün akımda olduğundan çok daha büyük bir dirençle karşılaşarak akar.



Resim 2.1. Laminer ve türbülant akım **A**, Akım başlamadan önce **B**, Akım başladıktan 1 sn sonra (laminer akım) **C**, Türbülant akım (eddy akımı), Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji'den(3)

Türbülant akıma eğilim, aşağıdaki denklemde ifade edildiği gibi, akım hızı (v), damar yarıçapı (d) ve kanın yoğunluğu (ρ) ile doğru orantılı, kanın viskozitesi (η) ile ters orantılı olarak artar.

$$Re = \frac{v d \rho}{\eta}$$

Burada Re , Reynolds sayısıdır ve türbülans oluşma eğiliminin bir ölçüsüdür; v kan akımının ortalama hızıdır (cm/sn), ρ yoğunluktur ve η viskozitedir (pois cinsinden). Kanın viskozitesi normalde 1/30 pois'tir ve yoğunluğu 1'den az büyüktür. Reynolds sayısı 200-400'ün üzerine çıktığında damarların bazı dallarında türbülans oluşacaktır, fakat damarın düzgün bölümleri boyunca sönecektir. Ancak Reynolds sayısı yaklaşık 2000 üzerine çıktığında kıvrımsız, düzgün yüzeyli bir damarda bile genellikle türbülans oluşacaktır. Bununla birlikte, küçük damarlarda Reynolds sayısı hemen hiçbir zaman türbülans oluşturacak kadar yükselmez.

2.1.1.3.b. Kan akımına direnç:

Direnç damarlarda kan akışını engelleyen bir durumdur; fakat direncin doğrudan ölçülmesini sağlayan bir yöntem yoktur. Tüm dolaşım sisteminde kan akımının hızı kalbin kanı pompalama hızına eşittir. Yetişkin bir insanda, bu oran ortalama 100 ml/sn'dir. Sistemik arterlerle sistemik venler arasındaki basınç farkı yaklaşık 100 mmHg'dır. Dolayısıyla, toplam perifer direnci olarak adlandırılan tüm sistemik dolaşımdaki direnç 100/100 veya 1 PRU (peripheric resistance unit)'dur. Vücuttaki tüm damarların güçlü bir şekilde daraldığı durumlarda, toplam perifer direnci bazen 4 PRU'ya kadar çıkabilir. Bunun aksine, damarların ileri derecede dilate olduğu durumlarda direnç 0,2 PRU seviyelerine kadar düşebilir.

Küçük damarlarda bütün kan çepere yakındır. Bu nedenle, kanın çok hızlı akan merkez akımı bulunmamaktadır. Akan kanın bütün konsantrik halkalarındaki hızları birleştirerek ve bu hızları halkaların alanları ile çarparak 'Poiseuille yasası' olarak bilinen aşağıdaki formül elde edilebilir:

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

Burada F kan akım hızını, ΔP damarın iki ucu arasındaki basınç farkını, r damar yarıçapını, η kanın viskozitesini ve l damarın uzunluğunu temsil eder. Denklemden kan akım hızının damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile doğru orantılı

olduğuna dikkat etmek gerekir. Bu durum bir damarda akım hızını belirleyen tüm faktörler içinde en önemlisinin, damar yarıçapı olduğunu ortaya koymaktadır(3).

Sistemik dolaşımda, kan akımına karşı duran toplam sistemik direncin yaklaşık üçte ikisi, küçük arteriyollerdeki arteriyol direncidir. Arteriyollerin iç çapları çok fazla (4 mikrometreden 25 mikrometreye kadar) değişir. Damar çapında 4 katlık artış kan akımında 256 kat artışa neden olur. Böylece, arteriyoller, sinirsel uyarılara veya yerel dokudaki kimyasal uyarılara sadece küçük değişikliklerle cevap vererek, kan akımını tamamen kesebilir veya kan akımında büyük artışlara neden olabilir. Gerçekten de, maksimum arteriyol daralması ve maksimum arteriyol dilatasyonu sınırları arasında, küçük doku alanlarında, akımda yüz kattan fazla değişiklik kaydedilmiştir(3).

Damarlar vücuttaki birçok organ ve dokunun kan ihtiyacını karşılayan paralel devreler oluşturmak üzere çok sayıda dallara ayrılmışlardır. Bu paralel düzen her dokuya diğer dokulara olan akımdan bağımsız biçimde, büyük ölçüde kendi akımını düzenleme olanağı tanır. Paralel düzenlenmiş damarlar için akıma karşı olan toplam direnç şu şekilde ifade edilir:

$$\frac{1}{R_{toplam}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4}$$

Bir devreye başka damar eklemenin toplam damar direncini azaltması zıt gibi görünmektedir. Bununla birlikte, ilave damar, devredeki kan akımını kolaylaştırır. Çünkü her bir paralel damar, kan akımı için ek bir yol ya da iletkenlik demektir. Beynin, böbreklerin, kasların, gastrointestinal sistemin, derinin ve koronerlerin dolaşımları paralel düzenlenmiştir ve her doku sistematik dolaşımın tüm iletkenliğine katkı sağlar. Her bir dokunun kan akımı toplam akımın bir bölümüdür ve akım basınç farkının yanı sıra dokudaki direnç (iletkenlik ile ters orantılı) tarafından belirlenir. Bu yüzden bir bacağın amputasyonu ya da bir böbreğin cerrahi olarak çıkarılması ile bir paralel devre uzaklaştırılmış olur ve toplam perifer damar direnci artarken, toplam damar iletkenliği ve toplam kan akımı (yani kalp debisi) azalır.

Poiseuille eşitliğindeki önemli bir diğer faktör kanın viskozitesidir. Tüm diğer faktörler sabit kalmak koşulu ile, viskozite ne kadar büyükse, damardaki kan akımı o kadar azalır. Ayrıca, normal kanın viskozitesi suyun viskozitesinin yaklaşık üç katıdır. Bu fark, kanda asılı şekilde duran çok miktardaki eritrositin her birinin diğer hücrelere ve damar duvarına karşı büyük bir sürtünme oluşturması sebebiyledir(3).

Hematokrit artarken kanın viskozitesi de aşırı biçimde artar. Normal hematokritte tam kanın viskozitesi yaklaşık 3-4'tür. Bu da, tüm kanın damarda akımını sağlamak için, aynı kan damarından suyun akımını sağlayacak basınca göre 3-4 kat fazla basınç gerektiğini gösterir. Kan plazmasının viskozitesi ise su viskozitesinin yaklaşık 1,5 katıdır(3). Polisitemide olduğu gibi, hematokrit 60 veya 70'e yükseldiği zaman, kan viskozitesi su viskozitesinin 10 katı kadar olabilir ve kanın damarlardaki akım hızı büyük ölçüde yavaşlar.

Kan viskozitesini etkileyen diğer faktörler plazmadaki proteinlerin konsantrasyonu ve tipleridir. Fakat bu etkiler, hematokritin etkisinin yanında o kadar küçüktür ki, çoğu hemodinamik çalışmada dikkate alınmaz.

2.1.1.3.c. Basıncın damar direnci ve doku kan akımı üzerine etkileri:

Arter basıncındaki artışın, vücudun çeşitli dokularının kan akımında orantılı bir artışa neden olması beklenir. Ancak genellikle pek çok dokuda arter basıncının kan akımı üzerine etkisi beklenenden daha azdır. Bunun nedeni, arter basıncındaki artışın aynı zamanda yerel kontrol mekanizmalarının aktivasyonu ile birkaç saniyede damar direncinde kompensatuar bir artış başlatmasıdır. Bunun aksine, arter basıncındaki azalmalar ile, çoğu dokuda damar direnci aniden düşer ve kan akımı kısmen sabit kalır. Her dokunun, 70-175 mmHg arasındaki arter basıncı değişiklikleri esnasında kendi damar direncini düzenleyebilme ve normal kan akımını devam ettirebilme yeteneğine kan akımının otonöregülasyonu adı verilir(3).

Arter basıncındaki artışlar veya vazokonstriktörlerin artmış düzeyleri devam etse bile, çoğu dokuda kan akımı değişiklikleri nadiren birkaç saatten fazla sürer. Kan akımındaki bu göreceli sabitliğin nedeni, doku ihtiyaçlarına uygun bir kan akımını sağlamak üzere her dokunun yerel otonöregülatuar mekanizmalarının vazokonstriktörlerin etkilerini geçersiz kılmasıdır(3).

Otoregülasyon sergilemeyen izole kan damarları veya dokularda (denerve olmuş olan serbest flepler bu duruma örnek teşkil edebilir), arter basıncındaki değişiklikler kan akımı üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Bunun nedeni, arter basıncındaki artışın, yalnız kanı damarlarda iten kuvveti artırmakla kalmayıp aynı zamanda elastik damarları genişleterek damar direncini de azaltmasıdır. Bunun aksine, azalmış gerilme basıncına bağlı olarak elastik damarların giderek kollapsı nedeniyle, pasif kan damarlarındaki azalmış kan basıncı direnci artırır. Kan basıncı kritik kapanma basıncı olarak adlandırılan kritik bir düzeyin altına düştüğü zaman kan damarları tamamen kollabe olduğu için kan akımı durur.

Sempatik uyarı ve diğer vazokonstriktörler basınç-akım ilişkisini değiştirebilir. Böylece, sempatik uyarının inhibisyonu damarları çok genişleterek kan akımını iki kat ya da daha fazla artırabilir. Bunun aksine, çok kuvvetli sempatik uyarı damarları o kadar daraltabilir ki, kan akımı bazen yüksek arter basıncına rağmen birkaç saniyelikine sifira kadar inebilir.

2.1.2. Doku Kan Akımının Yerel Kontrolü:

Dolaşımın en temel kurallarından biri her dokunun kendi kan akımını metabolik ihtiyaçlarına göre belirlemesidir. Belirli organlar kan akımına özel gereksinim gösterirler(3). Örneğin, deri, kendi kan akımı ile vücuttan ısı kaybını belirleyerek vücut sıcaklığının kontrolünü sağlar. Farklı doku ve organların kan akımı Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tüm dokulara, dokunun aktivitesinin az ya da çok olmasına bakılmaksızın dokunun gereksinimlerini her zaman karşılayacak kadar çok kan akımı sağlanamaz. Bunu sağlayabilmek için gereken kan miktarı, kalbin pompalayabileceğinden çok daha fazladır. Yapılan deneysel çalışmalar her organa giden kan akımının ne eksik ne fazla, çoğunlukla o organın en düşük düzeyde ihtiyaçlarını karşılayacak oranda düzenlendiğini göstermiştir. Yerel kan akımının bu şekilde kontrol edilmesi sayesinde dokuların beslenme bozukluğu ile karşılaşması engellenirken, kalbin iş yükü de en düşük düzeyde tutulmaktadır(3).

2.1.2.1. Kan akımının kontrol mekanizmaları:

Yerel kan akımı kontrol mekanizmaları iki kısımda incelenebilir: akut kontrol ve uzun süreli kontrol. Akut kontrol, arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin yerel vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonunda hızlı değişiklikler ile saniyeler veya dakikalar içinde gerçekleşir. Uzun süreli kontrol ise, günler, haftalar hatta aylar içerisinde akımda meydana gelen yavaş değişiklikler anlamına gelir. Genel olarak, uzun sürede meydana gelen değişiklikler dokuların ihtiyacı olan kan akımının kontrolünde daha iyi sonuçlar verir. Bu değişiklikler dokuya kanı getiren damarların sayısında veya fiziksel boyutlarında artma veya azalma şeklinde kendini gösterir(3).

2.1.2.1.a Lokal kan akımının akut kontrolü: vazodilatör teori ve oksijen talebi teorisi:

Doku metabolizma hızındaki veya oksijen sunumundaki değişikliklere bağlı olarak yerel kan akımında meydana gelen değişikliklerin mekanizmaları tam bilinmemektedir fakat iki temel teori öne sürülmüştür. Bunlar vazodilatör teori ve oksijen talebi teorisidir.

Akut yerel kan akımının düzenlenmesinde vazodilatör teoriye göre, metabolizma hızı ne kadar fazla veya dokuda oksijenin, diğer besin maddelerinin düzeyi ne kadar az ise, doku hücrelerinde vazodilatör maddelerin oluşum hızı da o kadar fazla olacaktır(3). Vazodilatör maddelerin prekapiller sfinkterlere, metarteriyollere ve arteriyollere difüze olarak dilatasyona neden olduğuna inanılmaktadır. Öne sürülen vazodilatör maddelerden bazıları adenosin, karbondioksit, adenosin fosfat bileşikler, histamin, potasyum iyonları ve hidrojen iyonlarıdır.

Tablo 2.2. Çeşitli organlarda kan akımının dağılım yüzdesi, akımın ml/dk cinsinden ölçümü ve 100 g doku başına düşen akım miktarının ml/dk cinsinden belirtilmesi(3)

	Kalp debisi yüzdesi (%)	ml/dk	ml/dk (100 g doku başına)
Beyin	14	700	50
Kalp	4	200	70
Bronşlar	2	100	25
Böbrekler	22	1100	360
Karaciğer	27	1350	95
Portal	21	1050	
Arteriyel	6	300	
Kas (inaktif)	15	750	4
Kemik	5	250	3
Deri (serin havada)	6	300	3
Tiroid bezi	1	50	160
Adrenal bezler	0,5	25	300
Diğer dokular	3,5	175	1,3
Toplam	100	5000	

Çoğu fizyolog, adenozinin yerel kan akımının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir yerel vazodilatör olduğuna inanmaktadır. Ancak, ölçülen kan akımı artışlarına neden olacak, adenozinin de dahil olduğu tek bir vazodilatör maddenin gerçekten yeterli miktarlarda dokularda sentezlendiğini kanıtlamak güç olmuştur. Kan akımının düzenlenmesinde dokudan serbestlenen çok sayıda farklı vazodilatörlerin birlikte katkısının olması daha olasıdır(3).

Vazodilatör teori birçok fizyolog tarafından kabul edilmekle birlikte, birkaç nedenden dolayı bazı fizyologlar başka bir teori üzerinde de durmuşlardır. Bu teoriye oksijen talebi teorisi veya daha doğru olarak besin maddeleri talebi teorisi denilmektedir. Oksijen, damar kasının kasılabilmesi için gereklidir. Bu nedenle, yeterli oksijenin bulunmadığı durumda kan damarlarının dilate olacağını düşünmek mantıklıdır. Ayrıca artan metabolizma sonucu dokularda artan oksijen kullanımı teorik olarak yerel kan damarlarının düz kas liflerine oksijen sunumunu azaltacak, bunun sonucunda yerel vazodilatasyon meydana gelecektir.

Herhangi bir anda açık bulunan prekapiller sfinkterlerin sayısı kabaca dokunun beslenme ihtiyacı ile orantılıdır. Prekapiller sfinkterler ve metarteriyoller döngüsel olarak dakikada birkaç kez açılıp kapanmaktadır ve açık oldukları süre dokuların metabolik ihtiyacına göre değişiklik göstermektedir. Bu döngüsel açılıp kapanma olayına vazomosyon adı verilir.

Sonuç olarak, eldeki veriler dokuların metabolik ihtiyaçlarına göre akut yerel kan akımının düzenlenmesini vazodilatör madde teorisi veya oksijen talebi teorisi ile açıklamaktadır. Gerçekte her iki mekanizmanın birlikte çalışması daha olasıdır.

2.1.2.1.b. Kan akımının otoregülasyonu: metabolik ve myojenik mekanizmalar:

Arter basıncında meydana gelen ani bir artış vücudun herhangi bir dokusuna giden kan akımını artırır. Ancak bir dakikadan daha kısa sürede birçok dokudaki kan akımı normal düzeyine geri döner. Kan akımının normale dönüşüne kan akımının otoregülasyonu adı verilir(3). Arter basıncının yaklaşık 70 mmHg ile 175 mmHg değerleri arasında arter basıncı yüzde 150 artsa bile kan akımının sadece yüzde 20-30'luk bir artış göstermesi dikkat çekicidir. Yaklaşık yüz yıldır, otoregülasyonu açıklayan iki mekanizma ileri sürülmüştür: Metabolik teori ve myojenik teori.

Arter basıncı çok arttığında fazla miktardaki akım dokulara fazla miktarda oksijen ve besin maddelerinin gitmesine neden olacak ve dokulardan serbestlenen vazodilatörleri uzaklaştıracaktır. Bu besinlerin (özellikle oksijen) varlığı ve dokudaki vazodilatörlerin azalması kan damarlarının kasılmasını sağlayarak artmış basınca rağmen akımı normal düzeylerine geri döndürecektir.

Myojenik teori ise, otoregülasyonun doku metabolizması ile ilgisi olmayan başka bir bileşenini oluşturur. Bu teori küçük kan damarlarının ani gerilmesi halinde damar duvarındaki düz kasın kasılması ilkesine dayanmaktadır. Myojenik yanıt damar düz kasının doğal bir özelliğidir ve nöral veya hormonal mekanizmalardan bağımsız olarak gerçekleşir. En belirgin olarak arteriyollerde görülmekle beraber arterler, venüller, venler ve hatta lenfatik damarlarda bile görülebilir. Myojenik mekanizma kan basıncı arttığı zaman kan damarlarının aşırı gerilmesini önlemede önemli rol oynayabilir. Ancak myojenik mekanizmanın kan akımının düzenlenmesindeki rolü hala net değildir.

2.1.2.1.c. Deride kan akımının akut kontrolü için özel mekanizmalar:

Deride kan akımının kontrolü vücut sıcaklığının düzenlenmesi ile yakın ilişkilidir. Kutanöz ve subkutanöz akım, merkezden vücut yüzeyine doğru olan sıcaklık değişimini ölçerek vücuttan ısı kaybının derecesini düzenler. Serin havada

deride kan akımı 100 g doku başına sadece 3 ml/dk iken gerekli durumlarda büyük değişiklikler gerçekleşebilir. Vücut sıcaklığı arttığında deri kan akımı birkaç kat artabilir ve tüm vücuttaki kan akımı 7-8 L/dk'ya ulaşabilir. Vücut sıcaklığı düştüğünde deri kan akımı azalır. Damar daralması durumunda bile derinin kan akımı genellikle derinin bazal metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yeterlidir(3).

Kan damarlarını döşeyen endotel hücreleri, arter duvarında kasılmanın veya gevşemenin derecesini etkileyen çeşitli maddeler sentezler. Endotel kaynaklı kasıcı ve gevşetici faktörlerin çoğunun fizyolojik rolü yeni anlaşılmaya başlanmıştır ve çoğunun klinik uygulamaları henüz yoktur. Endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin en önemlisi olan NO (nitrik oksit), sadece 6 saniyelik yarı ömre sahiptir ve asıl olarak serbestlendiği dokuda etki göstermektedir. NO'nun artan serbestlenmesi aşırı vazokonstriksiyona karşı koruyucudur.

Endotel hücreleri ayrıca vazokonstriktör maddeler de serbestler. Bunların en önemlisi 27 amino asitli büyük bir peptit olan ve kuvvetli vazokonstriksiyon oluşturmak için nanogram düzeyleri bile yeterli olan endotelindir. Bu madde hemen hemen tüm endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Damarlar hasarlandığında endotelin miktarı da oldukça artmaktadır. Endotelin serbestlenmesinin doğal uyarını, dokularda meydana gelen ezilme veya hasar verici bir kimyasal maddenin damara enjeksiyonu ile oluşan endotel hasarıdır. Kan damarında meydana gelen ciddi bir hasarı takiben serbestlenen endotelin, çapı 5 milimetreye kadar olan arterlerde meydana gelen aşırı kanamaları engeller(3).

2.1.2.1.d. Kan akımının uzun süreli kontrolü: anjiyogenez:

Akut mekanizmaların tam anlamıyla etkili olması durumunda bile, değişikliklerin ancak %75'i karşılanabilir. Örneğin, arter basıncı aniden 100 mmHg değerinden 150 mmHg değerine yükselirse kan akımı aniden artar. Bunu izleyen 30 saniye ile 2 dakika içinde kan akımı düşerek orijinal kontrol değerinin ancak yüzde 10-15 fazlası olacak düzeye iner. Bu olay, akut tip yerel düzenlenmenin hızını gösterir. Aynı zamanda kan akımındaki %10-15'lik fazlalık nedeniyle düzenlenmenin tam olamadığını da gösterir.

Akut düzenlemeye ilave olarak, saatler, günler ve haftalar içerisinde uzun süreli yerel kan akımı kontrol mekanizmaları gelişmektedir. Uzun süreli kontrol, akut mekanizmalara göre tama yakın bir düzenleme sağlar. Kan akımının uzun süreli düzenlenmesi özellikle bir dokunun metabolik ihtiyaçları değiştiği zaman önem kazanır. Yani, bir dokunun aktivitesi kronik olarak arttığında ihtiyaç duyduğu oksijen ve besin maddesi miktarı da artar. Bu durumda eğer dolaşım sisteminde bir patoloji yoksa ya da organizma yanıt veremeyecek kadar yaşlı değilse arteriyol ve kapillerler genellikle birkaç hafta içinde dokunun gereksinimini karşılayacak şekilde artar.

Uzun süreli kan akımı düzenlenmesinin mekanizması temel olarak doku damarlanmasının miktarını değiştirmektir. Doku metabolizması uzun süreli artarsa damarlanma artar ve bu olay anjiyogenez olarak adlandırılır. Bu yeniden yapılanma çok genç olan organizmalarda hızlı görülür (günler içinde). Skar dokusu ve kanserli dokularda olduğu gibi yeni büyüyen dokuda da bu olay hızlıdır fakat yerleşik dokularda çok daha yavaştır. Uzun süreli düzenlenmenin yerleşmesi için gerekli olan zaman yenidoğanda birkaç gün iken, yaşlı bir insanda aylar hatta yıllar sürebilir. Ayrıca gelişen yanıt düzeyi, genç dokularda yaşlı olanlara göre çok daha fazladır.

2.1.2.1.e. Yeni damarların oluşumunda VEGF'nin önemi:

Yeni kan damarlarının büyümesini artıran ve neredeyse hepsi küçük peptit yapısında olan bir düzine veya daha fazla anjiyogenik faktör bilinmektedir. Bunlar arasında en iyi tanımlanan dört tanesi VEGF, FGF (fibroblast büyüme faktörü), PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) ve anjiyogenin kanlanması yetersiz olan dokulardan izole edilmiştir. Olasılıkla, vasküler büyüme faktörlerinin oluşumuna yol açan, doku oksijeninin veya diğer besin maddelerinin yetersiz olmasıdır.

Anjiyogenik faktörlerin hepsi yeni damar oluşumuna aynı mekanizma ile neden olmaktadır. Yeni oluşan damarlar diğer küçük damarlardan filizlenmektedir. İlk basamak, filizlenme noktasında endotel hücre bazal zarının erimesidir. Bu olayı, yeni endotel hücrelerinin hızla çoğalıp damar duvarından bir kordon şeklinde yayılarak anjiyogenik faktörün kaynağına doğru hızla ilerlemesi takip eder. Her bir kordondaki endotel hücreleri bölünmeye devam eder ve tüp şeklini almaya başlar. Sonrasında, meydana gelen tüp diğer tüp (başka bir arteriyolden veya venülden filizlenen) ile birleşir ve meydana gelen yeni kapiller halkadan kan akmaya başlar.

Eğer akım yeterince fazlaysa düz kas hücreleri damar duvarını istila etmeye başlar ve meydana gelen yeni damarlardan bazıları yeni arteriyoller veya venüller ya da hatta daha büyük damarlar haline gelmeye başlar. Dolayısıyla, anjiyogenez yerel dokudaki metabolik faktörler sayesinde yeni damarların oluşum mekanizmasını açıklamaktadır.

Steroid hormonlar gibi diğer bazı maddeler, küçük kan damarları üzerine tamamen zıt etki yaparak bazen damar hücrelerinin ayrışmasına ve damarların ortadan kalkmasına neden olur. Böylece gereksinim olmadığında kan damarlarının ortadan kalkması sağlanabilir. Ayrıca dokularda üretilen peptitler yeni kan damarlarının büyümesini engelleyebilir. Örneğin plazminojen proteininin bir parçası olan anjiyostatin anjiyogenezin doğal bir inhibitörüdür. Kollajen tip 17'nin yıkımı sırasında oluşan endostatin bir diğer antianjiyogenik peptittir. Antianjiyogenik maddelerin fizyolojik işlevlerinin halen tam olarak bilinmemesine rağmen bu maddelerin tümör kan damarlarının büyümesini engellemek amacıyla kullanılma potansiyellerinin olması çok ilgi çekicidir(3).

Uzun süreli damarlanmadaki önemli bir özellik, damarlanmanın ortalama kan akımı gereksinimi ile değil, daha çok maksimum kan akımı düzeyiyle belirlenmesidir. Örneğin, ağır egzersiz sırasında kan akımı gereksinimi dinlenme durumunun 6-8 katı kadar artar. Akımdaki bu büyük artış, her gün birkaç dakikadan fazla gerekli olmayabilir. Bu kısa süreli gereksinim, kaslara gereken kan artışını sağlayacak damarları oluşturmaya yetecek anjiyogenik faktörlerin yapımı için yeterlidir. Ancak fazladan damar yapısı geliştikten sonra, bu ilave damarlar normalde kapalı durumda kalır, oksijen yokluğu ve sinirsel uyarılar olmadıkça açılmaz.

2.1.3. Dolaşımın Humoral Kontrolü:

Dolaşımın humoral kontrolü, salgılanan hormonlar veya yerel üretilen faktörler tarafından dolaşımın kontrol edilmesi anlamına gelmektedir. Bu maddelerden bazıları özel salgı bezleri tarafından sentezlenerek kana verilir ve bütün vücuda yayılır. Diğerleri ise, yerel dokularda oluşarak sadece yerel dolaşımı etkiler.

2.1.3.1. Vazokonstriktör ajanlar:

2.1.3.1.a. Norepinefrin ve epinefrin:

Özellikle norepinefrin güçlü bir vazokonstriktör hormondur. Epinefrinin vazokonstriktör etkisi daha azdır ve bazı durumlarda zayıf bir vazodilatör etki gösterebilir (Epinefrinle oluşan vazodilatasyon için özel bir örnek, kalp aktivitesi arttığında koroner arterlerde görülen dilatasyondur).

Egzersiz veya stres sırasında vücudun pek çok veya tüm bölümlerinde sempatik sinir sisteminin uyarılması durumunda dokulardaki sempatik sinir uçlarından norepinefrin serbestlenerek kalbi uyarır ve arteriyoller ile venleri kasar. Adrenal medullada sonlanan sempatik sinirlerin uyarılması kana norepinefrin ve epinefrin salgılanmasına yol açar.

2.1.3.1.b. Anjiyotensin II:

Anjiyotensin II diğer güçlü bir vazokonstriktör maddedir. Bir gramın milyonda biri insanda arter basıncını 50 mmHg veya daha fazla yükseltebilir. Anjiyotensin II etkisini küçük arteriyollerini güçlü bir şekilde kasarak gösterir. Eğer bu olay izole bir doku alanında görülürse bu alana giden kan akımı ciddi bir şekilde azalmış olur. Anjiyotensin II'nin asıl önemi vücuttaki çoğu arteriyole aynı anda etki ederek toplam perifer direncini artırıp kan basıncını yükseltmesi nedeniyle ortaya çıkar. Bu nedenle, anjiyotensin II arter basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

2.1.3.1.c. Vazopressin:

Antidiüretik hormon olarak da adlandırılan vazopressin anjiyotensin II'den güçlü bir vazokonstriktördür. Beyinde hipotalamustaki sinir hücrelerinde oluşan vazopressin sinir aksonu boyunca arka hipofiz bezine taşınır ve buradan kana salgılanır. Çok küçük miktarlarda salgılandığı için birçok fizyolog, vazopressinin vasküler kontrol üzerinde küçük bir rol oynadığını düşünmektedir. Ancak, yapılan deneysel çalışmalar ciddi kanama sonrasında dolaşımdaki vazopressin konsantrasyonunun arter basıncını 60 mmHg kadar yükselttiğini hatta birçok durumda arter basıncını normal seviyeye getirebilecek kadar etkili olduğunu göstermektedir(3).

2.1.3.2. Vazodilatör ajanlar:

2.1.3.2.a. Bradikinin:

Kininler olarak adlandırılan çeşitli maddeler kanda ve bazı organların doku sıvılarında oluşarak güçlü vazodilatasyona neden olabilir. Küçük polipeptitler olan kininler plazma ve doku sıvılarında bulunan α_2 -globulinlerden proteolitik enzimlerle ayrılırlar. Proteolitik enzimlerden özellikle önemli olan, kan ve doku sıvılarında inaktif şekilde bulunan kallikreindir. Kallikrein doku inflamasyonu ve kimyasal, fiziksel etkenler ile kan ve dokulardaki hasar sonucunda aktive olur. Aktive olan kallikrein, hemen α_2 -globulin üzerinde etkili olarak kallidin adı verilen kininin serbestlenmesine neden olur. Daha sonra kallidin doku enzimleri tarafından bradikinine çevrilir. Bradikinin oluşuktan sonra karboksipeptidaz veya anjiyotensin oluşumunda da önemli rol oynayan dönüştürücü enzim tarafından inaktive edildiği için, sadece birkaç dakika süreyle etkili olabilir.

Bradikinin güçlü bir arteriyol dilatasyonuna ve kapiller geçirgenlikte artışa neden olur. Örneğin, 1 mikrogram bradikininin bir insanın brakial arterine enjekte edilmesi halinde koldaki kan akımı 6 kat artar. Ayrıca daha da az miktarlarda bradikinin yerel olarak doku içine enjekte edildiğinde kapiller porların çapında artışa neden olarak yerel ödeme yol açar.

2.1.3.2.b. Histamin:

Histamin hasara uğrayan veya alerjik reaksiyona maruz kalan hemen hemen bütün dokulardan serbestlenir. Histaminin büyük bir kısmı hasarlı dokudaki mast hücrelerinden veya kandaki bazofillerden kaynaklanır. Histaminin arteriyoller üzerinde güçlü bir vazodilatör etkisi vardır ve histamin bradikinin gibi kapiller porların genişlemesine neden olarak plazma proteinlerinin ve sıvının doku içine sızmasına yol açar.

2.1.3.3. İyonlar ve diğer kimyasal faktörler tarafından damarların kontrolü:

Birçok farklı iyon ve kimyasal faktör kan damarlarında gevşemeye veya kasılmaya yol açabilir. Aşağıda bu faktörlerin özel etkilerinin detayları bulunmaktadır:

- a) Kalsiyum iyonunun konsantrasyonunda artma vazokonstriksiyona neden olur. Bu etki kalsiyumun düz kas kasılmasını uyarıcı özelliğinden kaynaklanır.
- b) Potasyum iyonunun konsantrasyonunda artma fizyolojik sınırlar içinde ise vazodilatasyona neden olur. Bu etki potasyum iyonlarının düz kas kasılmasını inhibe etmesine bağlıdır.
- c) Magnezyum iyonunun konsantrasyonunda artma magnezyum iyonlarının düz kas kasılmasını inhibe edici etkisi nedeniyle güçlü bir vazodilatasyona neden olur.
- d) Hidrojen iyonunun konsantrasyonunun artması (pH'da azalma) arteriyollerde vazodilatasyona neden olur. Bunun aksine, hidrojen iyonunun konsantrasyonunda hafif derecede bir azalma arteriyollerde daralmaya yol açar.
- e) Asetat ve sitrat gibi anyonların kan damarları üzerinde hafif derecede vazodilatasyona neden olan anlamlı etkileri bulunur.
- f) Karbondioksit konsantrasyonunda artma birçok dokuda orta derecede vazodilatasyona fakat beyinde belirgin vazodilatasyona neden olur. Kandaki karbondioksit beyindeki vazomotor merkeze etki ederek çok güçlü dolaylı bir etki meydana getirir ve bu sempatik vazokonstriktör sistem aracılığı ile tüm vücutta yaygın vazokonstriksiyona neden olur.

Deneyisel çalışmalarda çoğu zaman anjiyotensin II gibi bir vazokonstriktör veya bradikinin gibi bir vazodilatörün kronik infüzyonu durumunda doku kan akımı ve kalp debisi değişmez. Bunun sebebi her dokunun kendi kan akımını metabolik ihtiyaçlarına göre otoregüle etmesidir. Anjiyotensin II gibi kuvvetli bir vazokonstriktör uygulanması dokunun kan akımında ve kalp debisinde geçici bir azalmaya neden olabilir fakat dokunun metabolik hızı değişmediği takdirde uzun dönem etkisi zayıf olacaktır. Benzer şekilde çoğu vazodilatör madde, dokunun metabolizmasını etkilemediği takdirde doku kan akımında ve kalp debisinde sadece kısa dönem değişikliklere neden olur.

2.2. HEMOSTAZ VE KANIN PIHTILAŞMASI

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi demektir. Bir damar zedelendiği veya yırtıldığında çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damarda kasılma, trombosit tıkaçının oluşumu, kanın pıhtılaşması sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır (Resim 2.2)(3).

2.2.1. Hemostazdaki Olaylar

2.2.1.a. Damar kasılması:

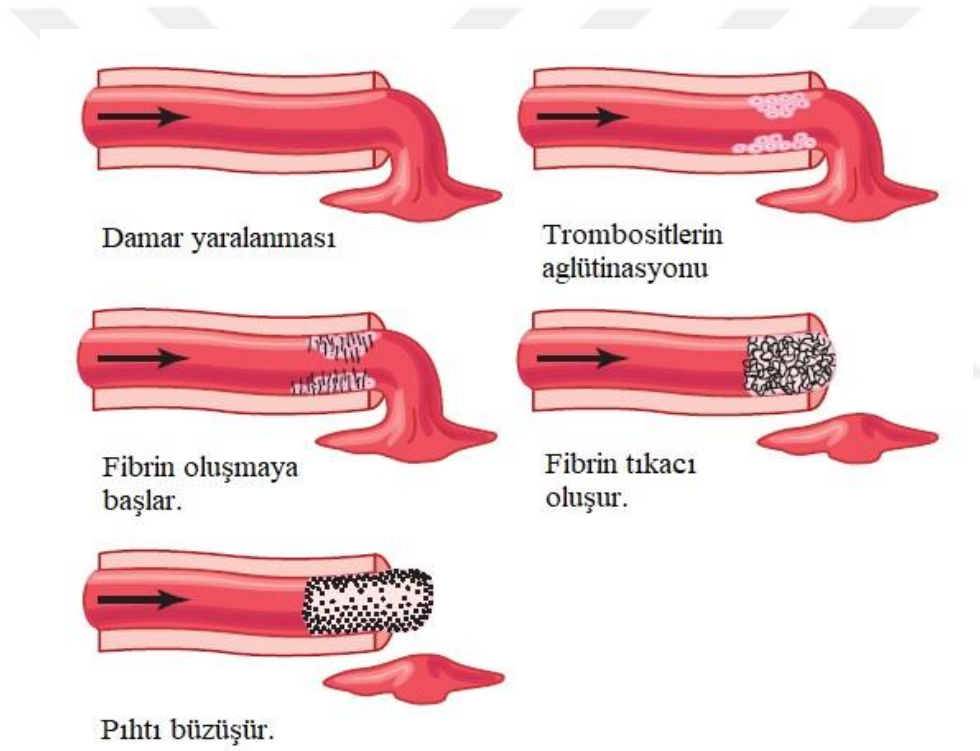
Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra travmanın damar üzerine etkisi ile damar duvarındaki düz kas kasılır; bu kasılma hasarlanan damardan kan kaybını azaltır. Kasılma; yerel myojenik spazm, hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan yerel faktörler ve sinirsel refleksler sonucu gerçekleşir. Sinirsel refleksler, hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya diğer duyuşsal uyarılar ile başlatılır. Ancak, vazokonstriksiyonun büyük kısmı olasılıkla damar duvarına doğrudan hasarla başlayan yerel myojenik kasılma sonucu gerçekleşir. Daha küçük damarlarda vazokonstriksiyonun büyük kısmından vazokonstriktör bir madde olan tromboksan A₂'yi serbestleyen trombositler sorumludur. Damar ne kadar çok zedelenirse damar spazmının derecesi o kadar büyük olur. Bu spazm dakikalar ve hatta saatlerce sürebilir(3).

2.2.1.b. Trombositler ve trombosit tıkaçının oluşumu:

Eğer damardaki kesik çok küçükse (aslında vücutta her gün birçok küçük damar delikleri oluşur) genellikle kesik kan pıhtısı yerine trombosit tıkaçı ile kapatılır.

Trombositler yuvarlak ya da oval, 1-4 mikrometre çapında küçük disklerdir. Kemik iliğinde megakaryositlerden oluşurlar. Megakaryositler kemik iliğinde çok büyük hematopoetik hücrelerdir ve kemik iliğinde ya da kana geçtikten bir süre sonra özellikle kapillerlerden geçmeye çalışırken parçalanarak küçük trombositleri oluştururlar. Trombositlerin kandaki normal konsantrasyonları milimetreküp 150000-300000'dir. Çekirdekleri olmamasına ve çoğalamamalarına karşın trombositler hücrenin birçok işlevsel özelliklerini taşır. Sitoplazmalarında kasılmayı

sağlayan aktin ve miyozin molekülleri ile diğer bir kasılabilir protein olan trombostenin, çok miktarda kalsiyum depolayan endoplazmik retikulum ve golgi aygıtının kalıntıları, mitokondri, ATP (adenozin trifosfat) ve ADP (adenozin difosfat) oluşturabilen enzim sistemleri, birçok damar ve diğer yerel doku reaksiyonlarını sağlayan yerel hormonlar olan prostaglandinleri sentezleyen enzim sistemleri, kan pıhtılaşmasıyla ilişkili olarak önemli bir protein olan fibrin stabilize edici faktör ve damar endotel hücrelerinin, damar düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalma ve büyümelerini ve böylece hasarlı damar duvarlarının tamiri için gerekli hücre sel büyüme sağlayan büyüme faktörleri bulunur.



Resim 2.2. Hasarlanan damarda pıhtılaşma süreci, Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji'den(3)

Trombositlerin yüzeyini kaplayan glikoprotein örtü trombositlerin normal endotele yapışmasını önlerken damar duvarının hasarlanan alanlarına, özellikle zedelenen endotel hücrelerine ve damar duvarında daha derinlerde açığa çıkan kollajene yapışmasını sağlar. Aynı zamanda, zarda çok miktarda fosfolipit bulunur, bu fosfolipitler pıhtılaşma sürecinde birçok noktada aktifleştirici rol oynar.

Trombositlerin yarı ömrü kanda 8-12 gündür; bu süre sonunda yaşam süreçleri sona erer ve trombositler dolaşımdan başlıca doku makrofajları tarafından uzaklaştırılır. Trombositlerin yarısından fazlası kanın dalakta sıkı trabeküler ağ yapısından geçmesi sırasında, makrofajlar tarafından tutularak kandan uzaklaştırılır.

Damar yırtıklarının tamiri trombositlerin önemli bazı işlevlerine dayanmaktadır. Trombositler hasara uğrayan damar yüzeyine, özellikle damar yüzeyindeki kollajen liflerine temas ettikleri zaman hızla özelliklerini değiştirirler, şişmeye başlarlar ve düzensiz bir şekil alarak yüzeylerinden sayısız yalancı ayaklar uzatırlar. Kasılabilir proteinler güçlü bir şekilde kasılarak çok sayıda aktif faktör içeren granüllerin serbestlenmesini sağlar. Trombositler yapışkan hale gelirler ve dokulardaki kollajene ve plazmadan hasarlı doku içine sızan von Willebrand faktörü adı verilen bir proteine tutunurlar; çok miktarda ADP salgırlar, tromboksan A₂'yi oluştururlar. ADP ve tromboksan A₂ daha sonra çevredeki trombositlere etki ile onları da aktifleştirir ve bu yeni aktiflenmiş ilave trombositler de yapışkanlıkları sayesinde başlangıçta aktiflenmiş trombositlere yapışır(3).

Böylece, damarın yırtılan herhangi bir noktasında, hasara uğrayan damar duvarı, gittikçe artan sayıda trombositin aktifleşmesini ve bu aktiflenen trombositlerin de yeni trombositleri aktifleştirmesiyle gelişen bir kısır döngüyü başlatarak trombosit tıkaçının oluşumunu sağlar. Başlangıçta zayıf olan bu tıkaç, damar yırtığı küçükse kan kaybını önlemede başarılıdır. Pıhtılaşma sürecinin sonraki basamaklarında, fibrin iplikleri oluşarak trombositlere bağlanır ve böylece sıkı ve dayanıklı bir tıkaç oluşur.

Trombosit tıkaç mekanizması, gün içinde binlercesi görülen çok küçük damarlardaki ve endotel hücrelerindeki yırtıkların kapatılması için son derece önemlidir. Gerçekten de endotel hücrelerindeki çok sayıda küçük delik genellikle trombositler tarafından kapatılır; trombositler endotel hücreleriyle kaynaşarak bir endotel hücre zarının oluşmasını sağlar. Trombosit sayısı çok az olan bir kişide, deri altı ve tüm vücut içi dokularda normal kişilerde izlenmeyen, binlerce küçük kanama alanları gelişir.

2.2.1.c. Yırtılan damarda kan pıhtılaşması:

Hemostazın üçüncü mekanizması kan pıhtısı oluşumudur. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar; hasarlanma hafifse pıhtılaşma 1-2 dakika içinde ortaya çıkar. Hasarlanan damar duvarı ve trombositlerden kaynaklanan aktifleştirici maddeler ve hasarlanan damar duvarına yapışan kan proteinleri pıhtılaşma sürecini başlatır. Damarın yırtılmasından 3-6 dakika sonra, eğer damardaki delik çok geniş değilse açıklığın tümü ya da damarın yırtılan ucu pıhtı ile dolar. Yirmi dakika ya da 1 saat sonra pıhtı büzüşür ve damarı daha da fazla kapatır. Trombositler pıhtının büzüşmesinde de önemli rol oynar.

2.2.1.d. Fibröz organizasyon veya pıhtının eritilmesi:

Pıhtı bir kez oluştuğundan sonra iki ayrı yönde gelişme gösterebilir: Fibroblastlar tarafından istila edildikten sonra tüm pıhtı bağ dokusuna dönüşür veya pıhtı eriyebilir. Damar duvarındaki küçük bir delikte oluşan pıhtı genellikle birkaç saat içinde fibroblastlar tarafından istilaya uğrar (bu olay trombositlerden salgılanan büyüme faktörü ile kısmen hızlandırılır). Bu işlem, pıhtının tümüyle fibröz dokuya dönüşmesi için yaklaşık 1-2 hafta kadar daha sürer. Diğer yandan, fazladan kan dokulara sızdığında ve ihtiyaç olmayan yerlerde doku pıhtıları oluştuğunda, genellikle pıhtının kendi içindeki özel maddeler aktif hale geçer. Bu maddeler enzim gibi işlev görerek pıhtıyı eritir.

2.2.2. Kanın Pıhtılaşma Mekanizması

Kanda ve dokularda kanın pıhtılaşmasını etkileyen 50'den fazla önemli madde bulunmuştur (Tablo 2.3). Bunların bazıları pıhtılaşmayı sağlar, bunlara prokoagülan denir; diğerleri pıhtılaşmayı inhibe ederler, bunlara ise antikoagülan denir. Kanın pıhtılaşp pıhtılaşmaması, bu iki grup madde arasındaki dengeye bağlıdır. Normalde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz ama bir damar zedelendiğinde hasarlanan alandaki prokoagülanlar aktifleştirilerek antikoagülanlara baskın hale gelir ve pıhtı oluşur.

Pıhtılaşma üç temel basamaktan oluşur (Resim 2.3):

- a) Damarın yırtılması ile ya da kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda bir düzineden fazla pıhtılaşma faktörünün rol oynadığı bir dizi kimyasal reaksiyon kompleksi meydana gelir. Net sonuç, aktifleştirilen tüm maddelerin protrombin aktivatörü denilen bir kompleks oluşturmalarıdır.
- b) Protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü katalizler.
- c) Trombin bir enzim görevi yaparak fibrinojeni fibrin iplikçiklerine çevirir, daha sonra fibrin iplikçikleri trombositler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur.

2.2.2.a. Protrombinin trombine dönüşümü:

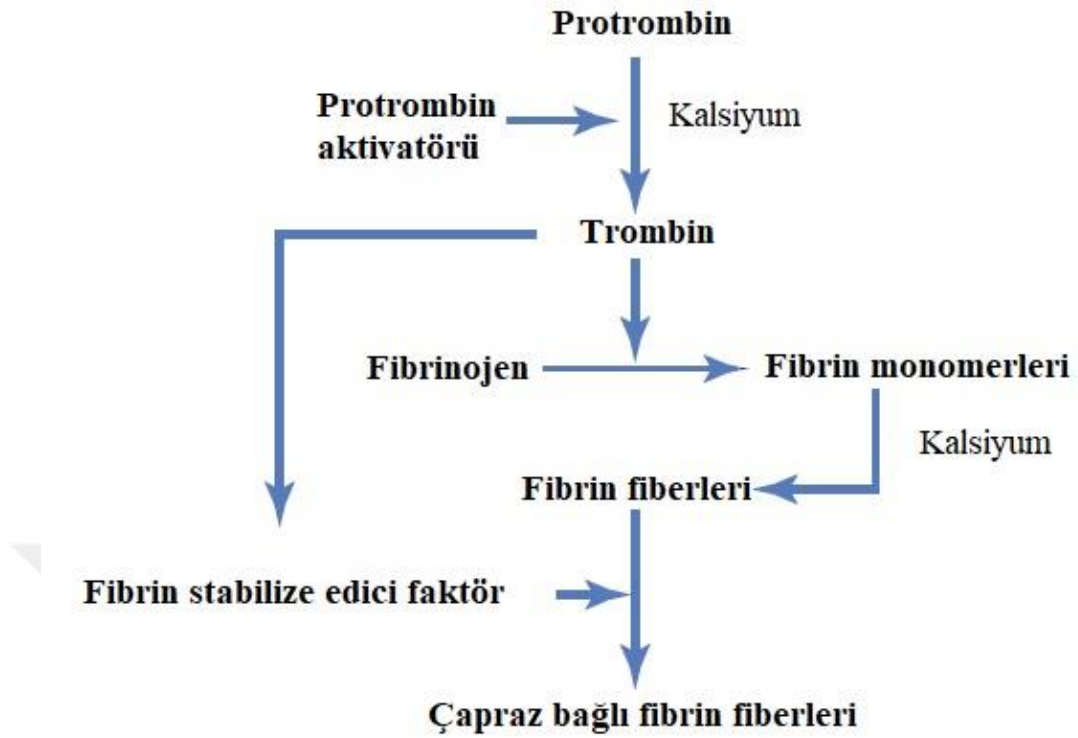
İlk işlem protrombin aktivatörü oluşur. İkinci olarak, ortamda yeterli Ca^{+2} varlığında, protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşmesini sağlar. Üçüncü olarak, trombin 10-15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Dolayısıyla, kanın pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur çünkü bu noktadan sonraki basamaklar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir. Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynar. Çünkü protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositlerin üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir.

Protrombin, 68700 molekül ağırlığında alfa2-globulin olan bir plazma proteindir. Normal olarak plazmada konsantrasyonu yaklaşık 15 mg/dl'dir. Kararlı olmayan bir proteindir ve kolayca daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33700 molekül ağırlığı ile protrombinin hemen hemen yarısı kadar olan trombindir. Protrombin sürekli olarak karaciğerde sentezlenir ve pıhtılaşma için sürekli olarak vücudun tüm bölgelerinde kullanılır. Eğer karaciğerde protrombin üretimi azalırse plazmadaki konsantrasyonu bir ya da birkaç gün içinde normal pıhtılaşmayı sağlayacak miktarın çok altına düşer. Diğer birkaç pıhtılaşma faktörüne benzer şekilde, protrombinin normal oluşumu için de karaciğerin K vitaminine gereksinimi vardır. Bu nedenle, K vitamini eksikliği veya normal protrombin oluşumunu önleyen bir karaciğer hastalığının varlığı protrombin düzeyini, kanama eğilimine neden olacak kadar düşürebilir.

Tablo 2.3. Kandaki pıhtılaşma faktörleri ve eş anlamlıları

Pıhtılaşma faktörleri	Eş anlamlıları
Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku faktörü Doku tromboplastini
Faktör IV	Kalsiyum Ca^{+2}
Faktör V	Preakselerin, Labil faktör Ac-globulin (Ac-G)
Faktör VII	Serum protrombin konversiyon akseleratörü (SPCA) Stabil faktör Prokonvertin
Faktör VIII	Antihemofilik faktör (AHF) Antihemofilik globülin (AHG) Antihemofilik faktör A
Faktör IX	Plazma tromboplastin komponenti (PTC) Christmas faktörü Antihemofilik faktör B
Faktör X	Stuart faktörü Stuart-Power faktörü
Faktör XI	Plazma tromboplastin antedantı (PTA) Antihemofilik faktör C
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	Fletcher faktörü
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	Fitzgerald faktörü HMWK
Trombositler	

SPCA: serum prothrombin conversion accelerator, **AHF:** antihemophilic factor, **AHG:** antihemophilic globulin, **PTC:** plasma prothromboplastin component, **PTA:** plasma prothromboplastin antecedent, **HMWK:** high molecular weight kininogen



Resim 2.3. Protrombinin trombine dönüşümü ve fibrin fiberlerinin oluşumu, Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji'den(3)

2.2.2.b. Fibrinojenin fibrine dönüşümü:

Fibrinojen plazmada 100-700 mg/dl miktarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı (340000) bir proteindir. Fibrinojen karaciğerde yapılır ve karaciğer hastalıklarında protrombin konsantrasyonu gibi bazen fibrinojenin dolaşımdaki konsantrasyonu da azalır. Büyük molekül yapısı nedeniyle normalde az miktarda fibrinojen hücreler arası sıvılara sızar. Fibrinojen pıhtılaşma işlemindeki esas faktörlerden biri olduğu için de hücreler arası sıvı genellikle çok az pıhtılaşır ya da hiç pıhtılaşmaz. Ancak kapillerlerin geçirgenliği patolojik olarak artarsa fibrinojen pıhtılaşmaya yetecek miktarlarda doku sıvısı içine sızar ve plazma ve tam kanın pıhtılaşmasına benzer şekilde bu sıvılar da pıhtılaşır.

Trombin, zayıf proteolitik etkisi olan, protein yapıda bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etkiyle her bir fibrinojen molekülünden düşük molekül ağırlıklı dört peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan

bir molekül olan fibrin monomerini oluşturur. Böylece, fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde pıhtının retikulumunu oluşturacak olan uzun fibrin iplikçiklerine polimerize olurlar. Polimerizasyonun erken evrelerinde fibrin monomer molekülleri zayıf, kovalent olmayan hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin retikulumunu oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. Fibrin stabilize edici faktör adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden de serbestlenen bir madde ile bu işlem sağlanır. Fibrin stabilize edici faktör, fibrin liflerine etki etmeden önce aktifleştirilmelidir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörü de aktifleştirir. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalent bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısını kuvvetlendirir.

2.2.2.c. Kan pıhtısı:

Pıhtı tüm yönlerde uzanan ve kan hücreleri, trombositler ve plazmayı içinde tutan fibrin yumağından oluşmuştur. Fibrin iplikçikleri kan damarlarının hasarlanan yüzeylerine de yapışır böylece pıhtı herhangi bir damar yırtığını kapatır ve kan kaybını önler.

Pıhtı oluşuktan sonra birkaç dakika içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20-60 dakika içinde pıhtı içindeki sıvının çoğu ayrılır. Bu açığa çıkan sıvıya serum denir çünkü içinden fibrinojen ve diğer birçok pıhtılaşma faktörleri uzaklaştırılmıştır. Bu yönüyle serum, plazmadan farklıdır. Bu faktörlerin yokluğu nedeniyle serum pıhtılaşamaz.

Pıhtının büzüşmesinde trombositler gereklidir. Bu nedenle, pıhtının büzüşmemesi dolaşımdaki trombosit sayısının azaldığının bir göstergesidir. Kan pıhtısı içindeki trombositlerin elektron mikyografileri, trombositlerin farklı iplikçikleri birbirine bağlayacak şekilde fibrin iplikçiklerine bağlandıklarını göstermektedir. Bunun yanı sıra, pıhtının içinde tutulan trombositler fibrin stabilize edici faktör gibi bazı prokoagulan maddeleri serbestlemeye devam ederek komşu fibrin iplikçikleri arasında daha fazla çapraz bağların oluşumunu sağlar. Ayrıca

trombositler, yapılarında bulunan kasılabilir proteinler olan trombostenin, aktin ve miyozin moleküllerini aktifleştirerek fibrine bağlı trombositlerin güçlü şekilde kasılmalarına yol açar ve bu şekilde pıhtı kasılmasına doğrudan katılır. Bu aynı zamanda fibrin ağının küçülmesine yardım eder. Kasılma trombin ve aynı zamanda trombositlerin mitokondri, endoplazmik retikulum, golgi aygıtı gibi organellerindeki kalsiyum depolarından serbestlenen kalsiyum iyonları tarafından aktifleştirilir ve hızlandırılır. Pıhtı büzüştüğünde, yırtılan kan damarlarının uçları birbirlerine doğru çekilir ve böylece olasılıkla hemostazın son aşaması gerçekleşmiş olur.

2.2.2.d. Pıhtı oluşumunda pozitif geri bildirim:

Kan pıhtısı oluşmaya başlar başlamaz dakikalar içinde çevresindeki kana da yayılır. Yani pıhtının kendisi bir pozitif geri bildirim başlatarak daha fazla pıhtılaşmaya neden olur. Pıhtılaşmanın en önemli nedenlerinden biri, trombinin prototeolitik aktivitesinin fibrinojenin yanı sıra diğer birçok pıhtılaşma faktörleri üzerinde etkili olmasıdır. Örneğin, trombin protrombin üzerine doğrudan proteolitik etki göstererek daha fazla trombin oluşmasına yol açar ve bu da protrombin aktivatörü oluşumunda sorumlu pıhtılaşma faktörleri üzerine etkindir. Kritik miktarda trombin oluştuğunda daha fazla kanın pıhtılaşmasına ve daha fazla trombin meydana gelmesine yol açan bir pozitif geri bildirim gelişir, böylece kan pıhtısı kanama durduruluncaya kadar büyümeye devam eder.

2.2.3. Pıhtılaşma, Ekstresek ve İntrensek Yol

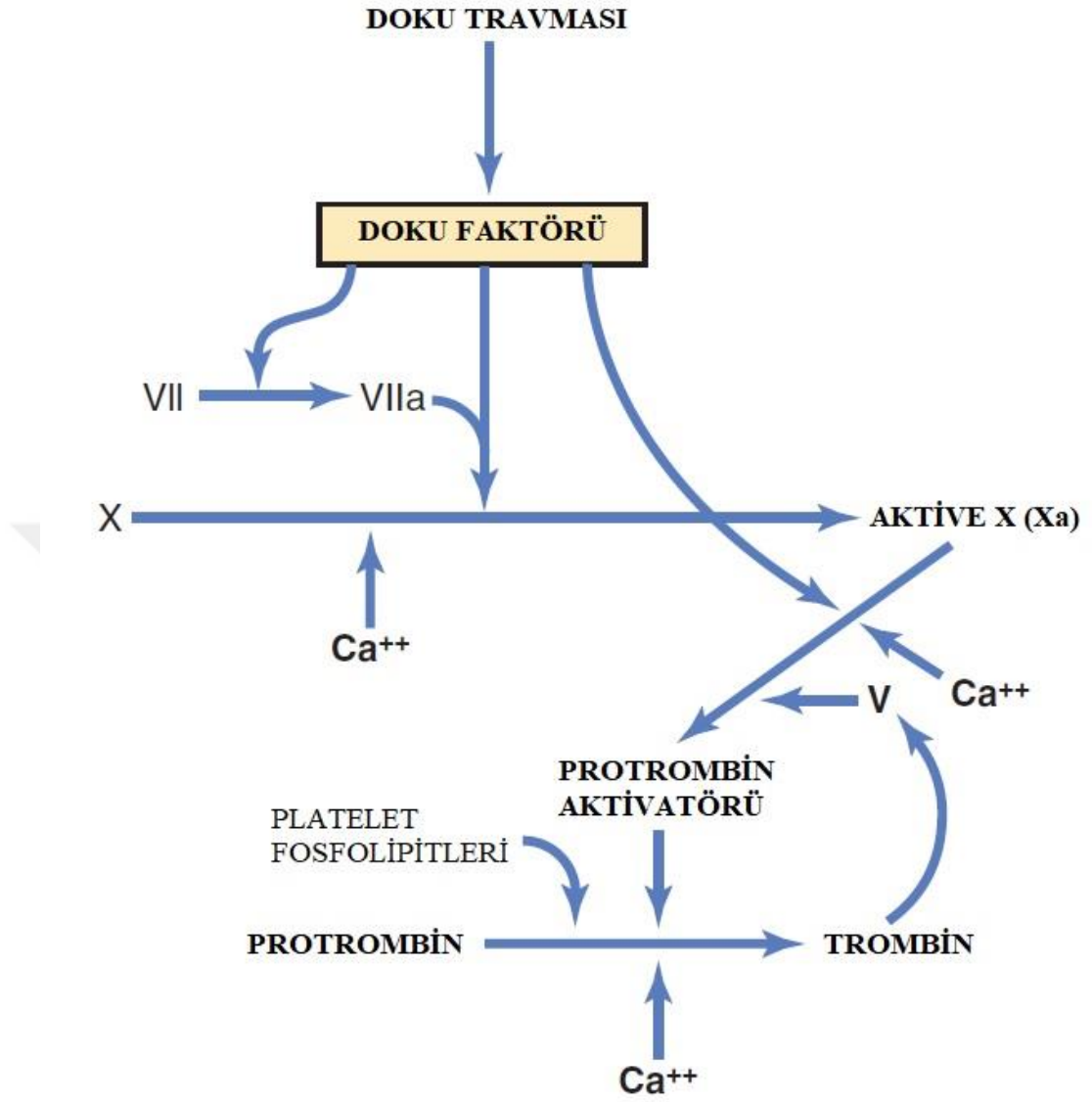
Pıhtılaşma işleminin kendisi tartışıldıktan sonra, en başta pıhtılaşmayı başlatan daha karmaşık mekanizmalara dönmek gerekmektedir. Bu mekanizmalar, damar duvarının ve komşu dokuların travmaya uğraması, kanın travmaya maruz kalması, kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle, kollajenle veya kan damarı dışındaki diğer doku elemanlarıyla teması sonucu harekete geçer. Her durumda, bu olay protrombin aktivatörü oluşumuna yol açar ve bu da protrombinin trombine dönüşümüne ve tüm diğer pıhtılaşma aşamalarının oluşmasına neden olur.

Protrombin aktivatörü gerçekte birbirleriyle sürekli etkileşim halinde olan iki yolla oluşturulur: damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan ekstresek yol (Resim 2.4) ve kanın kendi içinde başlayan intrensek yol

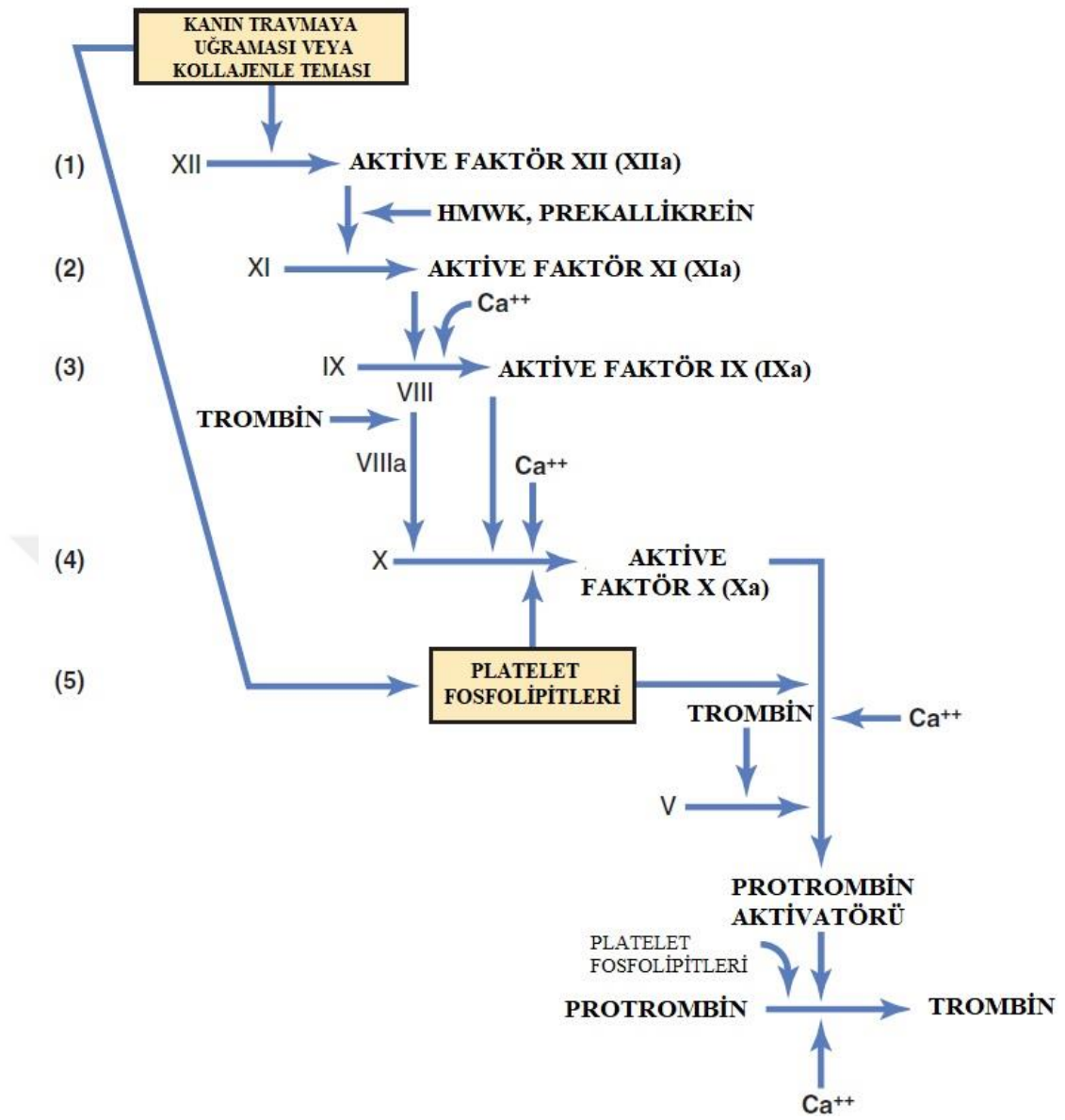
(Resim 2.5). Hem ekstrinsek hem de intrinsek yolda pıhtılaşma faktörleri adı verilen bir seri farklı plazma proteini önemli rol oynar. Bu proteinler çoğunlukla proteolitik enzimlerin aktif olmayan şekilleridir. Aktif şekle dönüştürüldüklerinde enzim etkileriyle pıhtılaşma işleminin seri reaksiyonlarına neden olurlar.

İntrinsek yolun ilk iki basamağı dışında, bütün reaksiyonların başlatılabilmesi veya hızlandırılabilmesi için kalsiyum iyonlarına gereksinim vardır. Bu nedenle, kalsiyum iyonlarının yokluğunda kan pıhtılaşması gerçekleşmez. Canlılarda kalsiyum iyon konsantrasyonu kanın pıhtılaşma kinetiğini etkileyecek düzeylere nadiren düşer. Diğer yandan, bir kişiden kan alındığında kalsiyum iyon konsantrasyonu pıhtılaşma için eşik düzeyin altına düşürülerek kanın pıhtılaşması engellenebilir. Bu amaçla kan sitrat iyonu gibi maddelerle reaksiyona sokularak kalsiyum deiyonize edilir veya oksalat iyonu ile kalsiyumun çökmesi sağlanır.

Kan damarının yırtılmasından sonra pıhtılaşma aynı anda ekstrinsek ve intrinsek sistemler yoluyla gerçekleşir. Doku faktörü ekstrinsek yolu başlatırken, Faktör XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrinsek yolu başlatır. Ekstrinsek ve intrinsek yollar arasındaki en önemli farklardan biri ekstrinsek yolun patlayıcı doğasıdır; bir kez başlatıldıktan sonra gelişme hızı yalnızca travmatize dokulardan serbestlenen doku faktörü (Faktör III) ile kanda bulunan Faktör X, VII ve V miktarları ile sınırlandırılabilir. Ciddi doku travmasında pıhtılaşma 15 saniye gibi kısa bir sürede oluşabilir. İntrinsek yol ise daha yavaş gelişir, pıhtılaşmanın oluşması için genellikle 1-6 dakikaya gereksinim vardır.



Resim 2.4. Ekstresek yol, Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji'den(3)



Resim 2.5. İntrensek yol, Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji'den(3)

2.2.4. Damar İçi Antikoagülanlar

2.2.4.a. Endotel yüzeyi faktörleri:

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktör olasılıkla endotel hücre yüzeyinin düzgünlüğüdür. Bu durum intrinsek pıhtılaşma sisteminin temas yoluyla aktivasyonunu önler; endoteldeki glikokaliks tabakası, pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iterek pıhtılaşmanın aktifleşmesini engeller ve endotel zarına bağlı bir protein olan trombomodulin, trombini bağlar. Trombomodulin ile trombinin bağlanması pıhtılaşmayı yalnızca trombini ortamdaki uzaklaştırmak suretiyle önlemez. Trombomodulin-trombin kompleksi bir plazma proteini olan protein C'yi de aktifleştirir ve protein C, Faktör V ve VIII'i inaktive etmek yoluyla antikoagülan etkinlik gösterir.

Endotel duvarı hasarlandığında hem düzgünlüğünü hem de glikokaliks-trombomodulin tabakasını kaybeder; bu durum Faktör XII'nin ve trombositlerin aktivasyonuna neden olarak pıhtılaşmanın intrinsek yolunu başlatmış olur. Eğer Faktör XII ve trombositler endotel altındaki kollajenle temas ederse, aktifleşme daha da güçlü olur.

2.5.4.b. Fibrinin antitrombin etkinliği ve Antitrombin III:

Kandaki en önemli antikoagülanlar, trombini kandan uzaklaştıranlardır. Bunların arasında en güçlü etkinlik gösterenler: pıhtılaşma işlemi sırasında oluşan fibrin iplikçikleri ve antitrombin III veya antitrombin heparin kofaktörü de denilen bir alfa globülindir.

Pıhtı oluşumu sırasında, protrombinden meydana gelen trombinin yaklaşık %85-90'u oluşan fibrin iplikçiklerine yapışır. Bu olay, trombinin geriye kalan kana yayılmasını önler ve böylece pıhtının geniş alanlara yayılmasını engeller. Fibrin iplikçiklerine yapışmayan trombin ise antitrombin III ile birleşir. Antitrombin III, trombinin fibrinojen üzerine olan etkisini engeller ve sonraki 12-20 dakika içinde de trombinin kendisini inaktive eder.

2.5.4.c. Heparin:

Diğer güçlü bir antikoagülan da heparindir. Normalde kandaki konsantrasyonu düşük olduğundan, yalnızca sınırlı fizyolojik koşulda önemli antikoagülan etkinlik gösterir. Heparin molekülü yüksek negatif yüklü konjuge bir polisakkarittir. Tek başına antikoagülan etkinliği çok az ya da hiç yoktur fakat antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III'ün trombinin uzaklaştırma etkinliğini yüz kattan bin kata kadar artırmak suretiyle antikoagülan etki gösterir. Bu nedenle, ortamda fazla miktarda heparin bulunduğu dolaşımdaki serbest trombinin antitrombin III ile uzaklaştırılması çok hızlı olur.

Heparin-antitrombin III kompleksi trombinin yanı sıra diğer bazı aktif pıhtılaşma faktörlerini de ortamdan uzaklaştırarak antikoagülan aktiviteyi artırır. Bu faktörler aktif XII, XI, X ve IX'dur.

Heparin vücutta birçok farklı hücrelerde üretilir fakat büyük miktarlarda heparin tüm vücutta perikapiller bağ dokusuna yerleşmiş olan bazofilik mast hücreleri tarafından yapılır. Bu hücreler tarafından sürekli olarak salgılanan az miktarda heparin dolaşım sistemine geçer. Ayrıca, işlevsel olarak mast hücrelerine benzer olan kanın bazofil hücreleri de küçük miktarlarda heparini plazmaya serbestlerler. Mast hücreleri, akciğer kapillerlerini çevreleyen dokuda bol miktarda ve daha az olarak da karaciğer kapillerlerinde bulunur. Bu alanlarda neden çok miktarda heparine gereksinim olduğunu anlamak zor değildir, yavaş akan venöz kanda oluşan pek çok embolik pıhtı akciğer ve karaciğer kapillerlerine ulaşır ve buralarda yeterli miktarda heparinin varlığı pıhtıların daha fazla büyümesini önler.

2.5.4.d. Plazmin:

Plazma proteinleri, plazminojen (profibrinolizin) adı verilen bir öglobulin içerirler ve bu protein aktifleştğinde plazmin (fibrinolizin) denilen bir maddeye dönüşür. Plazmin pankreas salgısının en önemli proteolitik enzimi olan tripsine benzer. Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanı sıra çevre kanda bulunan fibrinojen, Faktör V, Faktör VIII, protrombin ve Faktör XII gibi maddeleri de sindirir. Bu nedenle, kan pıhtısı içinde plazmin oluştuğunda, pıhtının erimesine ve pıhtılaşma

faktörlerinin çoğunun bozulmasına neden olur ve hatta bazen kanın hipokoagülabilesine yol açar.

Pıhtı oluştuğunda, çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile pıhtının içinde tutulur fakat aktifleşinceye kadar plazmine dönüşmez ya da pıhtıyı eritmez. Hasarlı dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak t-PA (doku plazminojen aktivatörü) adı verilen güçlü bir aktivatör serbestler ve pıhtı kanamayı durdurduktan birkaç gün sonra bu madde plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır. Gerçekte, kan akımının pıhtılarla engellendiği birçok küçük kan damarları bu mekanizma ile tekrar açılır. Bu nedenle, plazmin sisteminin özellikle önemli bir işlevi, başka türlü temizlenmesi mümkün olmayan ve eninde sonunda milyonlarca küçük perifer damarını tıkayacak olan küçük pıhtıları uzaklaştırmaktır.

2.3. ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR

Antitrombotik ilaçlar, üç temel gruba ayrılır:

- a) Antikoagülan ilaçlar (Tablo 2.4)
- b) Antitrombotik (antiplatelet) ilaçlar (Tablo 2.5)
- c) Fibrinolitik ilaçlar (Tablo 2.6)

2.3.1. Klopidoğrel

Klopidoğrel, P2Y₁₂'yi irreversibl inhibe eden antiplatelet ilaçtır. Daha potent, daha az toksik olması ve trombositopeni etkisinin daha nadir olması sebebiyle büyük ölçüde tiklopidinin yerini almıştır. Lökopeni nadiren görülür.

Klopidoğrel bir ön ilaçtır. Karaciğerde metabolik aktivasyon gerektirir. Bu nedenle, etki başlangıcı yavaştır. İrreversibl inhibitör olması sebebi ile ilaç bırakıldıktan sonra ilacın etkileri yavaş yavaş azalır. Klopidoğrel metabolik aktivasyonu CYP2C19 polimorfizmlerinden etkilenir. Klopidoğrel etkisi yükleme dozundan 2 saat sonra başlar, irreversibl etkiden olayı etkilenen trombositler kalan hayatları boyunca ilaç etkisinde kalır(4, 5).

Klopidoğrel, inme hastalarında aspirinden daha etkilidir. Unstabil anjina hastalarında tekrarlayan iskeminin önlenmesi için, klopidoğrel ve aspirin kombinasyonu tek başına aspirin kullanımından üstündür. Klopidoğrel geçirilmiş

inme ve myokard infarktüsü öyküsü olan hastalarda ölümü azaltır. Periferik arter hastalığında, akut koroner sendromlarda da kullanılmaktadır.

Klopidogrel özellikle aspirinle veya başka bir antikoagülanla kullanıldığı zaman kanama riskini artırır. Trombotik trombositopenik purpura nadirdir. CYP2C19 inhibisyonu yapan proton pompa inhibitörleri ile kullanım sonucunda klopidogrelin etkisi azalır.

2.3.2. Edoksaban

Edoksaban (Lixiana, Daiichi-Sankyo İlaç Ticaret Ltd Şti, tek müstahzardır) Faktör Xa'yı selektif inhibe eden oral antikoagülan ilaçtır. Edoksabanın biyoyararlanımı %62'dir ve en yüksek ilaç konsantrasyonlarına ilaç alındıktan 1-2 saat sonra ulaşılır. Yiyecekler ilacın emilimini etkilemez. Edoksabanın %55'i kanda proteinlere bağlıdır. Emilen edoksabanın yaklaşık %50'si idrarla değişmeden atılır. İlacın minimal hepatik metabolizması vardır, hepatik hastalıklar ilacın metabolizmasını etkilemez. Kandaki ilaç konsantrasyonu, böbrek yetmezliğinde ve düşük vücut kitle indeksi olan hastalarda artar, bu sebeple bu hastalarda ilacın dozu düzenlenmelidir. Edoksaban kreatinini yüksek hastalarda ve şiddetli böbrek yetmezliğinde kontraendikedir(4, 5).

Andeksanet alfa (rekombinan Faktör Xa analogu, faz 3 evresinde) ve ciraparantag (küçük katyonik molekül, edoksabana bağlanır, faz 2 evresinde) edoksaban antidotu olarak kullanabilen ve çalışmaları devam eden ajanlardır(4, 5).

Tablo 2.4. Antikoagülan ilaçlar(4, 5)

İNDİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ			
İlaçlar	Etki Mekanizması	Endikasyon	Kullanım
Heparin	Antitrombin etki mekanizmasını artırır. Faktör Xa inhibisyonu Faktör IIa (trombin) inhibisyonu (Faktör Xa-Faktör IIa inhibisyon oranı 1:1)	DVT, PTE profilaksi ve tedavisi İnme AKS	iv sc
LMWH'ler (düşük molekül ağırlıklı heparinler) Enoksaparin Dalteparin Tinzaparin	Antitrombin konformasyonunu değiştirirler. Antitrombin aktivitesi akselere olur. Faktör Xa inhibisyonu Faktör IIa (trombin) inhibisyonu (Faktör Xa-Faktör IIa inhibisyon oranı 3:1, 2:1 arası değişir)	DVT, PTE profilaksi ve tedavisi	sc
Fondaparinux	Antitrombin konformasyonunu değiştirir. Yalnızca Faktör Xa inhibisyonu	Akut DVT, PTE tedavisi	sc
DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ			
İlaçlar	Etki Mekanizması	Endikasyon	Kullanım
Desirudin Lepirudin	Rekombinan hirudin deriveleri Trombin inhibisyonu	Elektif kalça artroplastisi	sc
Bivalirudin	Sentetik trombin inhibitörü	AKS Koroner anjioplasti	iv
Argatroban	Trombin aktif bölgesinin reversibl inhibisyonu	HIT hastalarında trombozu engellemek amacı ile	iv
Dabigatran	Trombin inhibitörü	Akut DVT AF Kalça, diz artroplastisi	oral
VİTAMİN K ANTAGONİSTLERİ			
İlaçlar	Etki Mekanizması	Endikasyon	Kullanım
Warfarin	K vitamini bağımlı faktörlerin inhibisyonu (Faktör II, Faktör VII, Faktör IX, Faktör X, Protein C, Protein S)	DVT, PTE profilaksisi Sentetik kalp kapağı hastaları AF	oral
DİREKT FAKTÖR Xa İNHİBİTÖRLERİ			
İlaçlar	Etki Mekanizması	Endikasyon	Kullanım
Rivaroksaban	Serbest ve pıhtıyla etkileşmiş Faktör Xa inhibisyonu	Akut VTE tedavisi VTE sekonder tedavisi Kalça, diz artroplastisi Stabil AKS hastalarında rekürren iskemiye engellemek için	oral
Apiksaban		Akut VTE tedavisi VTE sekonder tedavisi AF Kalça, diz artroplastisi	oral
Edoksaban		Akut VTE tedavisi VTE sekonder tedavisi AF	oral

AKS: akut koroner sendrom, **AF:** atriyal fibrilasyon, **DVT:** derin ven trombozu, **HIT:** heparin induced thrombocytopenia, **iv:** intravenöz, **PTE:** pulmoner tromboemboli, **sc:** subkutanöz, **VTE:** venöz tromboemboli

Tablo 2.5. Antitrombotik (antiplatelet) ilaçlar(4, 5)

İlaçlar	Etki Mekanizması	Endikasyon	Kullanım
Aspirin	COX-1 inhibisyonu (COX-2'ye göre 100 kat daha selektif) Antitrombotik etki düşük dozlarla elde edilir.	AKS İnme Periferik arter hastalığı KAH	oral
Dipiridamol	PDE inhibisyonu İntrasellüler cAMP konsantrasyonunu artırır. Adenozin uptake inhibisyonu	İnmede aspirinle kombine kullanılır.	oral
Klopidogrel	İrreversibl P2Y ₁₂ inhibisyonu	AKS İnme Periferik arter hastalığı	oral
Prasugrel	İrreversibl P2Y ₁₂ inhibisyonu	AKS	oral
Ticagrelor	Reversibl P2Y ₁₂ inhibisyonu	AKS	oral
Cangrelor	Reversibl P2Y ₁₂ inhibisyonu	Koroner anjioplasti	iv
Vorapaksar	Trombin reseptör inhibitörü (PAR-1)	Periferik arter hastalığı Mİ geçiren hastalarda sekonder koruma	oral
Absiksimab	Glikoprotein IIb/IIIa inhibisyonu	AKS'de koroner girişim esnasında	iv
Eptifibatid			iv
Tirofiban			iv

AKS: akut koroner sendrom, **iv:** intravenöz **KAH:** koroner arter hastalığı, **Mİ:** myokard infarktüsü, **PAR-1:** protease activated receptor 1

Tablo 2.6. Fibrinolitik ilaçlar(4, 5)

İlaçlar	Etki Mekanizması	Endikasyon	Kullanım
Alteplaz (rekombinan t-PA)	Plazminojenin plazmine dönüşmesinin aktivasyonu	İnme Mİ PTE	iv
Retepaz (rekombinan t-PA)		Mİ	iv
Tenekteplaz (rekombinan t-PA)		PTE, Mİ	iv
Streptokinaz			iv
Ürokinaz			iv

iv: intravenöz, **Mİ:** myokard infarktüsü, **t-PA:** tissue plasminogen activator, **PTE:** pulmoner tromboemboli

2.4. FLEP CERRAHİSİNİN TEMELLERİ

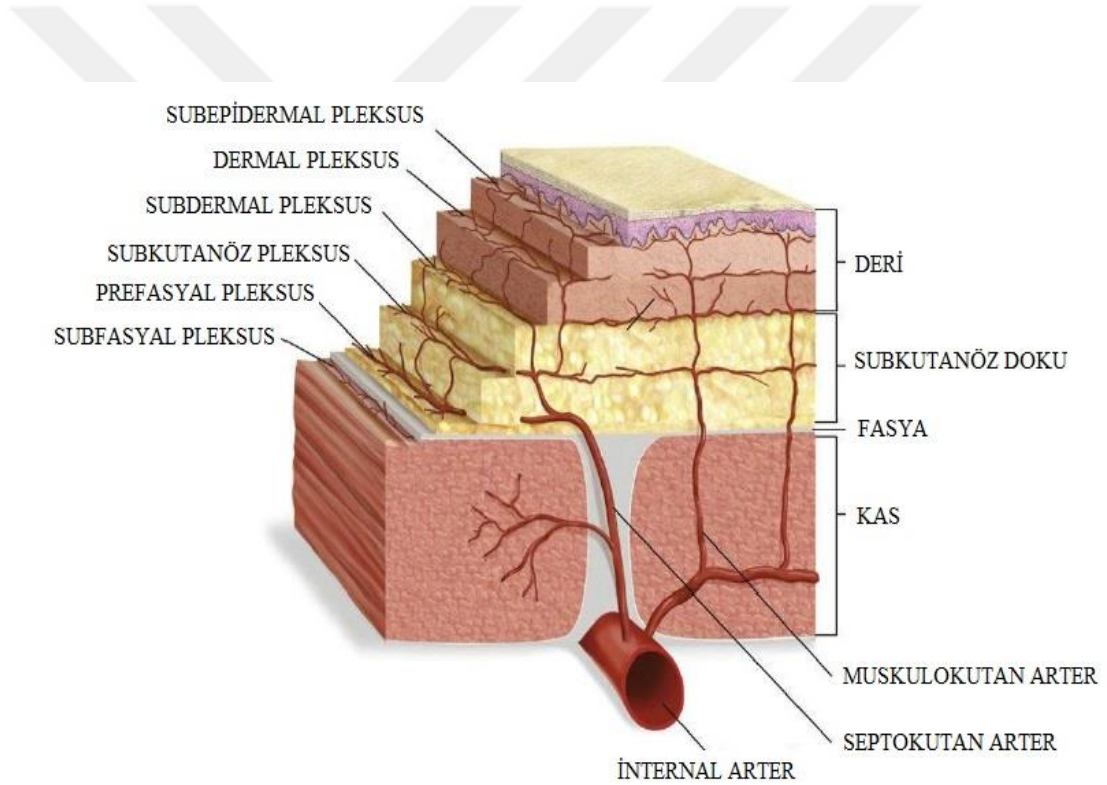
Flep basit olarak, defektleri onarmak veya rekonstrükte etmek için kullanılan, kendine ait kanlanması olan doku veya dokular bütünü olarak tanımlanabilir. Flepler rekonstrüktif cerrahinin temelini oluşturur. Flep kanlanmasının bilinmesi ve anlaşılır olması, dolaşımı güvenilir bir flep tasarımı için kritiktir. Flep cerrahisindeki primer hedef, güvenli bir flep vaskülaritesi elde etmektir. Kontürlerin düzeltilmesi ve görünümün optimize edilmesi sekonder hedefler arasında yer alır(2).

2.4.1. Flep Kanlanması ve Fizyolojisi

Deri, termoregülasyon mekanizması ile homeostazı sağlaması ve bir bariyer olarak immünolojik görevlerinin olması sebebi ile, kendi bazal metabolizmasının ihtiyacından çok daha fazla kan akımına sahiptir. Bu durum, kutanöz fleplerin hayatta kalabilmesinin en büyük temellerinden birini oluşturur. Deri, daha derinde bulunan adlandırılmış damarlardan kaynaklanan birden fazla perforan arter ve bunlara eşlik eden venler aracılığı ile beslenir. Perforan damarlar, daha yüzeyelde bulunan zengin vasküler pleksusları (Resim 2.6) kanlandırmak amacı ile, altlarında bulunan kaslardan, septalardan veya fasyalardan geçerken, tüm katmanları besleyebilen üç boyutlu vasküler bir sistem oluşturur. Deri için bu zengin pleksuslar suprafasyal ve subdermal seviyelerde yoğunlaşmıştır.

1987'de Taylor ve Palmer, Manchot ve Salmon'un önceki çalışmalarını da değerlendirerek, derinin ve alttaki dokuların kanlanmasını ortaya koyan anjiozom konseptini gündeme getirdiler(6). Anjiozom, deri ve alttaki kemik doku arasında yer alan, kaynak bir arter (segmental veya dağıtıcı bir arter olabilir) ve ona eşlik eden konkomitan ven veya venler tarafından beslenen üç boyutlu doku bütünü olarak tanımlanabilir. Anjiozomlar, arteriozom (arteriyel saha) ve venozom (venöz saha) olarak subgruplara bölünebilir. Anjiozomların boyutları çeşitli bölgelere göre birbirinden farklı olabilir. Komşu anjiozomlar arasında, iki yönlü çalışabilen, sabit arter ve ven yapıları ile, kalibresi oldukça düşük olan ancak çeşitli durumlarda kalibrelerini büyütüp aktifleşebilen choke arter ve ven yapıları bulunmaktadır.

Saint-Cyr ve arkadaşları ise, anjiozom konseptini bir adım daha öteye taşıyarak, perforazom konseptini ortaya koymuşlardır(7). Bu konsept, pratikte çok daha etkin olarak kullanılmakta ve günümüzde rekonstrüktif cerrahinin popüler flelerinin temelini oluşturmaktadır. Saint-Cyr ve arkadaşları, perforatörlerin üç boyutlu (statik) ve dört boyutlu (dinamik) kan akımlarını haritalandırarak her perforatörün beslediği ve besleyebileceği alanları ortaya koymuşlardır. Bu alanlara perforazom adı verilir. Bu konsept, derinin beslenmesindeki kompleksiteyi ortaya koyarak perfarozomların oldukça değişken olabileceğini de göstermiştir. Her bir perforazom, komşu perforazomlarla direkt (fasyal) veya indirekt (subdermal) bağlayıcı damarlar aracılığı ile bağlantılıdır.



Resim 2.6. Derinin ve subkutanöz dokunun pleksusları, Grabb & Smith Plastik Cerrahi'den(2)

2.4.2. Nomenklatür ve Sınıflandırma

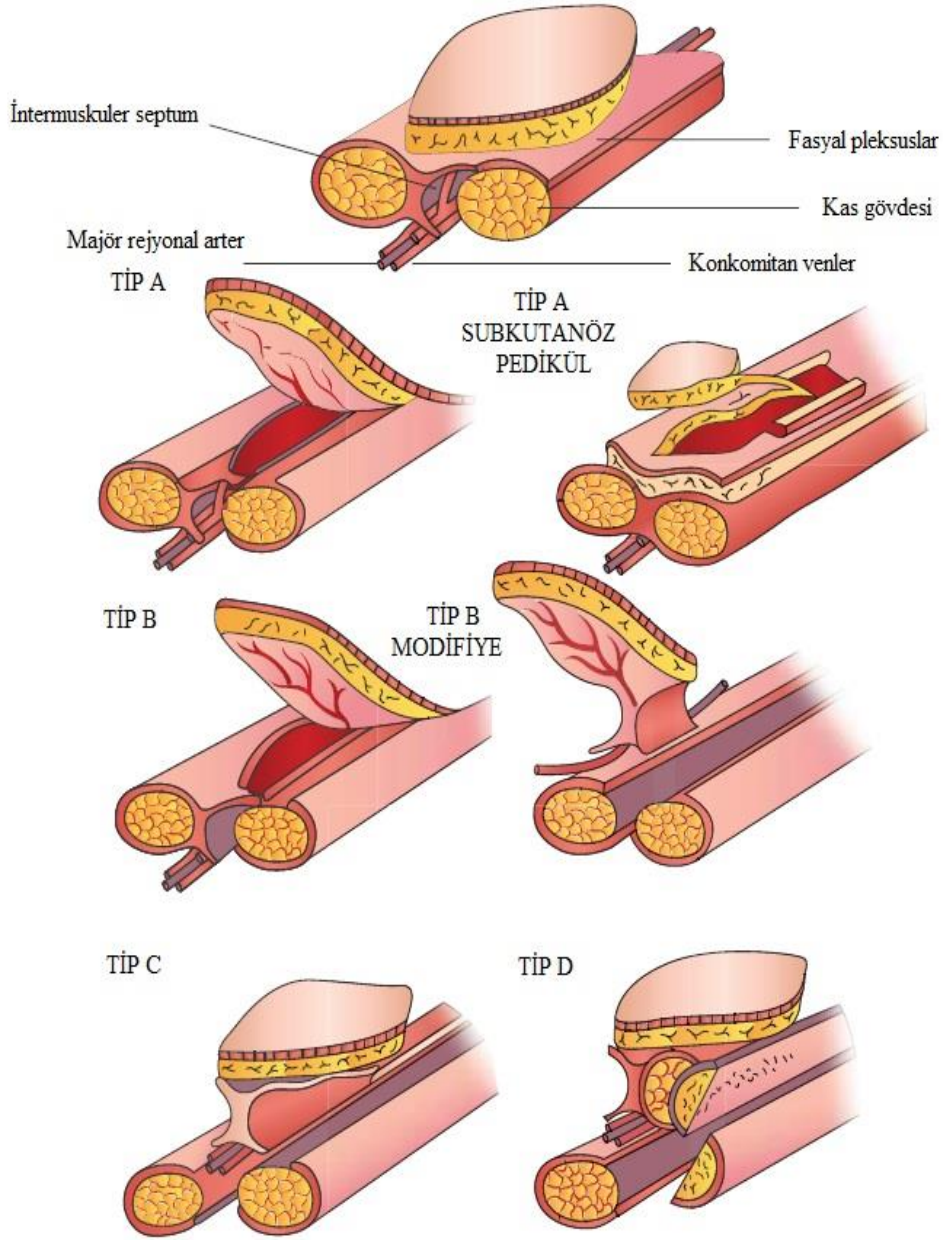
Flep sınıflandırmaları, genellikle yetersiz ve oldukça tartışmalı olarak değerlendirilmektedir ve bu sınıflamalar çok sık değişme eğilimindedir(2). Converse'in dediği gibi, deri flepleri için basit ve her şeyi kapsayan bir sınıflandırma ne yazık ki mevcut değildir. Aslında bu durum sadece deri flepleri için değil tüm flepler için geçerlidir. Sınıflandırma, rekonstrüktif cerrahi pratiğinde daha çok bahsi geçen flepleri doğru şekilde tanımlayabilmek ve meslektaşlarla aynı dili konuşabilmek amacı ile kullanılmaktadır. Flepler birçok şekilde sınıflandırılabilir:

2.4.2.a. Flep içeriğine göre sınıflama:

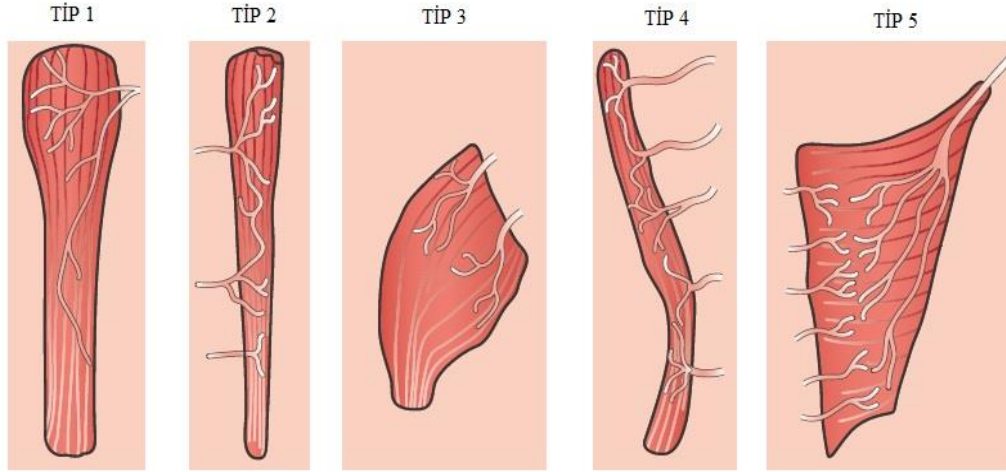
En basit flep deri ve subkutanöz doku içerir, bu fleplere kutanöz flepler denmektedir. Genel olarak kutanöz fleplerin kanlanması random paterndedir ve bu flepler subdermal pleksustan beslenir.

Eğer eleve edilen flepler; deri, subkutanöz doku ve fasya içerirlerse bu fleplere fasyokutanöz flepler denmektedir. Fasyokutanöz flepler, kutanöz komponentleri flepten çıkarılarak fasyal veya adipofasyal flepler olarak da planlanabilir, bu durum özellikle ince kontür istenilen durumlarda oldukça avantajlıdır. Fasyokutanöz flepler, kanlanma paternlerine göre 1984 yılında Cormack ve Lamberty tarafından (Resim 2.7) sınıflandırılmıştır(8).

Kas flepleri, rekonstrüktif cerrahinin temelidir. Kas flepleri, tek başlarına muskuler flep olarak, deri grefti ile veya kas üzerinde bulunan yumuşak dokular ile myokutanöz flep olarak planlanabilir. Muskuler flepler ve myokutanöz flepler 1981 yılında Mathes ve Nahai tarafından (Resim 2.8) kanlanma paternlerine göre sınıflandırılmışlardır(9). Kas flepleri daha çok alt ekstremité defektlerinde ölü boşlukları doldurmak ve iyi kanlanmaları sebebi ile enfekte zemini olan bölgelerde enfeksiyonla savaşmak için kullanılmaktadır. Yapılan son çalışmalar, fasyokutanöz fleplerin, kas flepleri ile ekstremité kurtarma ve fonksiyonel kazanım açısından benzer sonuçları olduğunu belirtmektedir(2).



Resim 2.7. Cormack ve Lamberty'nin fasyokutanöz flep sınıflaması(8, 10) **Tip A**, flep multipl fasyokutanöz perforatör tarafından beslenir, perforatörler flep bazında bulunurlar ve flep uzun aksı boyunca ilerlerler. **Tip B**, flep lokasyonu belli olan tek bir perforatör tarafından beslenir. **Tip C**, flep septum boyunca birçok küçük perforatör tarafından beslenir. **Tip D**, osteomyofasyokutanöz flep, kemik ve kas içerir, Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery'den(10)



Resim 2.8. Mathes ve Nahai muskulokutan flep sınıflaması (9, 10) **Tip 1**, tek vasküler pedikül. **Tip 2**, dominant ve minör pediküller (flepl minör pediküllerle beslenemez) **Tip 3**, iki dominant pedikül. **Tip 4**, segmental vasküler pediküller. **Tip 5**, tek dominant pedikül ve sekonder segmental pediküller, *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*'den(10)

Defekte bağlı olarak, eleve edilen flepler kemik dokusu da içerebilir. Vaskülerize kemik flepleri veya osseöz flepler, çevrelerindeki dokulardan bağımsız olarak planlanabilir. Kemik fleplerine çevredeki kas ve deri de eklenebilir, bu durumda bu flepler osteomyokutanöz veya osteokutanöz flepler olarak isimlendirilir. Yine eleve edilen fleplere, flebin çeşidine göre kartilaj, tendon, mukoza da dahil edilebilir.

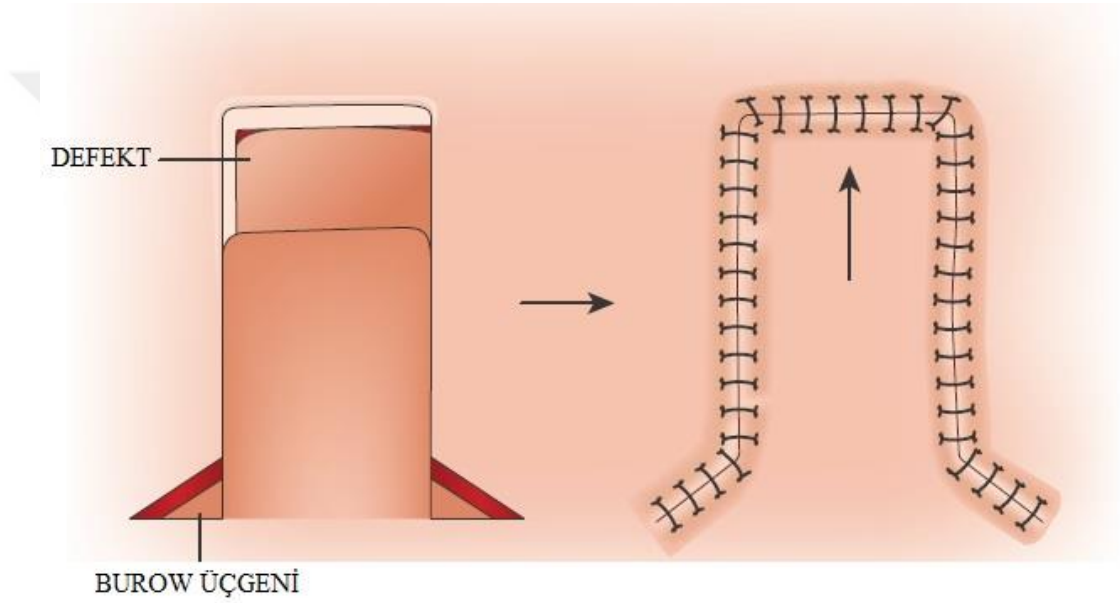
Ayrı bir kategori olarak da omental ve intestinal flepleri değerlendirmek gerekir, omental flep gastroepiploik damarlar üzerinden pediküllü olarak veya serbest flep olarak kaldırılabilir. İntestinal flepler ise laringofarengeal ve özefagial defektleri rekonstrükte etmek amacı ile kullanılmaktadır.

2.4.2.b. Flebin defekte uzaklığına göre ve flep hareket aksına göre sınıflama:

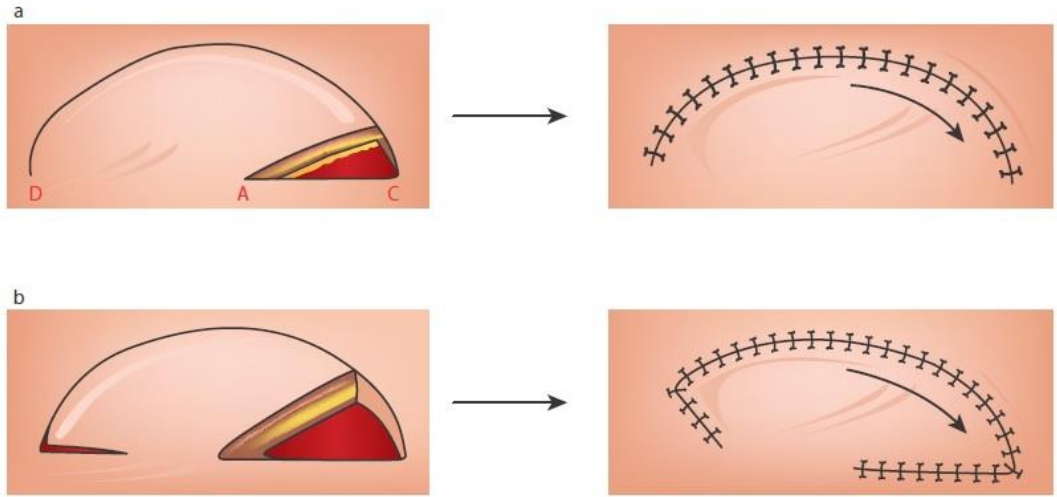
Flepler defektlere olan uzaklıklarına bağlı olarak, lokal, bölgesel ve uzak flepler olarak sınıflandırılabilir. Lokal flepler, defektlere; ilerletme (Resim 2.9), rotasyon (Resim 2.10), transpozisyon (Resim 2.11), interpolasyon veya bu metodların kombinasyonları kullanılarak adapte edilir.

İlerletme hareketinin subtipleri; v-y ilerletme flepleri, bipediküllü flepler ve keystone fleplerdir. Transpozisyon hareketinin subtiplerine z-plasti (Resim 2.12), romboïd flep (Limberg flep) (Resim 2.13) ve bilobe flepler örnek olarak verilebilir.

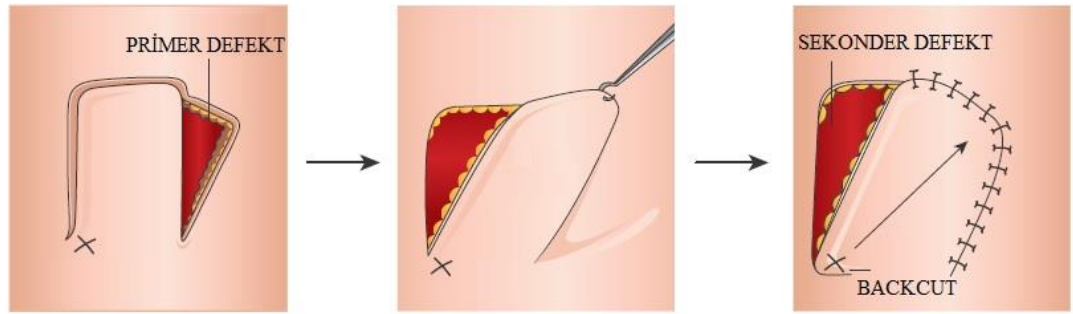
Bölgesel flepler (örneğin pediküllü kas flepleri) lokal fleplere göre daha geniş hareket aksı gerektirir. Bu fleplerde de yine ilerletme, transpozisyon ve rotasyon hareketleri kullanılır. Ada haline getirilen bölgesel fleplerin subtiplerine ise pediküllü flepler ve propellar flepler örnek olarak verilebilir.



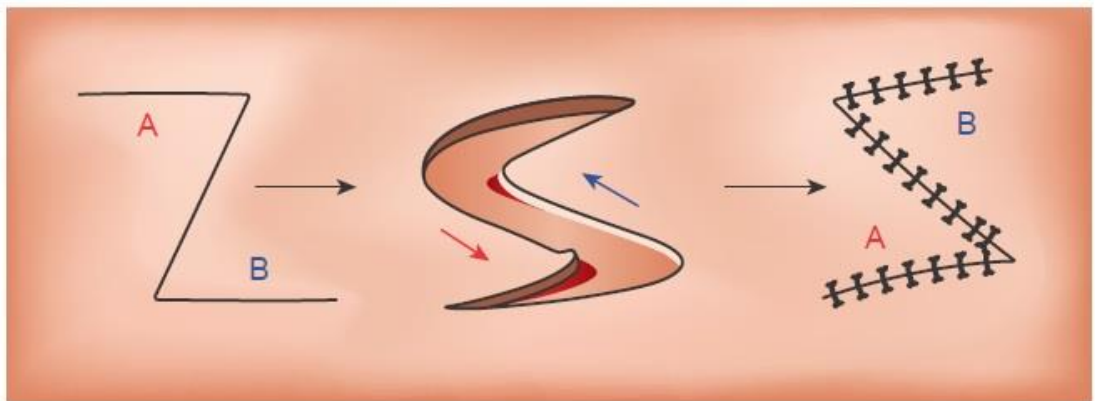
Resim 2.9. İlerletme flebi, *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*'den(10)



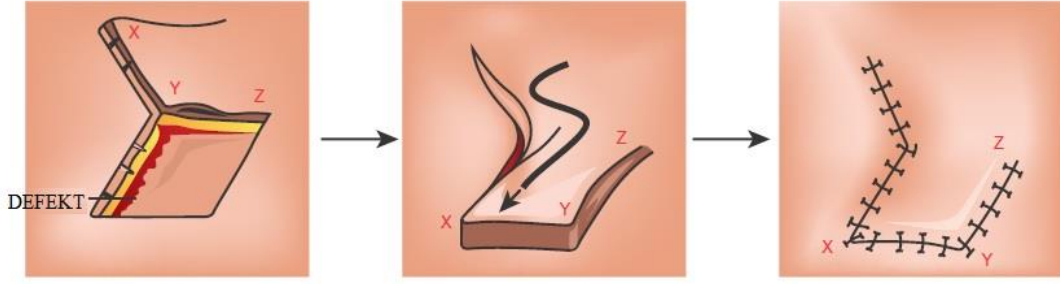
Resim 2.10. Rotasyon flebi **A**, backcut yapılmadan **B**, backcut yapılarak, *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*'den(10)



Resim 2.11. Transpozisyon flebi, *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*'den(10).



Resim 2.12. Z-plasti, *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*'den(10).



Resim 2.13. Limberg flebi, *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*'den (10).

Uzak flepler, tüp flepler ve serbest fleplerdir. Tüp flepler tanımlanan en eski fleplerden biridir ve 1917 yılında Filatov tarafından tanımlanmıştır. Bu fleplerin seri hareketlerinden yola çıkılarak bu fleplere yürüyen flep (walking flap) adı da verilmektedir, serbest fleplerin yaygın kullanılması ile bu fleplerin kullanımı azalmıştır. Ancak yine de serbest flep cerrahisini tolere edemeyecek hasta grubunda bu flepler kullanılabilir.

2.4.2.c. Flebin kanlanmasına göre sınıflama:

Kutanöz flepler, kanlanma paternlerine göre aksiyel veya random paternli olarak sınıflandırılabilir. Aksiyel bir flep, flebin uzun aksı boyunca seyreden bilinen bir arter içerir. Random paternli fleplerde ise kanlanmanın bilinen bir kaynağı yoktur, flebin random olarak subdermal pleksustan perfüze olması beklenir. Random paternli bir flebin uzunluk genişlik oranının 3'e 1 olacak şekilde sınırlandırılması gerekmektedir. Fasyokutanöz flepler ve kas flepleri de kanlanma paternlerine göre sınıflandırılabilir.

Flepler kanlanma paternlerine göre pediküllü ve serbest flepler olarak da sınıflandırılabilir. Perforatör flepler ise bilinen bir arterin perforatörü veya perforatörleri tarafından beslenen fleplerdir ve bu flepler günümüzde rekonstrüktif cerrahinin en popüler flepleri arasında yerini almıştır. Genellikle zorlu bir perforatör diseksiyonu ve pedikül uzunluğunu artırmak amacı ile proksimal kaynak arter diseksiyonu gerektirdiğinden, bu flepler teknik açıdan daha zorlayıcıdır. Ancak düşük donör saha morbiditeleri ve majör arter sakrifikasyonunu engellemeleri sebebi ile perforatör flepler gittikçe konvansiyonel fleplerin yerlerini almaktadır.

Fleplerin kan akımının yönü ve cinsine göre de sınıflandırılmaları mümkündür. Ters akımlı flepler bu sınıflandırmaya güzel bir örnektir, radial ön kol flebi ters akımlı olarak planlanabilir. Ters akımlı flepler, normal kan akımının gerçekleştiği yönün tersi olan akıma dayanarak beslenir, pediküllü radial ön kol flebinde, akım radial arterin palmar ark bağlantısı ile gerçekleşir. Venöz flepler ise, deri, subkutanöz doku ve ven plexusu içerirler. Bu fleplerde longitudinal aksta seyreden venin bir ucu bir artere, diğer ucu ise herhangi bir vene anastomoz edilir. Bu flepler genelde küçük olarak tasarlanır ve venöz konjesyona ve parsiyel nekroza oldukça yatkındır. Süperşarj fleplerde ise, akım arteriyel veya venöz olarak mikrocerrahi teknikler kullanılarak başka arter veya ven aracılığı ile desteklenir.

2.4.2.d. Fleplerin manipülasyonlarına göre sınıflama:

Flep planlanan cerrahi saha, cerrahi öncesinde uygulanan doku genişleticiler ile genişletilebilir. Ekspande bir flep, daha geniş bir alanı rekonstrükte edebileceği ve ekstra olarak incelme de sağlayabileceği için bazı durumlarda oldukça kullanışlı olmaktadır. Bu fleplerde doku ekspansiyonunun neovaskülarizasyonu artırdığı görülmüştür.

Fleplerin perfüzyonu konusunda endişe duyulduğu durumlarda ise, flepler birincil cerrahi ile delayed flep (geciktirilmiş flep) haline getirilebilir. Delayed flepler iskemiye daha toleranslıdır ve düşük oksijen kapasitesi, dolaşım fizyolojisi kısmında da bahsedildiği gibi bu fleplerde neovaskülarizasyonu artırır.

Flep prefabrikasyonunda, flep kaldırılması planlanan verici sahaya, bilinen bir vasküler pedikül transpoze edilir. 8 hafta sonrasında, spontan neovaskülarizasyonun gelişmiş olduğu kabul edilir ve flep transpoze edilen kaynak arter üzerinden eleve edilir.

Flep prelamantasyonunda ise kartilaj, kemik veya herhangi bir alloplastik materyal flep planlanan bölgeye transfer edilir, bu transfer sonrasında ikincil bir cerrahi ile prelamine edilmiş flep eleve edilir.

2.4.3. Flep Pedikülünde Tromboz ve İskemiye Karşı Doku Yanıtı

2.4.3.a. Damar yaralanması ve tromboz:

Mikrovasküler anastomozlar, damar duvarının üç katmanını da içerir. Subendotelyal kollajenin kan akımı ile teması, trombosit agregasyonu ve trombotik tıkaçların oluşumu ile sonuçlanır. Damar duvarının tüm katlarını geçen dikişler anastomoz bölgesinde intimal devamlılık sağlar ve bu dikişler en yüksek oranda akım devamlılığına sahiptir. Anastomozdan hemen sonra, dikiş hattında soyulmuş olan endotele bir trombosit tabakası yapışır. Yüksek miktarda ekspozite subendotelyal içerik olmaması veya aşırı damar hasarı olmaması koşuluyla, bu süreç sonunda fibrin birikimi ve tromboz gerçekleşmez. Yapışan trombositler sonraki 24 ila 72 saat içinde kademeli olarak dağılır. Damar duvarı iyileşirken, psödointima tabakası oluşur. Trombositlerin damar lümeninde dağılması ve psödointima oluşumu ilk 3 ila 5 gün içindeki kritik trombüs oluşumu periyodu ile klinik olarak ilişkilidir(2).

2.4.3.b. Tromboz patofizyolojisi:

Trombosit adezyon ve agregasyonu, trombüs oluşumunun ilk adımıdır. Trombositler hasarsız endotele yapışmaz, bununla birlikte, subendotelyal kollajen de oldukça trombojeniktir. Eğer intima hasar görürse, ortaya çıkan kollajen, damar duvarına trombositlerin yapışmasını tetikler. Trombositler, von Willebrand faktörü, fibrinojen, ADP, kalsiyum ve serotonin içeren yoğun granüller içerirler. Bu maddeler birlikte, adezyon ve agregasyon süreçlerini teşvik eder ve oluşmuş olan protein köprülere, trombositler yapışmaya devam eder. Aktif trombositler büyüyen pıhtıyı güçlendirmek için fibrinojenin fibrine dönüşümünü uyarır. Sonunda kritik bir seviyeye ulaşıldığında damar lümeni tamamen trombüsle tıkanır ve koagülasyonun ekstrinsik yolu da aktive edilir.

Rutin olarak antitrombotik ilaçların postoperatif dönemde kullanılması hala tartışmalıdır. Postoperatif dönemde bu ilaçlardan herhangi birinin kullanımının mikrovasküler tromboz açısından herhangi bir etkisinin olmadığı gibi, bu ajanların artmış komplikasyonlara sebep olabileceği de belirtilmektedir. Ancak yapılan bir çalışma, pratikte cerrahların %84'ünün bu ajanları rutin olarak kullandığını belirtmektedir(2). En çok kullanılan ajanlar aspirin ve heparindir.

2.4.3.c. İskemiye karşı doku yanıtı:

Serbest flep cerrahisinde, serbest flep, vasküler anastomoz yapılana kadar geçici bir süre iskekiye maruz kalır. İskemik hasarın ana mekanizması, anaerobik glikolize yol açan hipoksidir. Kan akımının mevcut olmaması sebebi ile, metabolik yan ürünler (laktik asit) artarak birikir ve asidoz gittikçe derinleşir. Dokular, bileşimlerine ve metabolik özelliklerine bağlı olarak iskekiye karşı değişen seviyelerde toleransa sahiptir. Deri ve subkutan doku yaklaşık 24 saat canlı kalır. Kasta geri dönüşsüz hasar, yaklaşık 6 saat sonunda meydana gelir. Bağ dokusunun metabolik gereksinimleri çok düşüktür ve bağ dokusu uzun süre iskekiye dayanabilir. Soğutma, tüm doku türleri için iskekiye toleransı uzatır.

İskemik kalan dokularda kan akımının tekrar sağlanması, serbest radikaller ve reaktif oksijen moleküllerinin oluşması ile dokulara ek hasarlar verebilir. Oluşan inflamatuvar süreç, interstisyel alanda sıvı birikmesine ve hücre ödemine neden olur. Mükemmel anastomoz yapılmasına rağmen, teknik olarak, uzun süreli iskekiye maruz kalan fleplerde, kan akımını sağlamak zor veya imkansız olabilir. İskekiye uzun süre maruz kalan dokularda, anastomozdan hemen sonra, akım hızla artar ve kısa bir süre sonra akımda keskin bir düşüş izlenir. Düşük akım da intravasküler trombozu ve iskekiye tetikler. Bu süreç no-reflow fenomeni olarak adlandırılır(11).

2.5. RAT FLEP MODELLERİ

Flep cerrahisi son yıllarda oldukça ilerlemiş olmasına rağmen, temel flep fizyolojisi ile ilgili hala çok sayıda cevaplanamamış soru bulunmaktadır. Bu nedenle, flep fizyolojisindeki araştırmalar, aktif kalmaya devam etmektedir.

Deneyisel bir modelin seçimi, herhangi bir araştırma projesinde kritik bir adımdır. Bu kararı verecek olan araştırmacıya getirilen birçok kısıtlama ve yükümlülük vardır. Bunlardan en önemlisi, deneyisel modelin, klinik uygulamalar için uygun veriler sağlayıp sağlayamayacağı veya daha fazla deneyimin gerektendirilmesine izin verip veremeyeceğidir (belki de daha yüksek evrimsel bir modelde). Araştırmacı, daha önceden kullanılan deneyisel modeller hakkında bilgi sahibi olmalı ve kullanmayı planladığı deneyisel modelin, hipotezindeki sorularına ne derecede cevap verebileceği konusunu dikkatlice araştırmalıdır.

Laboratuvar ratları, flep araştırmalarında uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. Ratların maliyeti dūřuktur, bakımı kolaydır, ratlar oldukça çok sayıda temin edilebilir ve hastalığa dirençlidir. Deney tasarımında esnekliğe izin veren genetik özelliklere sahip farklı suşlar da mevcuttur.

Deneyssel bir flep modeli olarak rat fleplerinin kullanımının uzun bir geçmişi olmasına rağmen, rat ve insan arasındaki iyi bilinen büyük anatomik farklılıklar nedeniyle rat flep çalışmalardan elde edilen sonuçların yorumlanmasına ilişkin soru ve eleştiriler güncelliklerini korumaktadır. Flep modelleriyle ilgili sorular esasen derinin kanlanması ile ilgilidir. Gevşek derili ve sabit derili hayvanların kutanöz kanlanmasının önemli ölçüde farklı olduğu bilinmektedir. Genel olarak kabul edilen bu farklılıklara rağmen hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan son çalışmalar, kutanöz vaskleritede daha önce varsayılandan daha fazla anatomik benzerlik olduğunu ortaya koymuştur. Taylor'un anjiozom konseptinde olduğu gibi, delay prosedürü sonrası genişleyerek kanlanmayı destekleyebilen choke damarların analogları ratlarda da tanımlanmıştır. Bu nedenle büyük anatomik ve fonksiyonel fizyolojik vasküler bölgeler, büyük ölçüde örtüşebilir. Ratlarla insanların doku ve organların dolaşım sistemleri neredeyse aynıdır. Farklılıklar genellikle belirli bir damarın tamamen yokluğundan daha çok, boyut ve beslenen alan farklılıklarıdır(12-14).

2.5.1. Dorsal Cilt Flepleri

Laboratuvar ratlarında özellikli bir flep modelini ele alan ilk çalışma, 1965 yılında McFarlane ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır(12). Bu çalışmada bahsedilen flep, pannikulus karnosus da dahil olmak üzere derin kas fasyası seviyesinde yükselen sefalik tabanlı bir dorsal deri flebiydi. Flebin boyutları 10x4 cm olarak belirtilmişti. Çalışmadaki araştırmacılar, her flepte aynı damarları flebe dahil edebilmek için fleplerin kemik landmarkların gözetilerek kaldırılması gerekliliğinden bahsetmekteydi. Gerçekten de farklı hayvanlarda benzer damarları içeren bir flep tasarımı, her deney hayvanının görece olarak boyut farklılıklarının olması nedeniyle, eksternal anatomiye göre yapılmalıdır.

Bu çalışmada, random paternli dorsal flep modelinin amacı, delay fenomenini incelemek için öngörülebilir nekrozlu bir flep oluştırmaktır. Çalışma delay

uygulanmadan kaldırılan 35 flebin yüzde 94'ünde değişen miktarlarda nekroz (flep uzunluğunun yüzde 25 ila 50'si) izlendiğini belirtmekteydi(12). Bu çalışmada, nekroz miktarlarının istatistiksel olarak analiz edilmediği görülmektedir. Ayrıca bu çalışmada, flep nekroz kapsamı, karşılaştırmalı terapötik girişimlerin değerlendirilmesini zorlaştıracak kadar değişkendir.

McFarlane'nin orijinal çalışmasından bu yana deneysel rat dorsal deri flepleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmaların birçoğu fleplerini McFarlane flepleri veya modifiye McFarlane flepleri olarak tanımlamıştır. Flepler 2x7 cm ile 5x10 cm arasında değişen boyutlarda sefalik veya kaudal bazlı olarak kaldırılmıştır.

Rat dorsal deri fleplerinde öngörülemeyen deri flebi nekrozu problemi, flep nekrozu miktarını sıçanın büyüklüğü ile ilişkilendirmeye çalışan Conoyer ve Toomey tarafından ele alınmıştır(15). Bununla birlikte bu araştırma, ratın boyutunun flep nekrozunun boyutu ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Rat boyutu aynı zamanda hayvanın yaşıyla da ilgilidir. Bu değişkenin deneysel sonuçlar üzerindeki etkisi ele alınmamıştır.

Genel olarak, rat dorsal flebi, flep sağkalımını etkileyen değişkenler çok dikkatli bir şekilde değerlendirilirse deri flebi tasarımı için yararlı bir modeldir. Bu değişkenlerden en önemlisi, flebin altta yatan anatomi ile ilişkisi ve flebe dahil edilen perforatörlerdir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onayı alınmasının ardından, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı (bkz. Ek 1) alınarak (06/02/2019 tarihli, 2019-4 toplantı numaralı, 2019-6 dosya numaralı, 2019-4-22 karar numaralı etik kurul kararı), Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında, 2020 yılı şubat ayında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Avrupa Konseyinin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, ETS 123) uyulmuştur.

3.1. GRUPLAR VE İLAÇLARIN UYGULANMASI

Çalışmada 30 adet 200-300 gram ağırlığında Wistar-Albino cinsi erkek rat kullanılmıştır. Ratların her birine 12 saatlik gece ve gündüz periyotlarında (07.00 ışıkların açılması, 19.00 ışıkların kapatılması), 23°C±1°C oda sıcaklığında, %30 bağıl nem oranında, su ve mamaya sınırsız erişimde ad libitum bakılmıştır. 30 adet rat her grupta 10'ar rat olacak şekilde randomize olarak 3 gruba bölünmüştür.

3.1.1. Grup 1-Kontrol Grubu:

Randomize seçilmiş 10 adet rat içeren, dorsal randomize sefalik bazlı 3x9 cm'lik McFarlane flebi uygulanan ve herhangi bir medikal tedavi almayan grup.

3.1.2. Grup 2-Edoksaban Deney Grubu:

Randomize seçilmiş 10 adet rat içeren, dorsal randomize sefalik bazlı 3x9 cm'lik McFarlane flebi uygulanan ve sadece postoperatif edoksaban tedavisi alan grup.

3.1.3. Grup 3-Edoksaban ve Klopidoğrel Deney Grubu:

Randomize seçilmiş 10 adet rat içeren, dorsal randomize sefalik bazlı 3x9 cm'lik McFarlane flebi uygulanan ve preoperatif ve postoperatif klopidoğrel tedavisi ile postoperatif edoksaban tedavisi alan grup.

Cerrahi işlemden 2 gün önce, kontrol grubuna ve edoksaban deney grubuna oral lavaj yoluyla serum fizyolojik, edoksaban ve klopidoğrel deney grubuna ise klopidoğrel 50mg/kg, günde tek doz olacak şekilde başlanmıştır. 2. günün sonunda ise cerrahi işlem uygulanmıştır. Cerrahi işlemden 30 dk önce edoksaban ve klopidoğrel deney grubuna klopidoğrel dozu verilmiştir. Cerrahi işlemden 1 saat sonrasında deney gruplarına edoksaban 3mg/kg, günde tek doz olarak oral lavaj yoluyla serum fizyolojik içerisinde başlanmıştır. Sonuç olarak, edoksaban intraoperatif ve postoperatif 7 gün boyunca (toplamda 8 gün) belirtilen dozda (3 mg/kg) günde tek sefer, klopidoğrel ise preroperatif 2 gün, intraoperatif (0. gün) ve postoperatif 7 gün boyunca olmak üzere belirtilen dozda (50 mg/kg) günde tek sefer, toplamda 10 gün olacak şekilde uygulanmıştır.

3.2. ANESTEZİ VE CERRAHİ YÖNTEM

Tüm ratlara intramusküler 50 mg/kg ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin HCl (Rompun 23,32 mg/ml, Bayer Korea) enjeksiyonu ile genel anestezi uygulandı. Genel anestezi sonrasında tüm ratların sırtları uygun biçimde tıraşlandı. Ratların ısı kaybını engellemek amacıyla ratlar ısıtıcı masa üzerinde uygun pozisyona alınıp, ratların ekstremiteleri sabitlendi. Povidon iodin ile antisepsi sağlandı ve rat dorsumunda flebin planlanacağı alan için işaret noktaları olan her iki skapula ve posterior iliak çıkıntılar işaretlendi. Önceden hazırlanmış kalıplar yardımı ile, 3x9 cm'lik sefalik bazlı dorsal McFarlane flepleri planlandı (Resim 3.1). Flep distalinden ve her iki lateral kenarından yapılan insizyonlar ile cilt ve pannikulus karnosus tabakası geçilerek flebin üzerinden kaldırılacağı seviye olan derin kas fasyasına ulaşıldı. Pannikulus karnosus tabakası da flebe dahil edildi (Resim 3.2 ve Resim 3.3). Sefalik bazı dışında diğer kenarlarından ve tabandan tümüyle kaldırılmış olan flepler, hemostazı takiben aynı şekilde donör sahaya iade edilerek 4/0 keskin sütürler ile yerlerine adapte edildi (Resim 3.4).



Resim 3.1. McFarlane flebinin tasarımı, hazırlanan 3x9 cm'lik kalıp



Resim 3.2. Uygun plandan eleve edilen McFarlane flep



Resim 3.3. McFarlane flep



Resim 3.4. Yerine adapte edilen McFarlane flep

3.3. POSTOPERATİF BAKIM VE TAKİP

İşlemin tamamlanmasını takiben povidon iodin ile yara yeri pansumanı yapılan ratlar kafeslerine alındı. Yedinci güne kadar ratlar, cerrahi alanda enfeksiyon, seroma, hematoma varlığı, sütur hatlarında açılma, flep dolaşımı açısından değerlendirildi ve ratların povidon iodin ile yara yeri bakımları günlük olarak yapıldı.

3.4. DEĞERLENDİRME

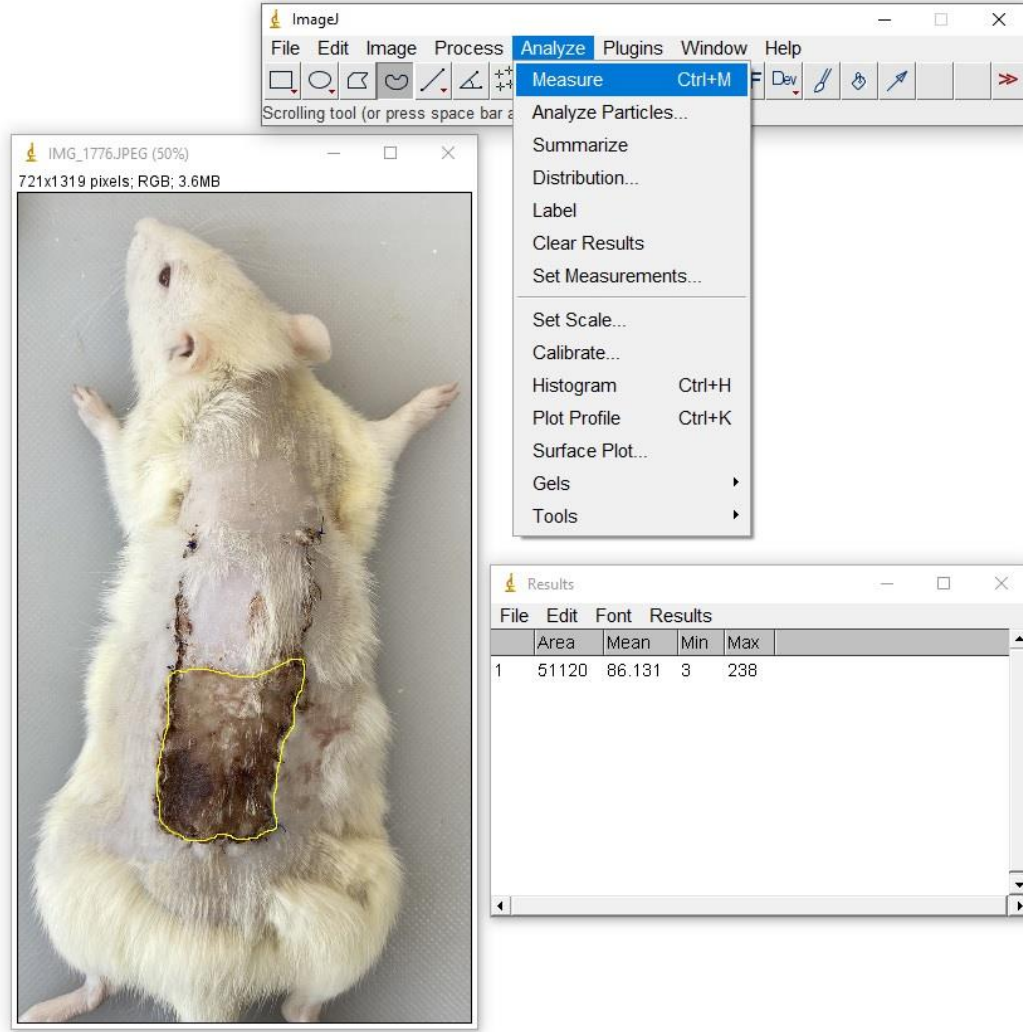
3.4.1. Klinik Değerlendirme

Ratlara uygulanmış olan flepler, günlük olarak değerlendirildi ve flepler 7. günde fotoğraflandı. Fotoğraflanan flepler Image J programı ile (National Institutes of Health, Bethesda, MD) değerlendirildi (Resim 3.5) ve flep nekroz alanları ile yüzdeleri hesaplandı. Tüm ratların flepleri patolojik örneklemeye gönderilmeden şeffaf milimetrik asetat kağıdı üzerine geçirildi ve milimetrik asetat kağıdı üzerinde fleplerin nekroze giden kısımları işaretlendi.

3.4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmada, 3 ayrı grup ratlardan alınan flep biyopsi örnekleri 48 saat %10'luk tamponlu formaldehitte tespit edildi. Sonrasında suture edilen yara iyileşme bölgesinden 0,5 cm kalınlığında trimlenen dokular, bir gece süreyle akan çeşme suyu altında yıkandıktan sonra sırasıyla %50, 70, 80, 96 ve absolu alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi ve 3 seri ksilen ile inkübe edildikten sonra, ksilen-parafin ve parafin serilerinde embedding işleminden sonra yine parafin içinde bloklandı. Parafin dokulardan, rotary mikrotomla 4-5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler H&E (hematoksin-eozin) boyama yöntemiyle boyanıp CX31 Olympus trinoküler mikroskopla histopatolojik yönden incelendi ve Olympus DP70 kamera yardımıyla mikrofotografılar çekildi.

Histopatolojik bulgular her rat için ayrı ayrı olmak üzere inflamatuvar hücre infiltrasyonu, epitelizasyon, fibrozis, neovaskülarizasyon ve kanama bulguları gibi yara iyileşmesi ve inflamasyon kriterleri yönünden değerlendirilip skorlandı. Skorum; (0) yok, (1) hafif, (2) orta, (3) şiddetli ve (4) çok şiddetli olmak üzere semikantitatif olacak şekilde derecelendirildi.



Resim 3.5. 7. günde flebin nekroze alanının ImageJ programı ile değerlendirilmesi (National Institutes of Health, Bethesda, MD)

3.4.3. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmada gerçekleştirilen immunoperoksidaz testler, indirekt ABC (avidin-biotin peroksidaz kompleks) tekniği kullanılarak ve ticari immunoperoksidaz kit (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA) kullanım kılavuzu uyarınca gerçekleştirildi. İmmun reaksiyonların görünür hale getirilmesi için AEC (aminoetil karbazol) kromojen ve karşıt boyama için de Mayer's hematoksilen kullanıldı. İzotip serum kontrol amacıyla her bir testte benzer prosedürler uygulandı, negatif kontrol olarak tutulan kesitlere primer antikor yerine normal rat serumu damlatıldı. Kesitler üç ayrı ksilol serisinde 5 dakika parafinden arındırıldı ve mutlak alkol, %96, %80 ve %70'lik alkol ve distile suda 5 dakika tutularak rehidrasyon gerçekleştirildi. Antijen

retrieval için; sodyum sitrat solüsyonda (pH 6.0) 25 dakika kaynatılan dokular, %1'lik hidrojen peroksit içerisinde 15 dakika muamele edilerek dokularda endojen peroksidaz aktivitesi ortadan kaldırıldı. Sonrasında kesitler, 7 dakika protein bloke edici serumla (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA) inkübe edildi ve 1 saat oda ısısında VEGF primer antikoru ile (rat anti-VEGF monoclonal ab), 30'ar dakika da sekonder biotinle işaretli antikor ve streptavidin-peroksidaz enzimi işaretli reagent ile inkübe edildi. Fosfat buffer (PBS) ile yıkanan kesitler, AEC kromojen ve Mayer's hemotoksilenle boyanarak, su bazlı yapıştırıcı ile kapatıldı. İmmunoperoksidaz teknik ile boyanan kesitler trinoküler Olympus CX31 (Japonya) mikroskop ve DP70 kamera ile incelendikten sonra boyanmalar değerlendirildi, mikrofotograflar çekildi.

3.4.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri verildi. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 verilerinin arasındaki farklılığın karşılaştırılmasında "Kruskal Wallis Varyans Analizi" kullanıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı "Kruskal Wallis Varyans Analizi Çoklu Karşılaştırma Testi" ile incelendi. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. KLİNİK BULGULAR

Ratların 7 gün takip sürecinde, Grup 1'deki 10 numaralı rat 5. günde, Grup 3'teki 6 numaralı rat ise 2. günde eks olmuştur. Kontrol grubunda kaybedilen ratın ölüm sebebi otokanibalizasyon olarak tanımlanmıştır. Grup 3'teki rat ise kanama sebebi ile kaybedilmiştir. 7 gün takip sonunda sağ kalan 28 ratın (Grup 1'de 9 rat, Grup 2'de 10 rat, Grup 3'te 9 rat) McFarlane flepleri klinik olarak değerlendirilmiştir. Fleplerin totaldeki nekroz yüzdesi ve nekroze giden flep alanları hesaplanmıştır (Tablo 4.1). Yaşayan 28 ratta, klinik olarak anlamlı seroma, hematoma, yara dehissansı, masif hematoma bulgularına rastlanmamıştır.

4.2. HİSTOPATOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

4.2.1. Grup 1-Kontrol Grubu Bulguları

Bu grupta incelenen örneklerde, epiderminin tam olarak iyileşme alanını kapatamadığı ve epiderminin oldukça kalın, canlı olmayan bir materyal ile kaplı olduğu gözlemlendi (Resim 4.1). Özellikle dermal inflamasyonun şiddetli olduğu örneklerde, deri üzerini örten ölü-nekrotik dokunun, yeni şekillenen genç epitelyal dokuyu da olumsuz yönde etkilediği izlendi ve bu örneklerde kesintili-tam olmayan epidermis rejenerasyonu tespit edildi (Resim 4.2). Kıl folikülleri ve deri eklenti bezleri atrofik olup çoğunun yüzeye kadar ulaşamayan folikül köklerinden ibaret olduğu izlendi. Bununla birlikte, bu grupta 3 olguda çok şiddetli ve 2 olguda şiddetli düzeyde inflamasyon (Resim 4.3, Resim 4.4) şekillenirken; subkutan doku, yağ doku ve kas dokuyu içerisine alan, yaygın nötrofil ve makrofaj infiltrasyonları izlendi (Resim 4.5). Bu olgularda kas doku arasına yayılan eksüdatif flegmonöz yapı nedeniyle, subkutanöz katmandaki kas fibrillerinde Zenker dejenerasyonu ve nekrozları dikkati çekti. Üç olguda, iyileşme faaliyetleri olarak değerlendirilen genç bağ doku ve genç kapiller oluşumları, bakteriyel kontaminasyon ve inflamasyonun devam etmesi nedeniyle piyogranülom görünümündeydi.

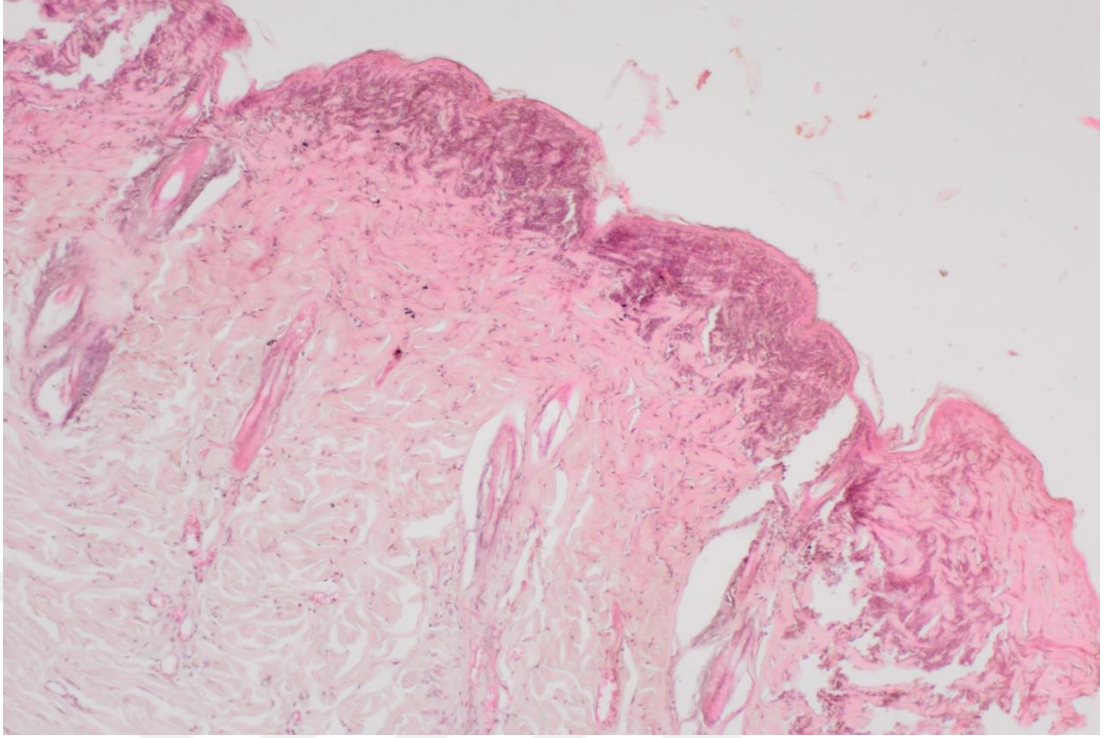
Tablo 4.1. Gruplardaki ratların flep nekroz yüzdeleri ve nekroze flep alanlarının belirtilmesi

Deney Grubu – Rat Numarası	Flep Nekroz Yüzdesi (%)	Flep Nekroz Alanları (cm ²)
Grup 1-1	65,87	17,78
Grup 1-2	50,22	13,5
Grup 1-3	71,82	19,39
Grup 1-4	34,91	9,4
Grup 1-5	63,17	17,05
Grup 1-6	39,37	10,62
Grup 1-7	46,69	12,6
Grup 1-8	59,7	16,11
Grup 1-9	78,47	21,18
Grup 1-10	X	X
Grup 2-1	58,34	15,75
Grup 2-2	19,82	5,35
Grup 2-3	61,6	16,63
Grup 2-4	68,21	18,41
Grup 2-5	31,49	8,5
Grup 2-6	51,07	13,78
Grup 2-7	45,48	12,27
Grup 2-8	47,13	12,72
Grup 2-9	59,93	16,18
Grup 2-10	59,38	16,03
Grup 3-1	54,71	14,77
Grup 3-2	49,65	13,4
Grup 3-3	58,28	15,73
Grup 3-4	79,81	21,54
Grup 3-5	58,22	15,71
Grup 3-6	X	X
Grup 3-7	50,46	13,62
Grup 3-8	60,65	16,37
Grup 3-9	37,81	10,2
Grup 3-10	28,82	7,78

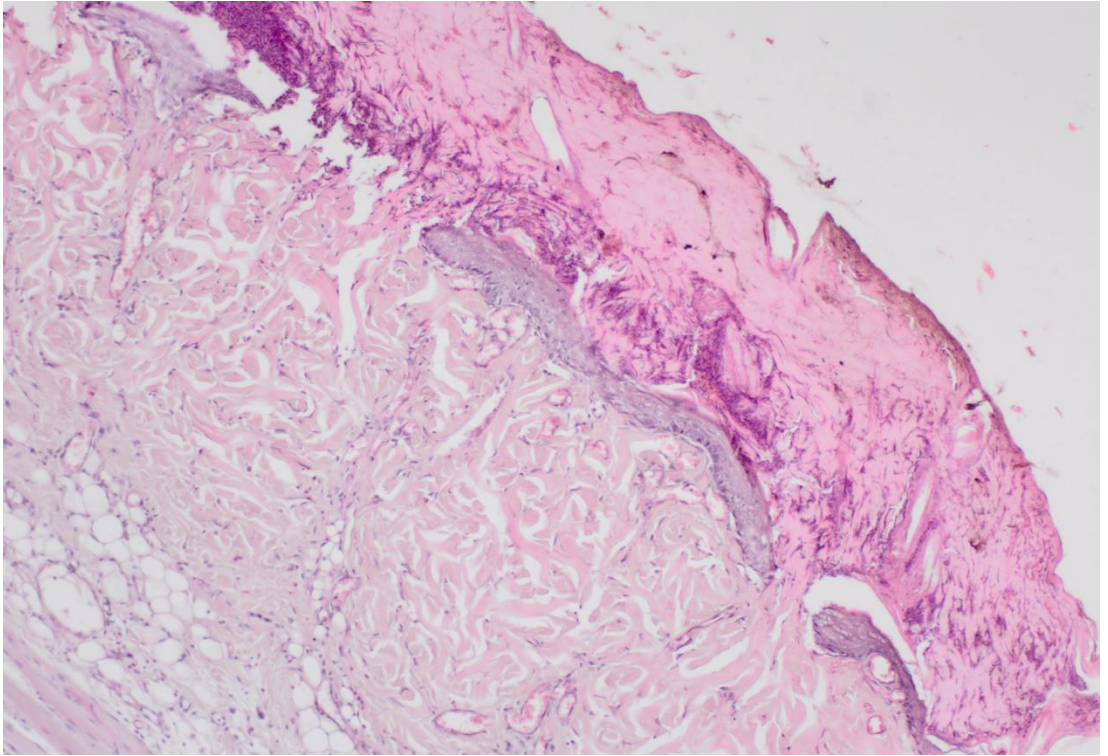
Grup 1, neovaskülarizasyon ve kan damarları yönünden değerlendirildiğinde, bazı örneklerde belirgin şekilde venöz ve kapiller hipereminin ön planda olduğu, bazı venüllerin oldukça dilate ve içlerinin tamamen eritrositlerle dolu olduğu gözlemlendi. Damarların iyileşme alanında yer yer hiperemik kuşak tarzında kordonlar oluşturduğu ve damar yakınlarında tek tük damar dışı serbest eritrositlerin bulunduğu gözlemlendi. Yeni şekillenen kapillerler, bazı alanlarda geniş ve içleri eritrositlerle dolu olan kavernöz yapılar, bazı alanlarda ise daha çok endotel katından ibaret lümenleri boş yarıklar şeklindeydi.

VEGF immunopozitif reaksiyonlar, inflamasyonun yoğun olduğu bölgelerde homojen kırmızı renkte ve yaygınken, genç ve yeni şekillenen kapiller duvarlarında, endotel hücre sitoplazmalarıyla sınırlı reaksiyonlar şeklindeydi. Bu reaksiyonlar, fibrozisin daha belirgin olduğu iyileşme alanlarında, kapiller sınırlarını çizgisel olarak sınırlandırmaktaydı (Resim 4.6, Resim 4.7, Resim 4.8).

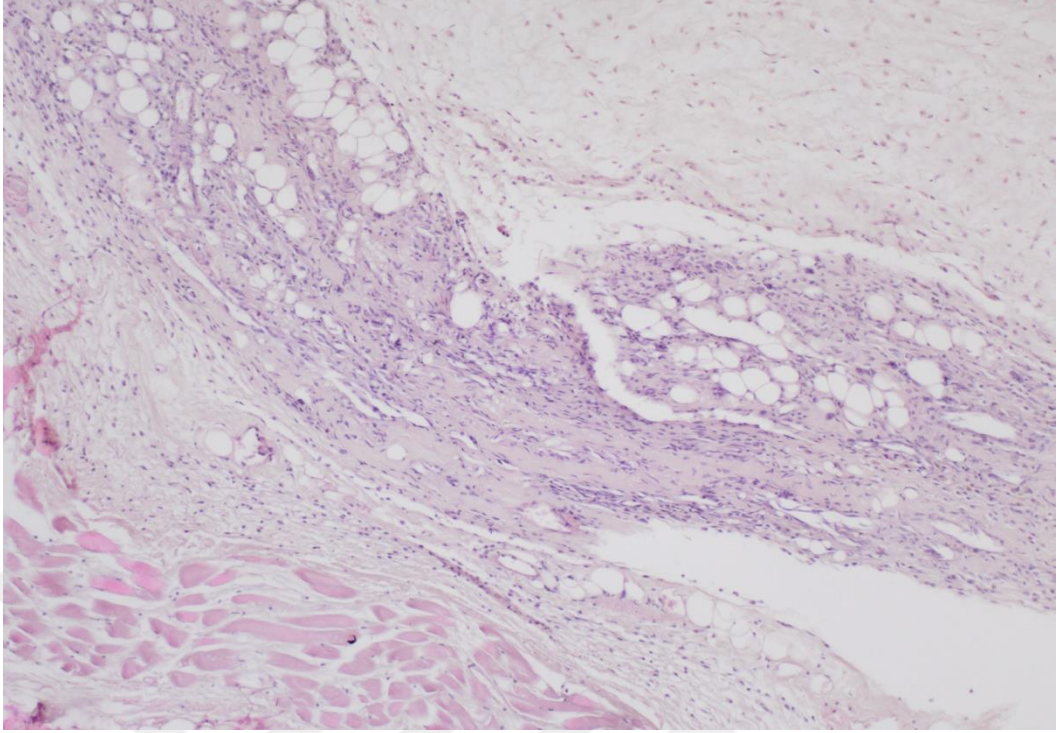
Sonuç olarak bu grupta, şiddetli inflamasyonun, subkutan dokuya ve kas dokuya kadar yayıldığı, yaygın nötrofil infiltrasyonlarının ön planda olduğu, epidermis rejenerasyonun sınırlı kaldığı ve bununla birlikte iyileşme ve fibrozisin göreceli olarak daha düşük seviyede kaldığı tespit edilmiştir.



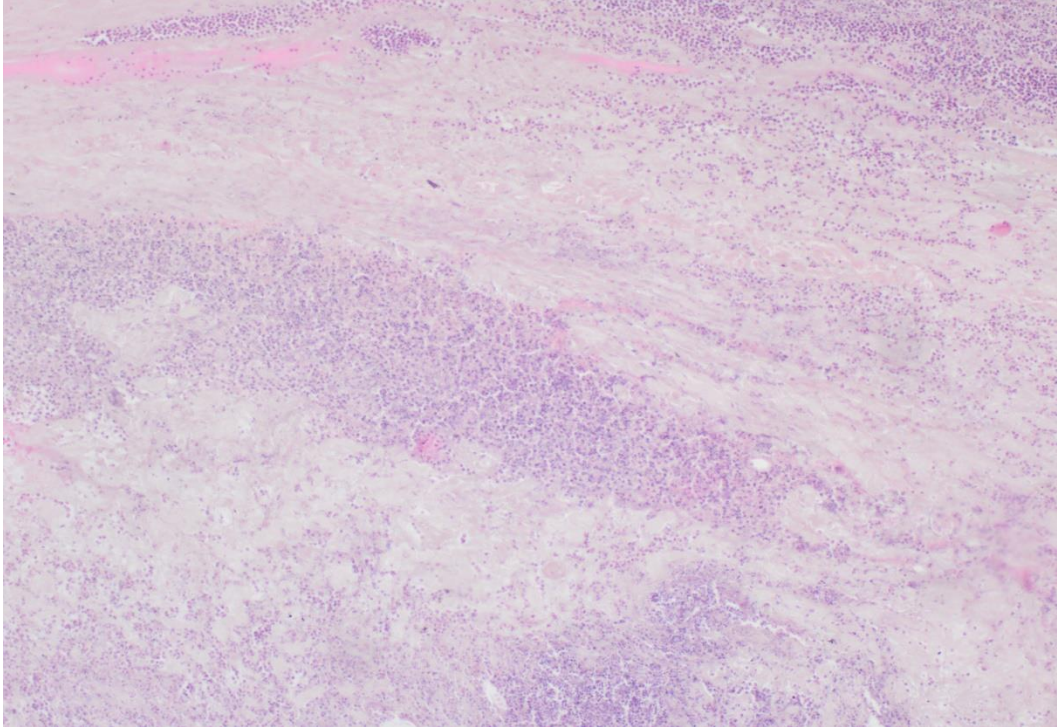
Resim 4.1. Nekroz ve nekroz yüzeyinde nekrotik hücreler ve eksudadan oluşan kalın katman (H&E, 4x)



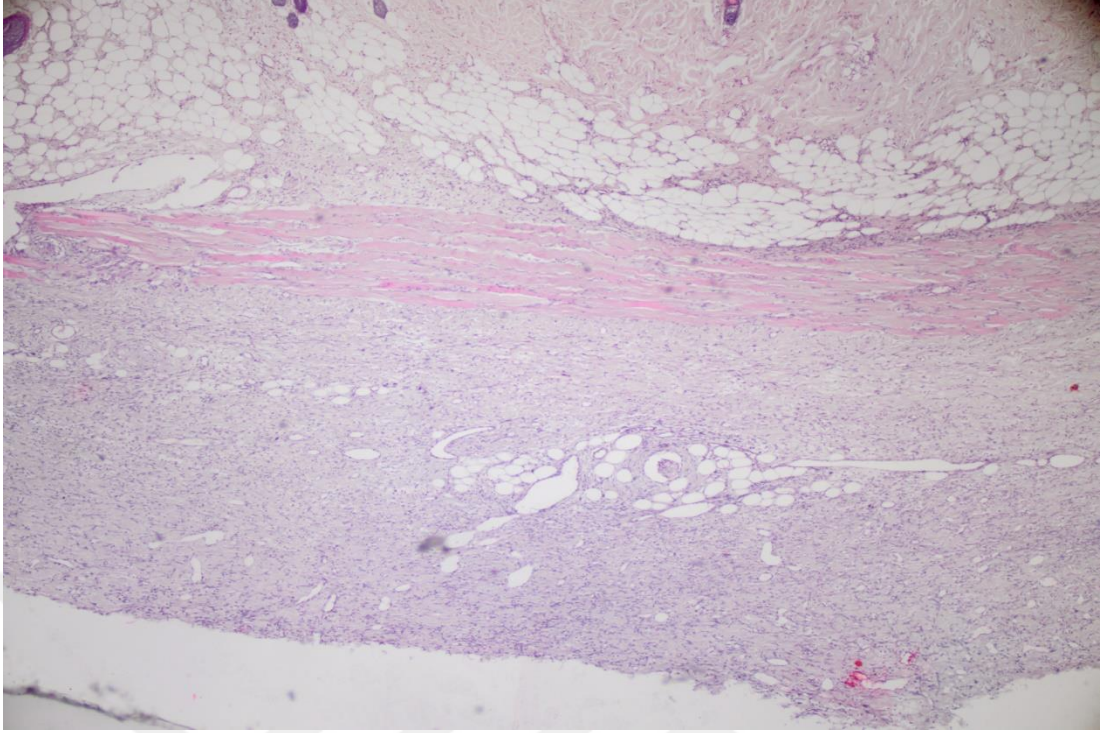
Resim 4.2. Epidermis yüzeyinde nekroz ve hemen altta yeni başlayan rejenerasyon (H&E, 10x)



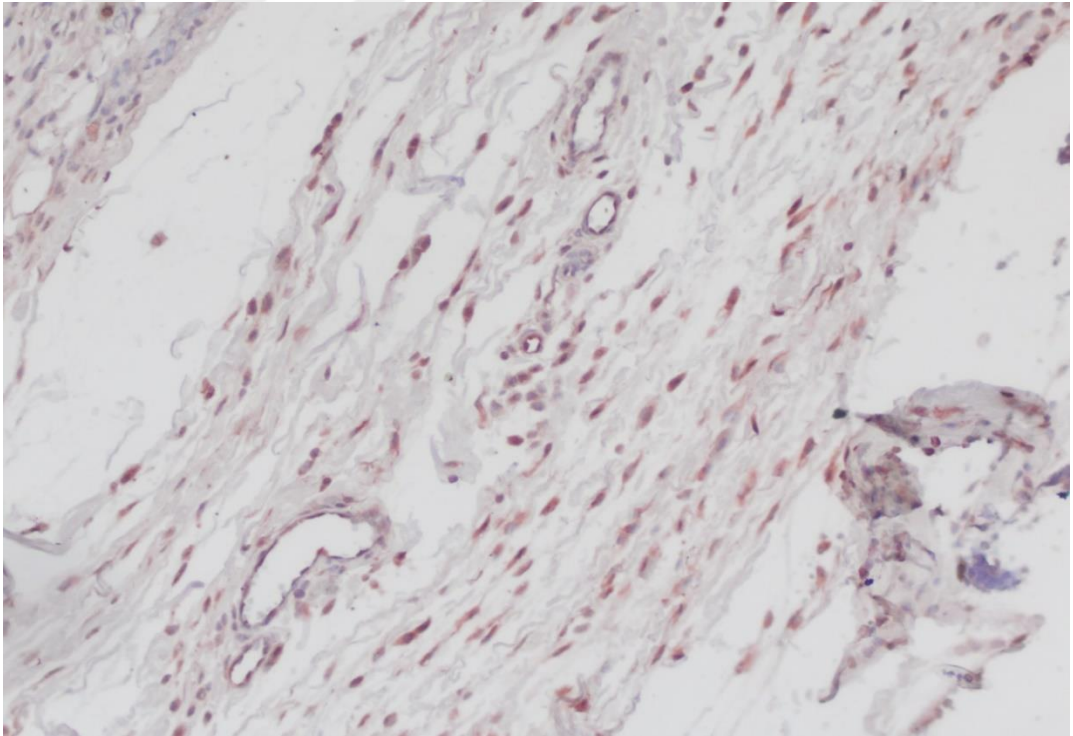
Resim 4.3. Piyogranülatöz inflamasyon alanı (H&E, 4x)



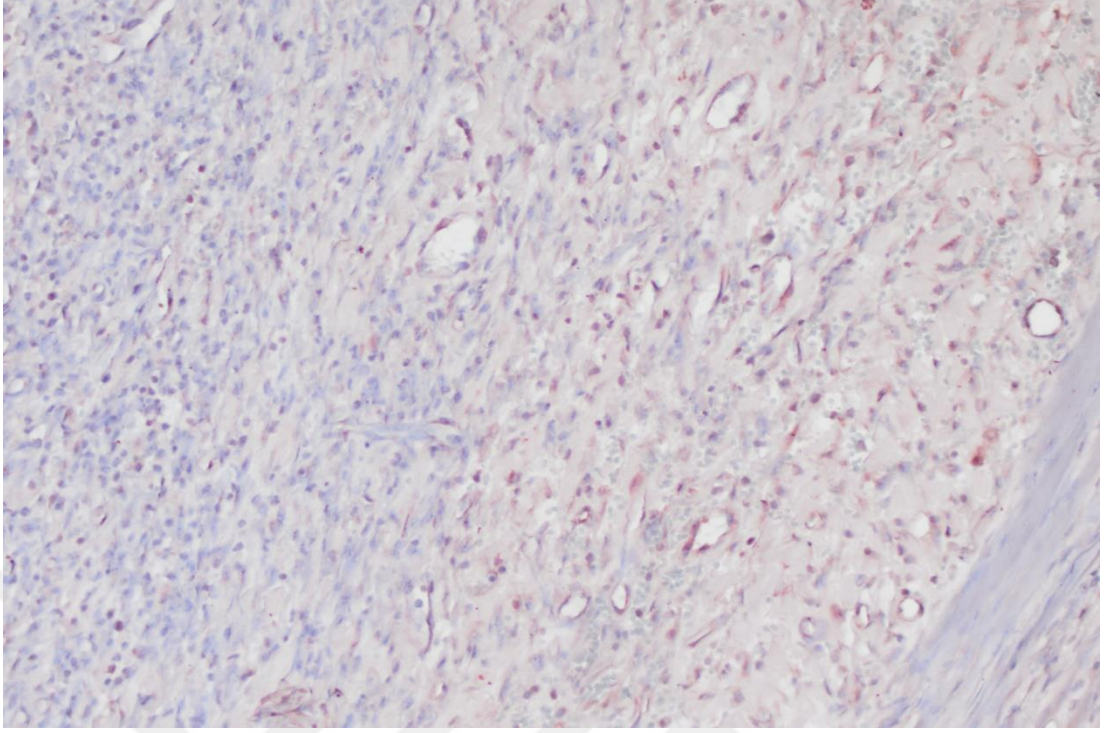
Resim 4.4. Subkutan dokuda genç bağ doku ve kapillerlerden oluşan granülasyon dokusu, multifokal alanlar halinde inflamasyon (H&E, 4x)



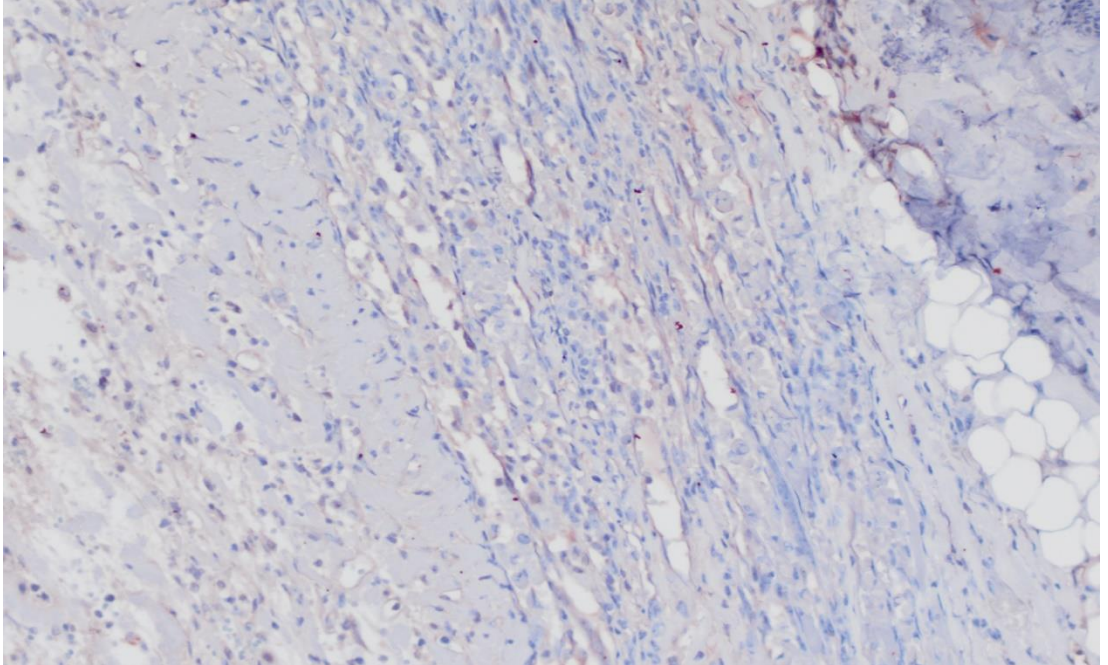
Resim 4.5. Subkutan dokuda yaygın fibroblastik aktivite ve fibrozis (H&E, 4x)



Resim 4.6. Genç kapiller duvarlarında çizgisel VEGF immun pozitif boyanma (ABC indirekt immunoperoksidaz test, Mayer's hematoksilen, 10x)



Resim 4.7. Endotel ve bazı inflamatuvar hücrelerde VEGF pozitif reaksiyon (ABC indirekt immunoperoksidaz test, Mayer's hematoksilin, 10x)

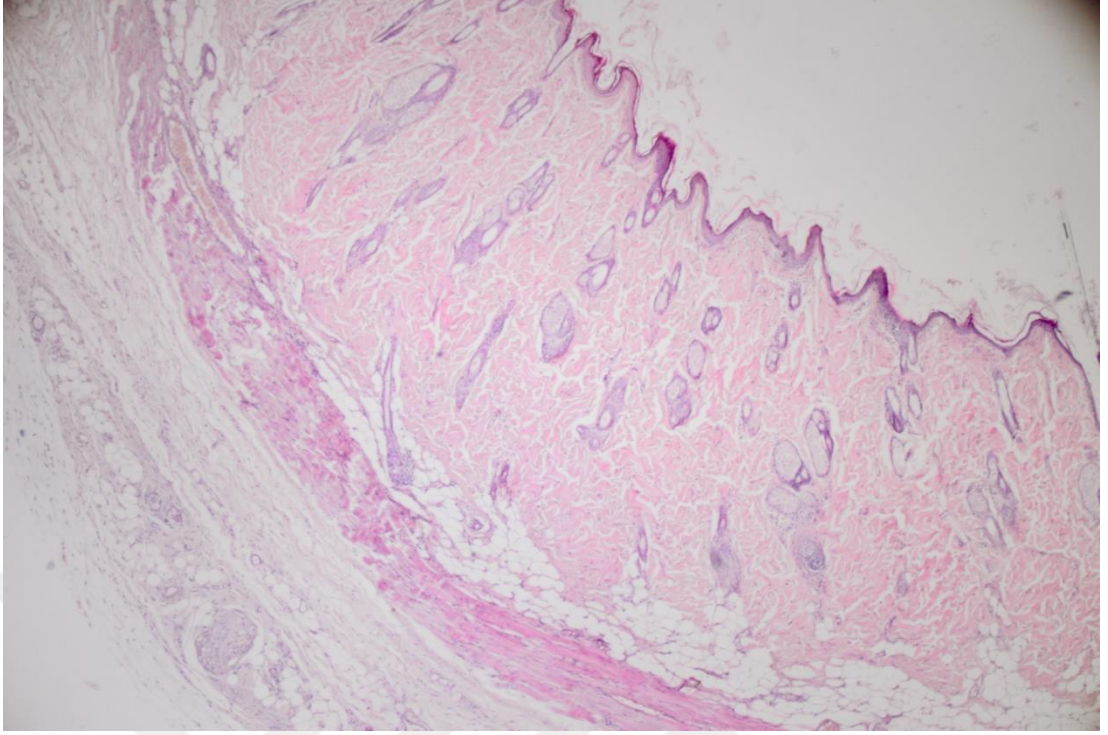


Resim 4.8. İnflamasyonla komplike olan iyileşme alanında oldukça zayıf VEGF immun pozitif boyanma (ABC indirekt immunoperoksidaz test, Mayer's hematoksilin, 10x)

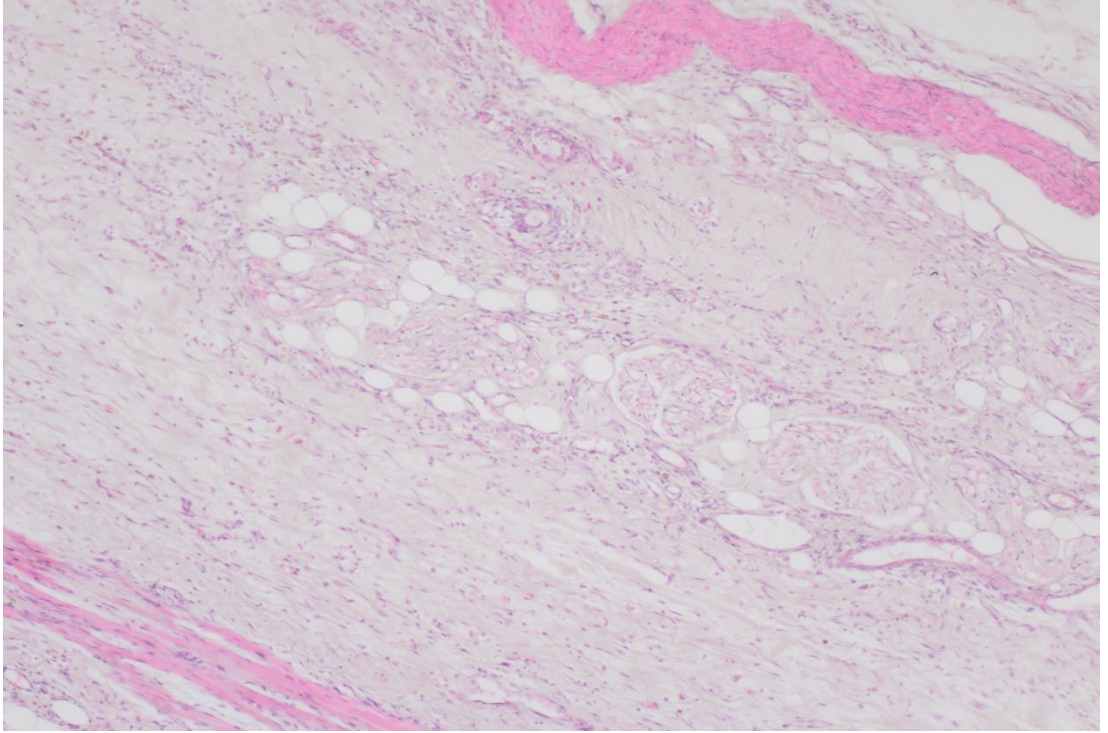
4.2.2. Grup 2-Edoksaban Deney Grubu Bulguları

Bu grupta incelenen olgularda, inflamasyon ve iyileşmenin kontrol grubuna oranla belirgin derecede daha iyi şekillendiği, epidermisten başlayan, dermis ve subkutan dokuya ilerleyen inflamatuvar hücre reaksiyonlarının sınırlı kaldığı gözlenmiştir (Resim 4.9). Epidermiste yeni şekillenen çok katlı epitel tabakası ince olmakla beraber, olguların çoğunda epitelin kesintisiz devam ettiği, epitel yüzeyindeki nekrotik doku artıklarının ise sınırlı olduğu dikkati çekmiştir. Örneklerde dermis birbirine paralel ve gevşek yapıda kollajen demetlerinden oluşmakta olup, subkutan dokuya doğru proliferatif fibroblast ve fibrosit demetleri, buna destek veren kapillerlerden ibarettir (Resim 4.10). İyileşmenin tam olmadığı 2 olguda, çoğunluğu nekrotik ve dejenere nötrofil kümelerinin meydana getirdiği geniş mikroskopik apse alanları ile piyogranulomatöz reaksiyonlar dikkati çekmiştir (Resim 4.11, Resim 4.12, Resim 4.13). Bazı alanlarda sınırlı olmakla birlikte, nötrofiller, yeni şekillenen bağ doku ve neovaskülarizasyon alanında tek tük seçilebilmiştir. Örneklerde hiperemi ve dilatasyon ile eritrositlerin tek tek seçildiği ve lümenin tamamına yakını doldurduğu hiperemik bölgeler mevcuttur. Bu grupta iki olguda az sayıda da olsa serbest eritrositlere rastlanmıştır. Bu grupta 4 olguda, tam iyileşmeye yakın seviyede bağ doku oluşumu ve neovaskülarizasyon dikkati çekmiştir ve gruplar içerisinde en başarılı yara iyileşmesi bu grupta ortaya konulmuştur.

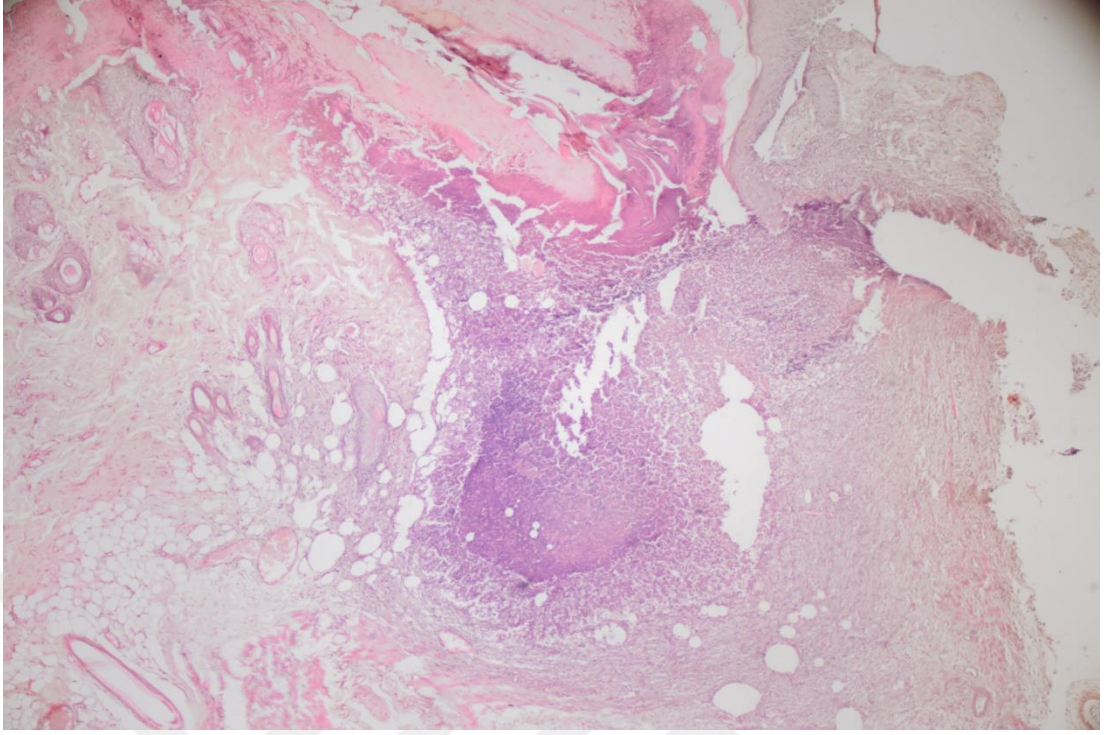
VEGF immun reaksiyonlarına, sıklıkla genç ve yeni şekillenmiş bağ doku içerisinde yerleşim gösteren kapiller endotel hücrelerinde, homojen ve noktasal tarzda rastlanmıştır. İnflamasyon görece daha düşük olduğundan, VEGF boyanmaları kapiller endotel haricinde daha düşük olarak değerlendirilmiştir (Resim 4.14, Resim 4.15, Resim 4.16).



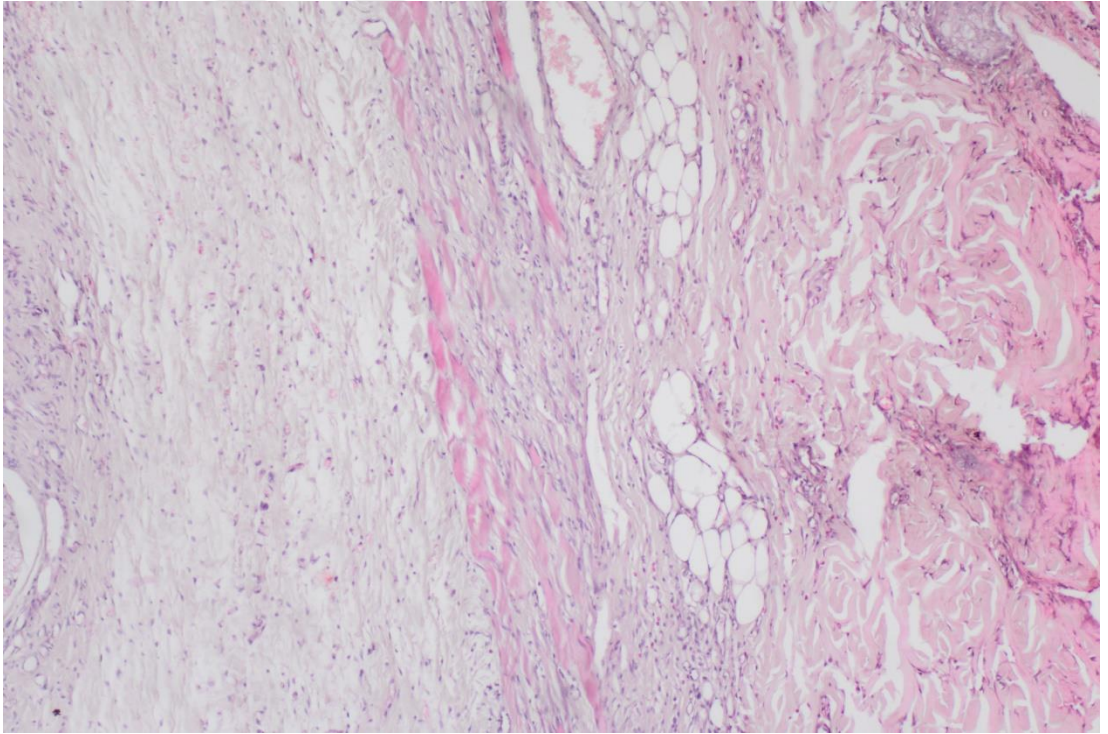
Resim 4.9. Epidermis ve subkutan dokuda tam iyileşme alanı (H&E, 4x)



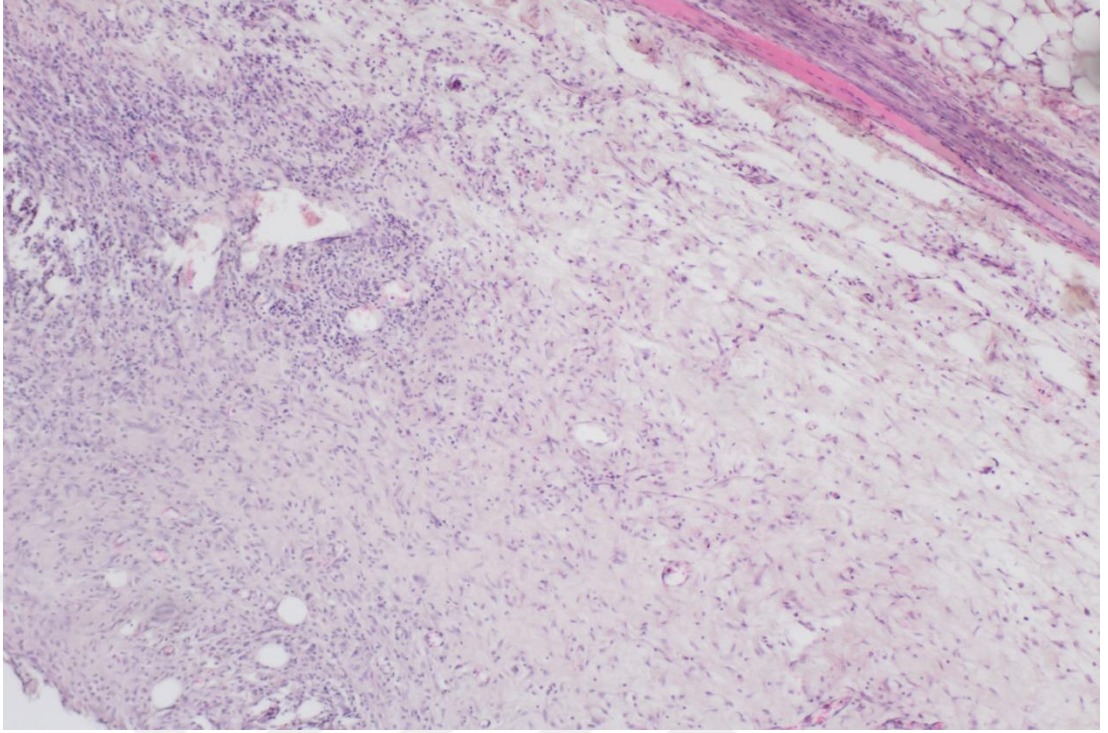
Resim 4.10. Genç bağ doku ve fibrozis alanı (H&E, 4x)



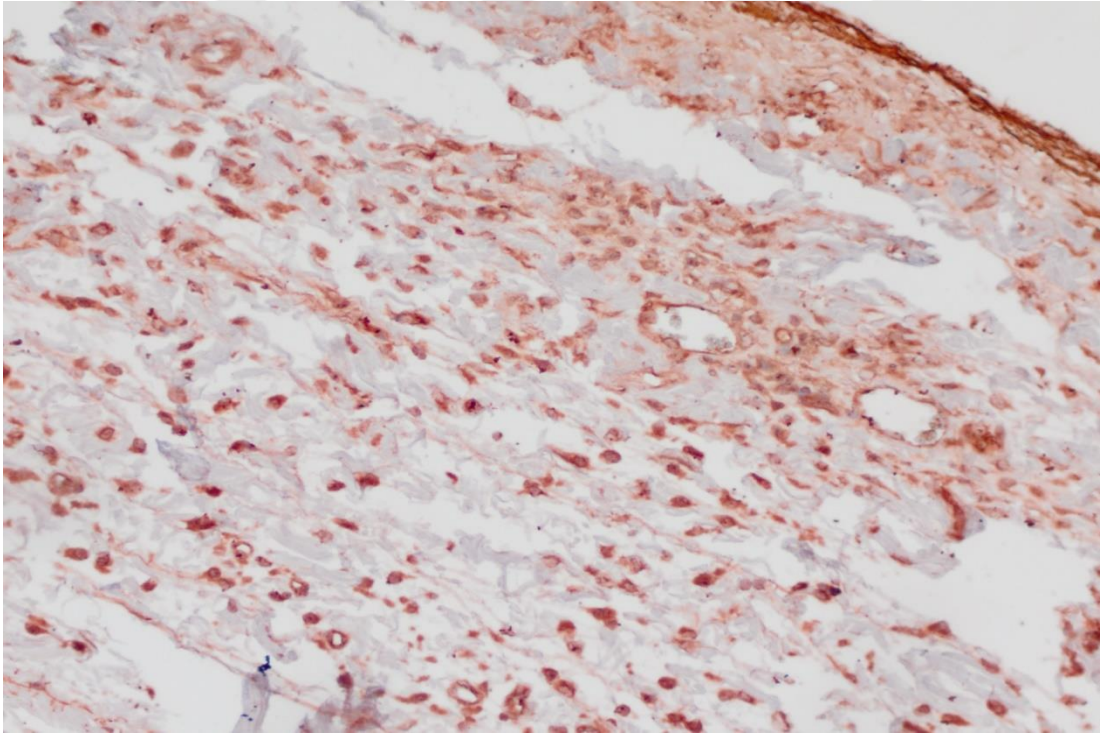
Resim 4.11. Subkutan dokudan epidermise kadar uzanan piyogen odak, ülser ve nekroz (H&E, 4x)



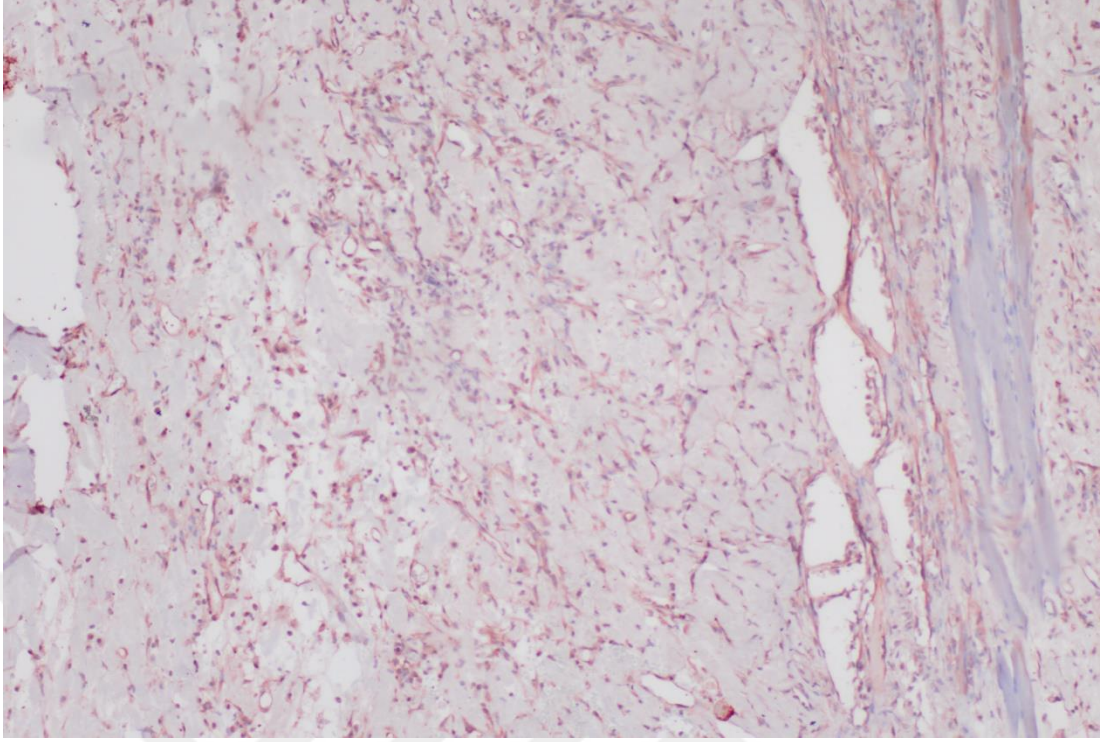
Resim 4.12. Hafif derecede inflammatuar reaksiyonlar ve fibrozis (H&E, 4x)



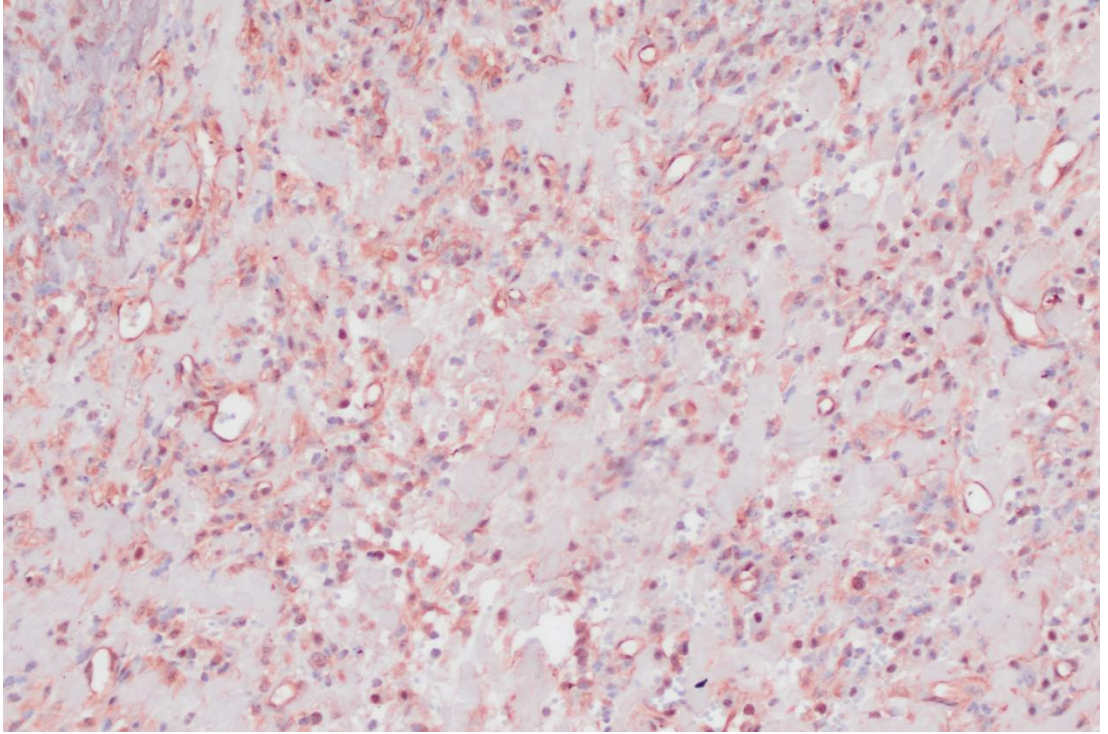
Resim 4.13. Orta derecede inflamasyon ile komplike olmuş genç granülasyon dokusu (H&E, 4x)



Resim 4.14. Yaygın VEGF ekspresyonu, genç kapillerler (ABC indirekt immunoperoksidaz test, Mayer's hematoxilen, 10x)



Resim 4.15. Venler ve kapillerler etrafında VEGF immun reaksiyonları (ABC indirekt immunoperoksidaz test, Mayer's hematoksilen, 4x)

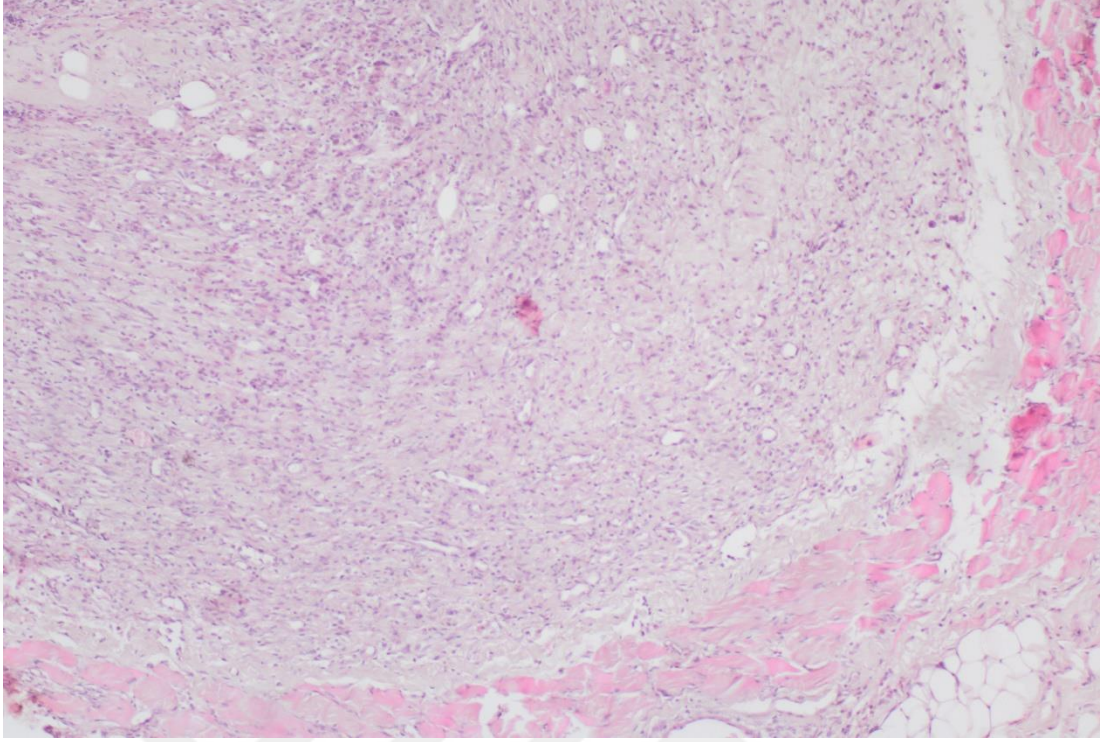


Resim 4.16. Genç kapillerlerde yaygın VEGF immun reaksiyonları (ABC indirekt immunoperoksidaz test, Mayer's hematoksilen, 10x)

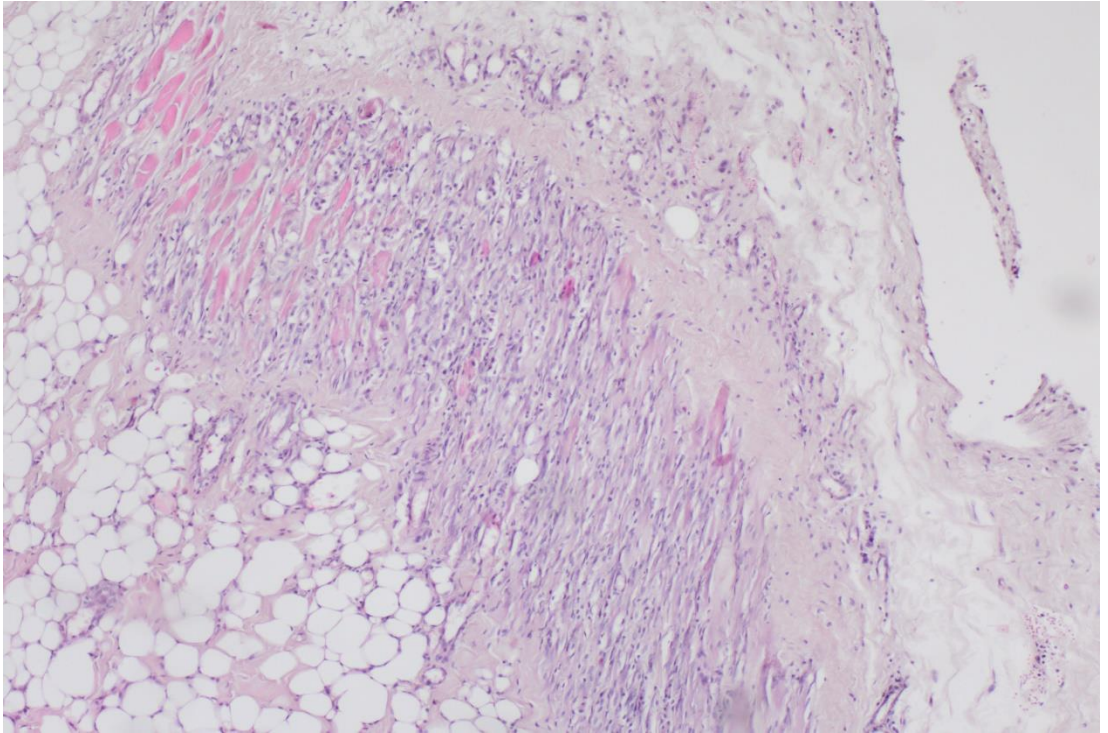
4.2.3. Grup 3-Edoksaban ve Klopidoğrel Deney Grubu Bulguları

Bu grupta histopatolojik olarak incelenen örneklerde, epidermis rejenerasyonunun genel olarak başarılı şekilde tamamlandığı ancak yine de epitel hücrelerinin üzerinde nekrotik doku kalıntılarının bulunduğu görülmüştür. Bir olguda, dermisteki yoğun piyogen odak ülser oluşturarak epidermis yüzeyine açılmış durumda izlenmiştir. İnflamasyonun, sıklıkla dermis subkutan doku sınırında, yoğun polimorf nükleuslu lökosit ve nekrotik hücre-doku kalıntılarında olduğu izlenmiştir. İnflamasyonun iki olguda, tüm örneklenen doku boyunca devam ettiği ve çok şiddetli derecede olduğu görülmüştür (Resim 4.17, Resim 4.18, Resim 4.19, Resim 4.20). Bu görünüm, kontrol grubu rat örneklerine benzerlik göstermekte olup bir olguda da çok sayıda nötrofillerden oluşan fokal şiddetli inflamatuvar değişiklikler kaydedilmiştir. Bu grupta, yine diğer gruplardan belirgin şekilde farklılık gösteren histopatolojik bulgu; dermiste lokalize olan lineer kanamaları (Resim 4.21). Üç olguda belirgin seviyede çizgisel ve yaygın hemorajilere rastlandı. Genç bağ dokusu ve neovaskülarizasyon ile desteklenen tam yara iyileşmesi görünümü 3 olguda saptanmış olup bir olguda birkaç alanda piyogranülomlar nedeniyle iyileşmenin tamamlanamadığı ortaya konulmuştur. Genel olarak, inflamasyonun hafif şekillendiği durumlarda, neovaskülarizasyonun başarılı olduğu, ancak neovaskülarizasyonun inflamasyonla komplike olan proliferatif bağ doku hücre ve fibrilleri arasında zayıf düzeyde kaldığı görülmüştür. Grup 2'ye göre, daha yüksek oranda inflamasyon ve hiperemi, kanama tespit edilen bu grupta, yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha başarılı olduğu yönünde değerlendirme yapılabilir.

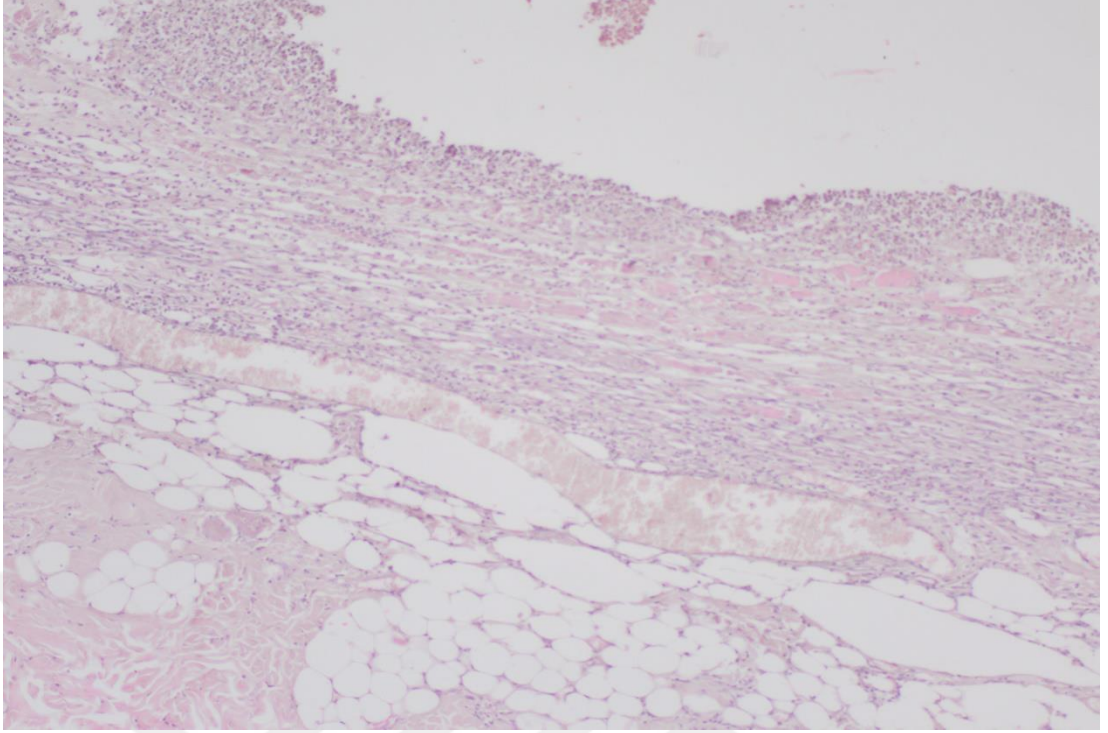
VEGF immun reaksiyonları, inflamatuvar hücrelerin yaygın bulunduğu ve doku hasarının yüksek olduğu bölgeler ve bu bölgelerin etrafında homojen boyanmalar şeklinde tespit edilmekle birlikte, yara iyileşmesi ve fibroblastik aktivitenin yüksek olduğu alanlarda, yeni şekillenen kapiller endotelinde noktasal tarzda ve bazen de intimada çizgisel şekilde gözlendi (Resim 4.22, Resim 4.23, Resim 4.24).



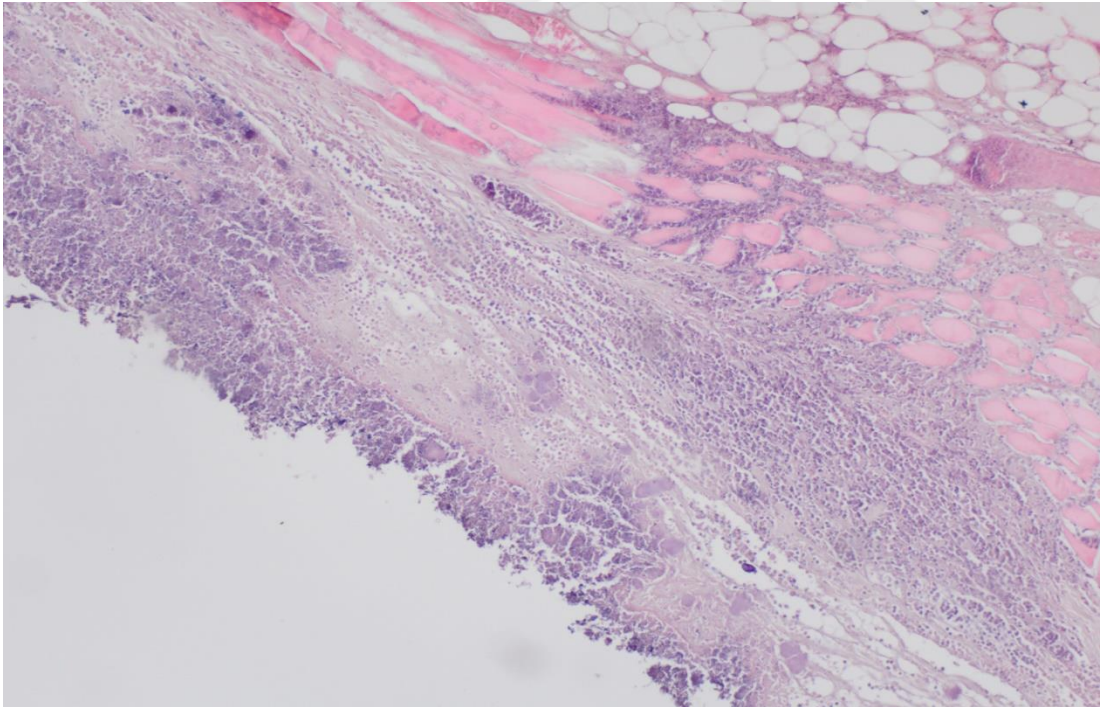
Resim 4.17. Subkutan dokuda fibrozis, inflamatuvar hücreler ve neovaskülarizasyon alanı (H&E, 4x)



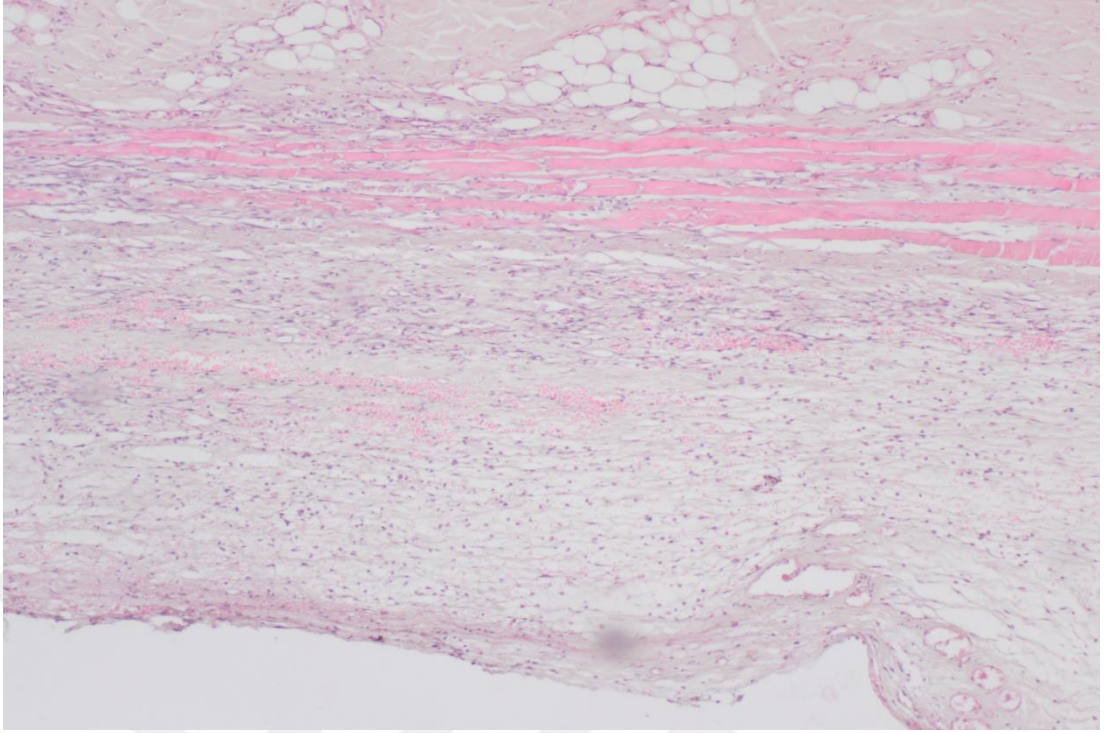
Resim 4.18. Piyogranülatöz inflamasyon (H&E, 4x)



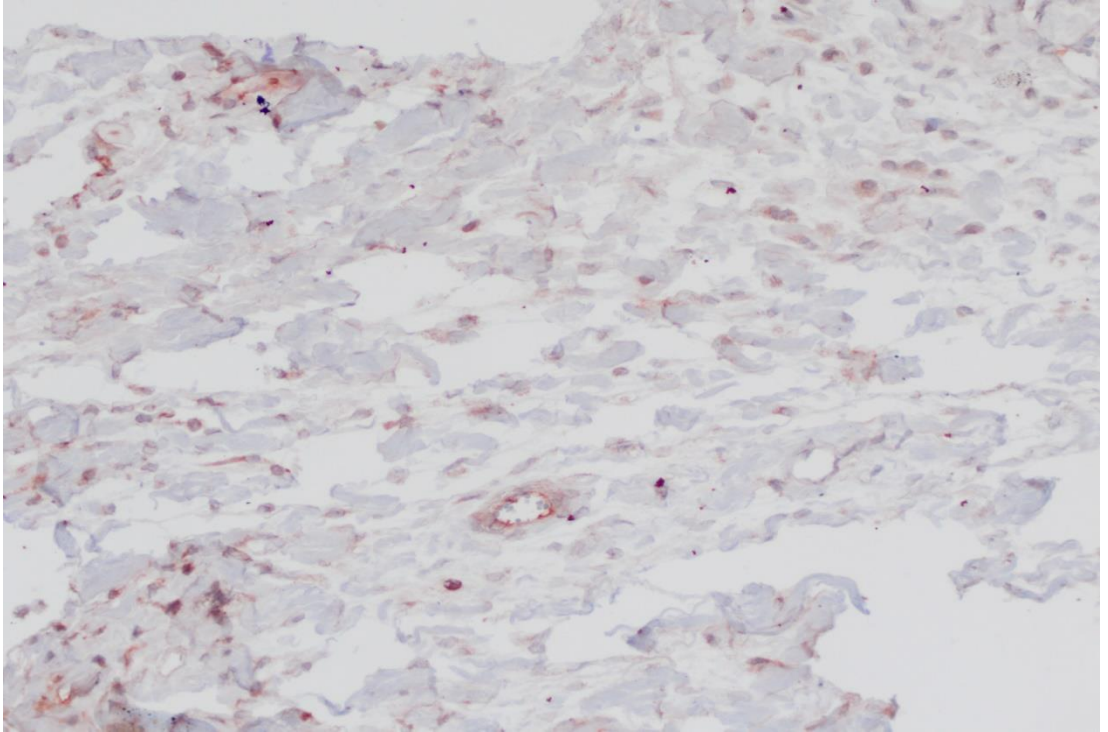
Resim 4.19. Yaygın inflamatuvar hücreler (H&E, 4x)



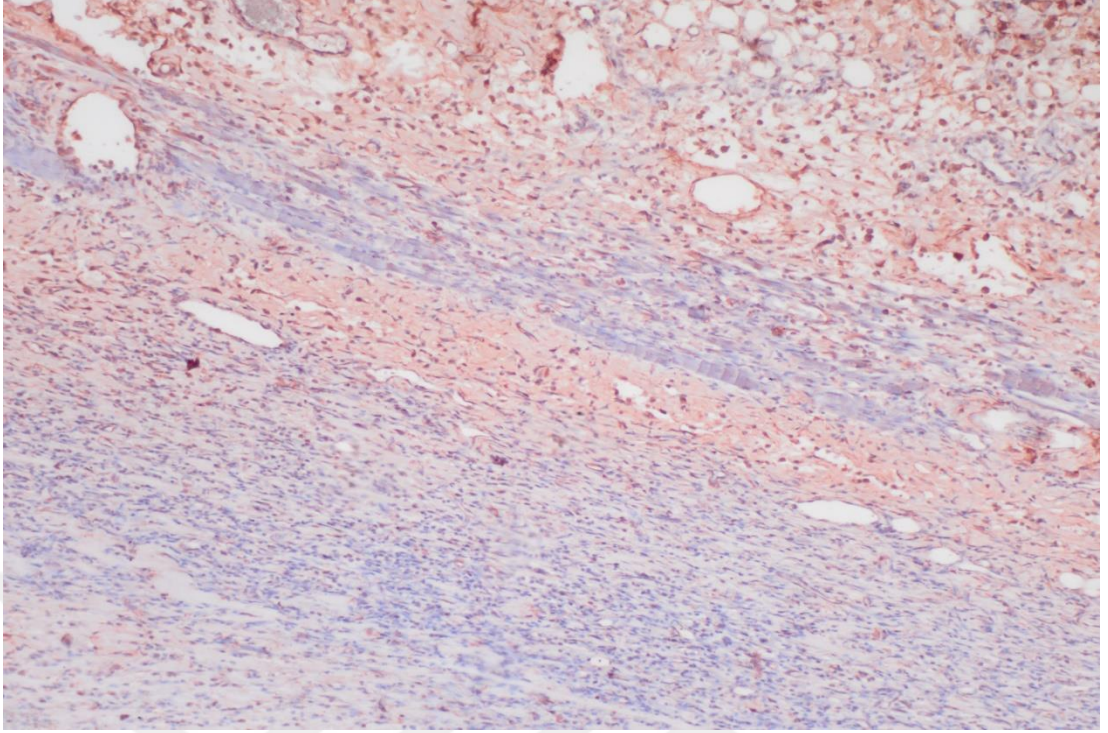
Resim 4.20. Tam olmayan iyileşme, yaygın piyogen reaksiyon (H&E, 4x)



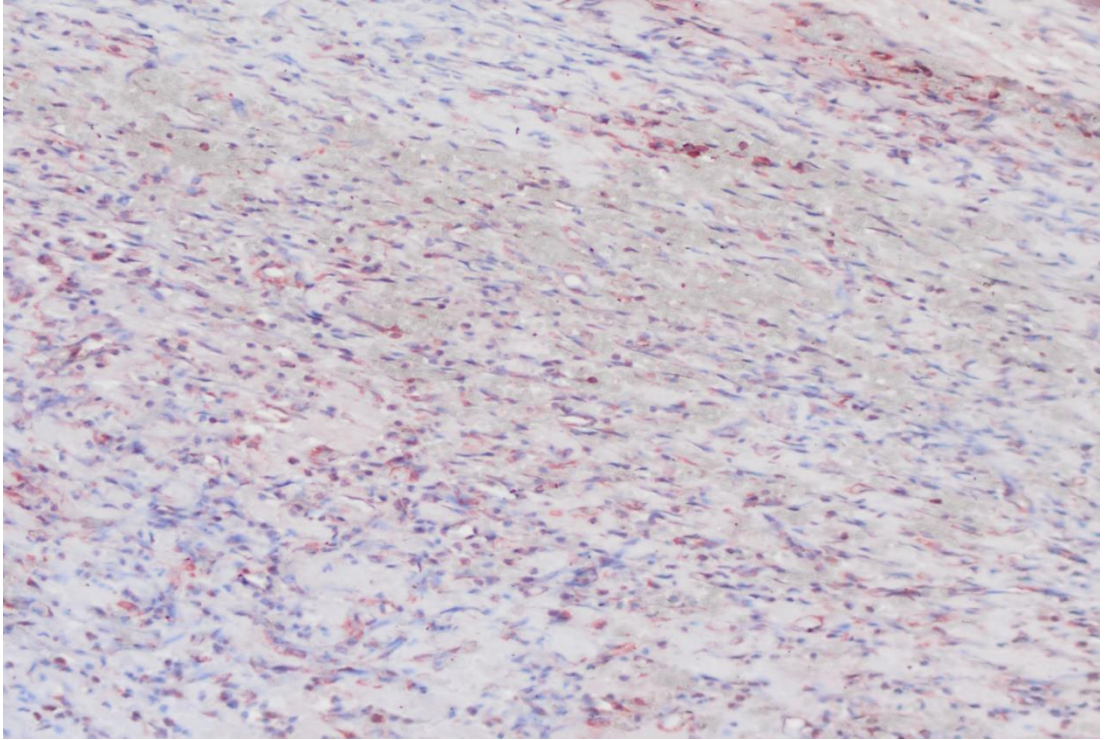
Resim 4.21. Yaygın hemorajiler, genç granülasyon dokusu (H&E, 4x)



Resim 4.22. Zayıf VEGF immun reaksiyonu (ABC indirekt immunoperoksidaz test, Mayer's hematomksilen, 10x)



Resim 4.23. Sınırlı VEGF ile boyanma (ABC indirekt immunoperoksidaz test, Mayer's hematoksilen, 4x)



Resim 4.24. Zayıf VEGF reaksiyonu (ABC indirekt immunoperoksidaz test, Mayer's hematoksilen, 10x)

Histopatolojik bulgular ve bulguların derecelendirilmesi, aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir (Tablo 4.2, Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Ratlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun, epitelizasyonun ve fibrozisin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve derecelendirilmesi (+ hafif, ++ orta, +++ şiddetli, ++++ çok şiddetli)

Deney Grubu Rat Numarası	İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu	Epitelizasyon	Fibrozis
Grup 1-1	++	+	+
Grup 1-2	++	+	++
Grup 1-3	++++	+	++
Grup 1-4	++++	+	+
Grup 1-5	++	+	+
Grup 1-6	++	++	+++
Grup 1-7	+++	++	++
Grup 1-8	+++	+	+
Grup 1-9	++++	+	+
Grup 1-10			
Grup 2-1	+	+++	+++
Grup 2-2	++	++	++
Grup 2-3	+	+++	+++
Grup 2-4	+	++	++
Grup 2-5	++	++	+++
Grup 2-6	+	++	++
Grup 2-7	+	+++	+++
Grup 2-8	+++	++	++
Grup 2-9	+	+++	+++
Grup 2-10	+	++	+++
Grup 3-1	+++	++	++
Grup 3-2	++	++	+++
Grup 3-3	+	++	+
Grup 3-4	++	+++	++
Grup 3-5	+	+++	+++
Grup 3-6			
Grup 3-7	++++	+	++
Grup 3-8	++++	+	++
Grup 3-9	++	+++	+++
Grup 3-10	++	+++	+++

Tablo 4.3. Ratlarda neovaskülarizasyonun ve VEGF ile immunohistokimyasal boyanmanın histopatolojik olarak incelenmesi ve değerlendirilmesi (+ hafif, ++ orta, +++ şiddetli)

Deney Grubu Rat Numarası	Neovaskülarizasyon	VEGF ile Boyanma
Grup 1-1	++	++
Grup 1-2	+	++
Grup 1-3	+	+
Grup 1-4	+	+
Grup 1-5	++	+
Grup 1-6	++	++
Grup 1-7	+	+
Grup 1-8	+	++
Grup 1-9	+	+
Grup 1-10		
Grup 2-1	+++	+++
Grup 2-2	++	+++
Grup 2-3	+++	+++
Grup 2-4	+++	+++
Grup 2-5	++	++
Grup 2-6	++	+++
Grup 2-7	+++	+++
Grup 2-8	++	+++
Grup 2-9	+++	++
Grup 2-10	+++	+++
Grup 3-1	++	++
Grup 3-2	++	++
Grup 3-3	++	+
Grup 3-4	++	++
Grup 3-5	++	++
Grup 3-6		
Grup 3-7	+	+++
Grup 3-8	+	++
Grup 3-9	+	+++
Grup 3-10	+++	++

4.3. İSTATİSTİKSEL BULGULAR

Grup 1; kontrol grubu, Grup 2; edoksaban deney grubu, Grup 3; edoksaban ve klopidoğrel deney grubu olarak belirtilmiştir. İstatistiksel analizlerde grupların sadece grup numaraları belirtilecektir.

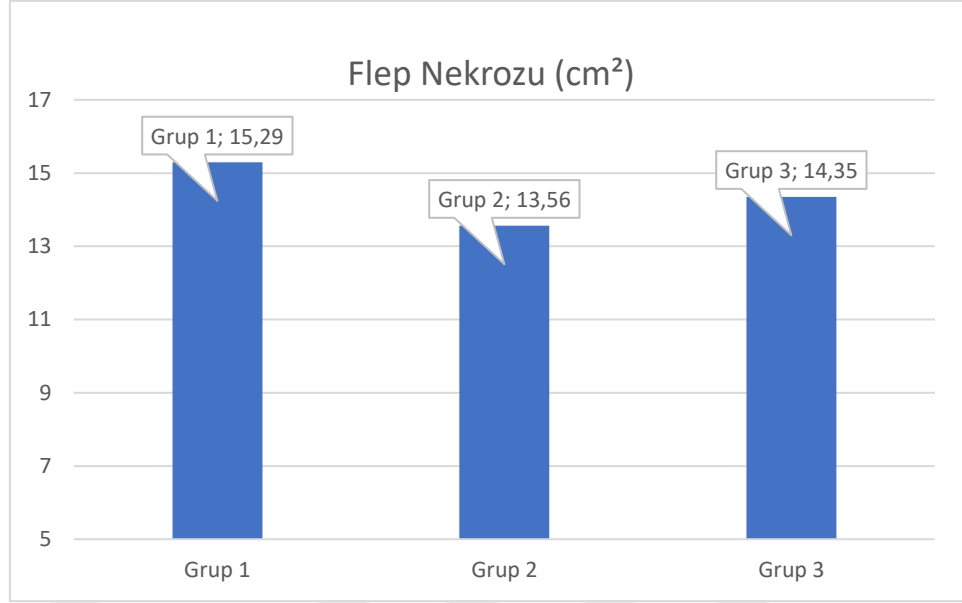
4.3.1. Flep Nekrozu

Flep nekroz yüzdeleri ve alanlarının istatistiksel bulguları grafik olarak Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de verilmiştir. İstatistiksel analiz tablo olarak Tablo 4.4’te verilmiştir. Flep nekroz yüzdeleri ve alanları açısından, Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

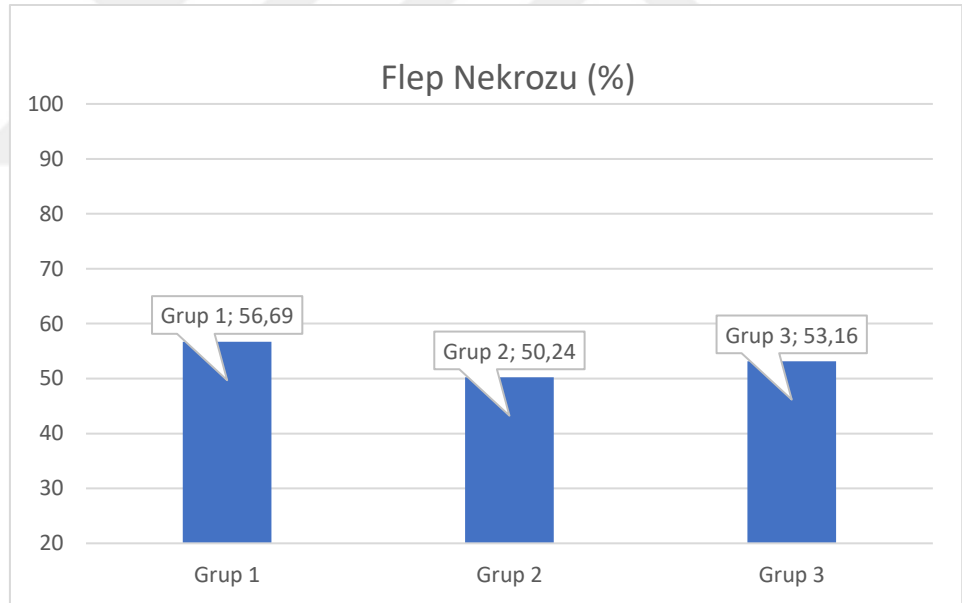
Tablo 4.4. Flep nekroz alanlarının istatistiksel verileri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Test İstatistiği	p*
	Ort±SS Ortanca (Min- Max)	Ort±SS Ortanca (Min- Max)	Ort±SS Ortanca (Min- Max)		
Flep Nekrozu (cm ²)	15,29±4,01 16,11 (9,4- 21,18)	13,56±4,03 14,76 (5,35- 18,41)	14,35±3,9 14,77 (7,78- 21,54)	$\chi^2=0.743$	0.690
Flep Nekrozu (%)	56,69±14,81 59,7 (34,91- 78,47)	50,24±14,92 54,7 (19,82- 68,21)	53,16±14,44 54,71(28,82- 79,81)	$\chi^2=0.743$	0.690

* Kruskal Wallis Varyans Analizi



Şekil 4.1. Flep nekroz alanlarının ortalaması



Şekil 4.2. Flep nekroz yüzdelerinin ortalaması

4.3.2. İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonu

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 inflammatuar hücre infiltrasyonu açısından istatistiksel olarak kıyaslandığında, skorlar arasında anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.01$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendi. Grup 1 ile Grup 2 arasında inflammatuar hücre infiltrasyonu skorları bakımından fark mevcuttu ($p<0.01$). Grup 1'in ortancası Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde yüksek idi. Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ise fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5 ve Şekil 4.3).

4.3.3. Epitelizasyon

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 epitelizasyon skorları açısından istatistiksel olarak kıyaslandığında, skorlar arasında anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.01$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendi. Hem Grup 2, hem de Grup 3'te epitelizasyon skorları Grup 1'e göre anlamlı düzeyde büyük idi. Grup 2 ile Grup 3 arasında ise epitelizasyon açısından bakımından fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5 ve Şekil 4.3).

4.3.4. Fibrozis

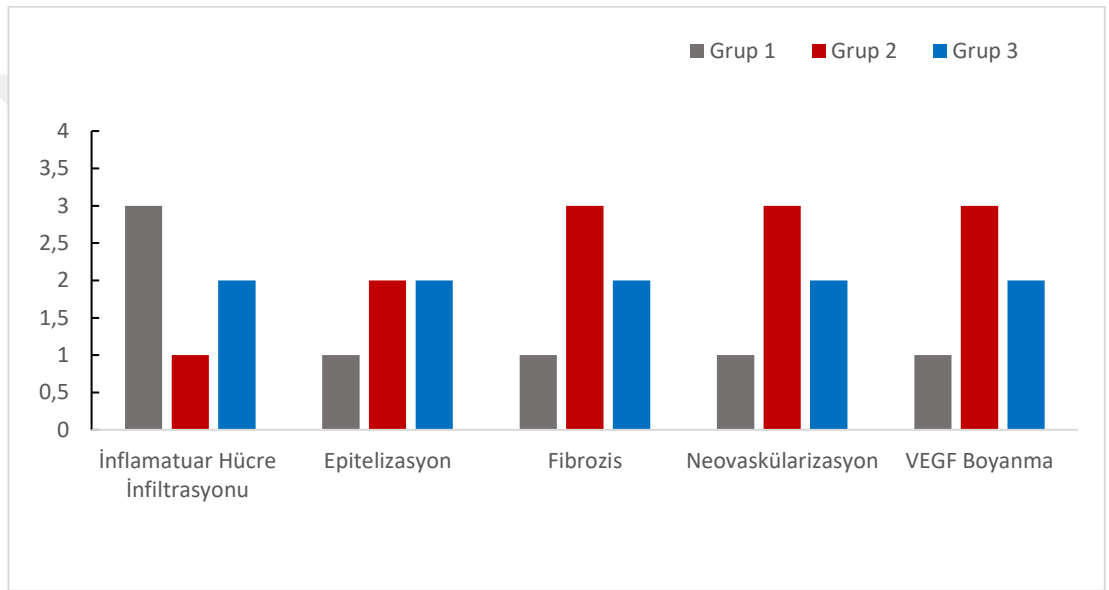
Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 fibrozis skorları açısından istatistiksel olarak kıyaslandığında, fibrozis skorları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendi. Grup 1 ile Grup 2 arasında fibrozis skorları bakımından fark saptandı ($p<0.05$). Grup 1'in, fibrozis skoru ortancası Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde düşük idi. Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5 ve Şekil 4.3).

4.3.5. Neovaskülarizasyon

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 neovaskülarizasyon skorları açısından istatistiksel olarak kıyaslandığında, skorlar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendi. Grup 1 ile Grup 2 arasında neovaskülarizasyon skorları bakımından fark mevcuttu ($p<0.01$). Grup 1'in neovaskülarizasyon skoru ortancası Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde düşük idi. Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5 ve Şekil 4.3).

4.3.6. VEGF ile Boyanma

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 VEGF ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak kıyaslandığında, skorlar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendi. Grup 1 ile Grup 2 arasında VEGF ile boyanma skorları bakımından fark saptandı ($p<0.001$). Grup 2’de VEGF ile boyanma skoru ortancası Grup 1’e göre anlamlı düzeyde büyük idi. Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5 ve Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Patoloji skorlarının grafik olarak gösterilmesi

Tablo 4.5. Histopatolojik bulguların istatistiksel olarak incelenmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Test İstatistiği	p*
	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)		
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	2.89±0.93 3 (2-4)	1.40±0.70 1 (1-3)	2.33±1.12 2 (1-4)	$\chi^2=10.170$	0.006
p**	Grup 1 – Grup 2 p=0.005	Grup 1 – Grup 3 p=0.783	Grup 2 – Grup 3 p=0.141		
Epitelizasyon	1.22±0.44 1 (1-2)	2.40±0.52 2 (2-3)	2.22±0.83 2 (1-3)	$\chi^2=12.001$	0.002
p**	Grup 1 – Grup 2 p=0.003	Grup 1 – Grup 3 p=0.022	Grup 2 – Grup 3 p=1.000		
Fibrozis	1.56±0.73 1 (1-3)	2.60±0.52 3 (2-3)	2.33±0.71 2 (1-3)	$\chi^2=8.678$	0.013
p**	Grup 1 – Grup 2 p=0.013	Grup 1 – Grup 3 p=0.119	Grup 2 – Grup 3 p=1.000		
Neovaskülarizasyon	1.33±0.50 1 (1-2)	2.60±0.52 3 (2-3)	2.00±0.71 2 (1-3)	$\chi^2=12.825$	0.002
p**	Grup 1 – Grup 2 p=0.001	Grup 1 – Grup 3 p=0.199	Grup 2 – Grup 3 p=0.269		
VEGF ile boyanma	1.44±0.53 1 (1-2)	2.80±0.42 3 (2-3)	2.11±0.60 2 (1-3)	$\chi^2=15.446$	0.000
p**	Grup 1 – Grup 2 p=0.000	Grup 1 – Grup 3 p=0.223	Grup 2 – Grup 3 p=0.110		

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

** Kruskal Wallis Varyans Analizi çoklu karşılaştırma testi (Post Hoc)

5. TARTIŞMA

Flep cerrahisi, günümüzde rekonstrüktif cerrahinin en değerli bölümüdür. Bu cerrahinin son yıllarda gelişimi oldukça hızlı olmuştur. Her geçen gün, yeni bir flep veya mevcut flepler üzerinde denenilen yeni cerrahi teknikler literatürde yerini almaktadır. Rekonstrüktif cerrahinin temel taşı olan flep cerrahisinin bu derecede dinamik olması, bu alanda yapılan ve yapılacak olan çalışmalar açısından bu cerrahiye oldukça cazip hale getirmektedir. Flep cerrahisinin sonuçlarını optimize etmek, flepleri güvenilir kılmak, flep sağkalımını artırmak, flep dolaşımının devamlılığını sağlamak, hasta morbiditesini azaltmak açısından birçok yöntem ve çalışma tanımlanmıştır ve halihazırda birçok çalışma da devam etmektedir.

Çalışmamızda oral, direkt etkili faktör Xa inhibitörü olan edoksaban kullanılan ratlardaki McFarlane fleplerde, neovaskülarizasyonun arttığı ve VEGF ile boyanma miktarının arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Flep sağkalımını ve postoperatif komplikasyonları azalttığı, flep dolaşımını artırdığı, flep iyileşmesini olumlu yönde etkilediği ve flep vaskülarizasyonunu artırdığı düşünülen birçok madde ile ilgili olarak da literatürde birçok çalışma mevcuttur.

Flep sağkalımını artırmak amacı ile çalışılan ilaçlar gruplarından birini vazodilatör ilaçlar oluşturmaktadır. Bu ilaçların baz alındığı çalışmalarda, hipotezler, ilacın vazodilatasyon etkisi üzerinden flep kanlanmasını artırabileceği temeli kurulmuştur. Flep kanlanması Toomey ve ark. 56 rat kullandıkları çalışmalarında hidralazin, klorpromazin ve fentolamini 14 gün preoperatif, 7 gün de postoperatif olacak şekilde McFarlane flepler üzerinde denemişlerdir ve sadece fentolaminin flep nekrozu açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiğini belirtmişlerdir(15). Roth ve ark. pentoksifilini çeşitli dozlarda kullandıkları çalışmalarında ise McFarlane fleplerde sağkalımın pentoksifilin kullanılan ratlarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir(16). Price ve ark. ise çalışmalarında yine McFarlane flepler üzerinde çeşitli dozlarda kullandıkları nitrogliserinin de flep sağkalımını artırabileceğini öne sürmüşlerdir(17). Brewer ve ark. ise fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan tadalafili değerlendirdikleri çalışmalarında, nekroz açısından McFarlane fleplerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edememişlerdir(18).

Aral ve ark. 24 rat kullandıkları çalışmalarında bir deney grubunda nitrogliserin kullanmışlardır ve nitrogliserin grubunda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulamadıklarını belirtmişlerdir(19). Choi ve ark. ise izole olarak sildenafil, alprostadil (Prostaglandin E₁) ve her iki ilacı beraber kullandıkları üç deney grubu bulunan çalışmalarında kombine ilaç grubunda daha yüksek olmakla birlikte, her üç deney grubunda da McFarlane fleplerde istatistiksel olarak daha yüksek flep sağkalımı elde ettiklerini belirtmişlerdir(20). Öksüz ve ark. preoperatif ve postoperatif ozon tedavisi kullandıkları McFarlane fleplerde sağkalım açısından istatistiksel anlamlı sonuç elde ettiklerini birdirmişlerdir(21). Qin ve ark. çalışmalarında amlodipinin ratlarda flep sağkalımında etkili olabileceğini belirtmişlerdir(22). Görgülü ve ark. endotelin reseptör antagonizması üzerinden vazodilatasyon yapan bir ajan olan bosentanı kullandıkları çalışmalarında, bosentanın flep sağkalımında etkili olabileceğini göstermişlerdir(23). Pedretti ve ark. güncel çalışmalarında ise yine pentoksifilin subkutan kullanımda McFarlane fleplerde sağkalım açısından etkili olabileceğini bildirmişlerdir(24). Mevcut literatürde birçok vazodilatör ilacı temel alan çalışma bulunmasına rağmen, günümüzde bu ajanların flep cerrahisinde rutin kullanımı mevcut değildir, bu ilaçlarla ilgili olarak daha detaylı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca bu ilaçların sistemik etkileri de göz ardı edilmemelidir. Çeşitli çalışmaları sistematik olarak derleyen bir literatür derlemesi ise bu ajanların kullanımının ispatlanabilen herhangi bir yarar sağlamadığını belirtmektedir(25).

Çeşitli etkileri ile anjiogenezi olumlu yönde etkileyebileceği düşünülen, inflamasyonu azaltan, serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkilerini azaltan maddelerle de ilgili çalışmalar literatürde yer almaktadır. Kryger ve ark. sistemik ve lokal olarak kullandıkları VEGF ile, özellikle iskemik hasar alan McFarlane fleplerde VEGF'nin flep sağkalımı açısından anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir(26). Xie ve ark. çalışmalarında izole VEGF, izole HBO (hiperbarik oksijen) ve kombine VEGF, HBO kullandıkları çalışmalarında VEGF ile HBO'nun sinerjistik etki ile rat fleplerinde sağkalımı artırdığını belirtmişlerdir(27). Park ve ark. ile Chen ve ark. ise FGF (fibroblast growth factor, fibroblast büyüme faktörü) ve HIF1 (hypoxia inducible factor) kullanarak yaptıkları çalışmalarında ise bu maddelerin yine flep sağkalımına olumlu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir(28, 29). Özkaya ve ark.

insan embriyonik membranı kullandıkları 32 rat içeren çalışmalarında insan embriyonik membranının flep sağ kalımında etkili olabileceğini belirtmişlerdir(30). Uzak Doğu geleneksel tıbbında kullanılan, çoğu bitkisel kökenli olmakla beraber, anti-inflamatuar etkileri yanında birçok etkisi olan maddeleri içeren maddeler de McFarlane flepler üzerinde çalışılmıştır ve bu maddelerin de (vinpocetine, salidroside, muscone, timokinon, naringin, curculigoside A, resveratrol, azadirachtin A) flep sağkalımına etkili olabileceği belirtilmiştir(31-38). İnsan vücudunda normalde bulunan, çeşitli hormonal ve enzimale etkileri olan melatonin, kalsitriol, omentin, adiponektin gibi etken maddeler de McFarlane flepler üzerinde çalışılmıştır ve yine bu maddelerin de yararlarının yüksek olasılıkla oksidatif stresi azaltma ve angiogenezi tetikleme yolu ile gerçekleştirebileceği belirtilmiştir(39-43). Bu paragrafta değerlendirilen maddelerin hiçbirinin rutin flep cerrahisinde kullanımı henüz yoktur.

Flep sağkalımını artırmaya yönelik olarak en çok çalışılan bir ilaç grubu da antitrombotik ilaçlardır. Çalışmamızda kullandığımız ilaçlar da bu grupta yer almaktadır. Sawada ve ark. çalışmalarında topikal heparinin ratlarda flep sağkalımını artırdığını belirtmişlerdir(44). Ritter ve ark. ise çalışmalarında heparinin ve düşük moleküllü heparinin, flep sağkalımını artırdığını ve mikrosirküler dolaşımı olumlu yönde etkilediklerini belirtmişlerdir. Anastomoz patensi açısından da düşük moleküllü heparinin daha az hematoma sebep olması sebebiyle heparinden daha üstün olduğunu belirtmişlerdir(45). Akan ve ark. ise çalışmalarında McFarlane fleplerde aspirin ve klopidoğreli kıyaslamışlardır, her iki ilacın da kontrol grubuna göre flep sağkalımı açısından etkili olduklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada aspirin ve klopidoğrel arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(46). Yine Ersoy ve ark. sadece klopidoğreli değerlendirdikleri çalışmalarında klopidoğrelinin flep sağkalımını artırmada etkili olduğunu belirtmişlerdir(47). Çelik ve ark. McFarlane flep sağkalımını ve fleplerde VEGF ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, heparinin ve trokserutin (vazoprotektif flavinoid) flep sağkalımını artırdığını belirtmişlerdir, bu çalışmada VEGF ekspresyonu açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir(48). Lin ve ark. ve Yan ve ark., çalışmalarında hirudinin flep sağkalımını artırdığını, hirudinin damarlarda rejenerasyonu ve rekanalizasyonu artırdığını ve anti-inflamatuar etki gösterdiğini savunmuşlardır(49, 50). Yine bivaluridinin ve tirofibanın da benzer etkileri olduğunu belirten çalışmalar da

literatürde yer almaktadır(51, 52). Fatemi ve ark. klopidoğrel ile düşük molekül ağırlıklı heparini izole ve beraber olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, sağkalım açısından sadece klopidoğrel'in etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır, bu çalışma düşük molekül ağırlıklı heparinin ve kombine kullanımının herhangi yararlı bir etkisinin olmadığını belirtmektedir(53). Uslu çalışmasında dipiridamolün flep sağkalımında etkili olabileceğini bildirmiştir(54). Bizim çalışmamız da yukarıda bahsedilen çalışmalara gerek tasarım gerek sonuç bakımından oldukça benzerdir. Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalar ve bizim çalışmamız, ratlar üzerinde yapılmış olup, bu çalışmalar antitrombotik ilaçların flep sağkalımını artırma, VEGF ekspresyonunu artırma, anti-inflamatuar etki mekanizmaları üzerinden etkili olduklarını savunmaktadırlar. Ancak bu ilaçların gerçekte kullanımında hala bir fikir birliği sağlanamamıştır. Literatürdeki klinik çalışmalar daha çok serbest flep cerrahisinde bu ilaçların kullanımını değerlendirmektedir. Deneysel çalışmalar ise çoğunlukla bizim çalışmamızdaki gibi McFarlane flepler üzerinde çalışılmıştır. Deneysel ve klinik çalışmalar arasında uyumsuzluk olduğunu belirten çalışmalar literatürde mevcuttur ve bu ilaçların kullanım ve doz tartışmaları hala devam etmektedir. Pan ve ark. serbest flep cerrahisi yapılan hastaları değerlendirdikleri meta-analizlerinde, aspirin ve heparin profilaksisinin flep kaybı açısından benzer sonuçları olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek doz düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının ise flep kaybını artırdığı sonucunu belirtmişlerdir(55). Lee ve ark. ise sistematik meta-analizlerinde bu ilaçların trombozu engelleme ve flep kaybını engelleme açısından kanıtlarının çok az sayıda olduğunu belirtmektedirler ve bu ilaçların risklerinin verecekleri faydanın ötesine geçebileceği konusunda dikkat çekmektedirler. Bu konuda yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu da vurgulamışlardır(56). Swartz ve ark. radial ön kol flebi uygulanan hastalarda kullanılan antitrombotik ilaçları değerlendirdikleri meta-analizlerinde bu ilaçların flep sağkalımı üzerinde etkilerinin olmadığını bildirmişlerdir(57). Barton ve ark. meta-analizlerinde bu ilaçların rutin kullanım protokollerinin olmadığını bildirmişlerdir(58). Literatürde bu ilaçların yararlarının oldukça düşük olduğunu bildiren meta-analizler yer almasına rağmen, rutin pratikte bu ilaçların kullanımına yüksek oranda devam edildiğini bildiren yayınlar da mevcuttur, Xipoleas ve ark. alt ekstremité rekonstrüksiyonu uygulanan hastaların cerrahlarına yaptıkları anket

sonuçlarında, cerrahların %84'ünün bu ilaçları preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak kullandıklarını bildirmiştir(59).

Mevcut literatür derlendiğinde, edoksabanın flep cerrahisi üzerinde denendiği herhangi bir çalışma ile karşılaşmamıştır, bu sebeple çalışmamız diğer çalışmalardan bu yönüyle ayrılmaktadır. Literatürde direkt trombin inhibitörü olan dabigatranın degloving yaralanması olan hastalarda etkili olduğunu bildiren, yine oral, direkt etkili faktör Xa inhibitörlerinden biri olan rivoraksabanın ise iskemi reperfüzyon hasarını engellemede etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(60, 61). Bu grup ilaçlar, diğer ilaçlara kıyasla daha yeni ilaçlar olup, bu ilaçlar üzerinde daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Morishima ve ark. edoksabanın farklı dozlarda, warfarin ve enoksaparin ile kıyaslandığı çalışmalarında, edoksabanın bu iki ilaca göre venöz trombozu engelleme ve kanama riski açısından üstün olduğunu göstermişlerdir(62). Morishima ve ark. yine bir başka çalışmalarında edoksabanın farklı dozlarındaki etkilerini değerlendirmişlerdir ve edoksabanın düşük dozlarda da ratlarda venöz trombozu engelleme konusunda başarılı olduğunu, bu ilacın akut trombozda da kullanılabileceğini bildirmişlerdir(63). Morishima ve ark. edoksabanı melagatran ve heparin ile kıyasladıkları başka çalışmalarında, bu ilacın intraserebral hemorajisi olan hastalarda daha güvenli kullanılabileceğini savunmuşlardır(64). Honda ve ark. ise edoksabanı tek başına, aspirinle ve klopidoğrelle kombine ederek kullandıkları rat çalışmalarında, her üç grubun da arteriyel trombozu engellemek açısından başarılı olduğunu bildirmişlerdir(65). Morishima ve Honda, yine bir başka çalışmalarında edoksabanın stent trombozunu engellemede de başarılı olduğunu bildirmişlerdir(66). Literatürde, yukarıda bildirilen yayınların aksine, edoksabanın hidrojen sülfid ve homosistein düzeylerinin artırarak venöz trombozu artırdığını iddia eden bir yayın da görülmüştür(67). Yukarıda tartışılan yayınlar ve edoksabanın olası etkileri, mevcut çalışmada flep cerrahisinde edoksabanın kullanılabiliirliği konusunda tarafımıza yol gösterici olmuştur. Atriyal fibrilasyonla beraber akut koroner sendrom öyküsü olan hastalarda girişimsel işlemler sonrası stent trombozu açısından yeni oral antikoagülanların (rivoraksaban, apiksaban, edoksaban) kullanımının, geleneksel terapilerle kıyaslandığı birçok kardiyolojik çalışma literatürde yer almaktadır(68-70). Mevcut literatür, bu konuda yapılacak olan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu da belirterek, yeni oral antikoagülanlarla beraber P2Y₁₂ inhibitörü

(klopidogrel vb.) kombinasyonunun diğer gruplara oranla daha az kanama riski ortaya koyduğundan söz etmektedir(70). Çalışmamızda bu kombinasyonun olası etkisi göz önüne alınarak, edoksabanın antitrombotik etkisi potansiyalize edilmek istenmiştir. Ancak çalışmamızda kombine tedavi alan grupta histopatolojik olarak daha fazla kanama odaklarına rastlanmıştır, bir rat kanama sebebiyle kaybedilmiştir. Bu bulgular, flep cerrahisinde flep başarısızlığına yol açan temel sebeplerden biri olan hematoma ve kanama riskinin bu grupta arttığını desteklemektedir. Literatürdeki bir rat çalışmasında da mevcut kombinasyonun kanama riskini artırdığından bahsedilmektedir(65).

Çalışmamızda flep sağkalımı açısından istatistiksel olarak kontrol ve deney grupları arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ancak literatürde en çok kullanılan flep modellerinden biri olmasına rağmen, McFarlane flebin güvenilirliğinin düşük olduğunu ve nekroz öngörülebilirliği açısından birtakım problemleri olduğunu bildiren birçok yayın mevcuttur(14, 71). Bu sebeple mevcut flebin birçok modifikasyonu çalışılmıştır. Kelly ve ark. tanımladıkları modifiye flepte nekroz oranının daha düşük olduğunu belirtmektedir(72). McFarlane flebin doğası gereği, istatistiksel olarak doğru sonuç elde edilebilmek için, flebin ratlardaki nekroz değişkenliği dikkate alınarak, daha büyük gruplarda mevcut çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda izole edoksaban kullanılan grupta (Grup 2), inflamasyon bulguları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Literatürde Faktör Xa'nın proinflamatuvar olarak görev aldığını ve inflamasyonu tetiklediğini gösteren birçok çalışma yer almaktadır(73-76), bu sebeple edoksabanın Faktör Xa inhibisyonu ile anti-inflamatuvar etkili olduğu söylenebilir. Yine aynı mekanizma ile, edoksabanın yara iyileşmesinin daha iyi gerçekleşmesi üzerinde etkili olduğu savunulabilir. Fibrozis açısından, çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre Grup 2'deki fibrozisin kontrol grubuna göre daha fazla olması, edoksabanın olası etkileri ile çelişmektedir ancak küçük örnek grubundaki sonuçları baz alarak kesin bir neticeye varmak çok doğru görülmemektedir. Grup 2 ile Grup 3, Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark olmaması da bu savı desteklemektedir. Neovaskülarizasyon ve VEGF ile boyanma açısından Grup 2'nin diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha başarılı olduğu izlenmiştir. Edoksabanın tek başına kullanımının gerek arteriyel gerek venöz

trombozu engelleyerek neovaskülarizasyonu ve VEGF ekspresyonunu artırdığı savunulabilir. Grup 3'te daha başarısız sonuçlar elde edilmesinin sebebi, daha önce bahsedildiği, gibi her iki ilacın beraber kullanılmasının kanama riskini artırmasıdır. Bu iki ilacın beraber kullanımı, flep cerrahisinde de komplikasyonları artırabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri, edoksabanın daha önce herhangi bir flep cerrahisi çalışmasında kullanılmamış olması ve ilacın histopatolojik olarak etkili olabileceğini destekleyen sonuçların elde edilmiş olması olarak gösterilebilir. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise, çalışmanın tasarımı gereği McFarlane flebin random paternde beslenen bir flep olması ve herhangi bir mikrocerrahi işlem uygulanmamış olması, en sık kullanılan ilaçlar olan aspirin ve heparinlerin çalışmaya dahil edilmemesi, edoksabanın tek bir dozda (3mg/kg) kullanılmış olması gösterilebilir. Ancak çalışmamız, edoksaban ile ilgili olarak gelecekte yapılabilecek olan birçok çalışmaya ışık tutabilir ve birçok çalışma tasarımına yol gösterebilir.

6. SONUÇ

Edoksaban, ratlarda planlanan McFarlane fleplerde anti-inflamatuar etkisi ile inflamasyonu azaltır, epitelizasyonu ve yara iyileşmesini artırır. Edoksaban, arteriyel ve venöz trombozları engelleme mekanizması ile neovaskülarizasyona öncülük ederek, VEGF salınımını uyarır. Edoksaban, flep sağkalımını olumlu yönde etkileyebilecek olan bir ajan olabilir, bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Wei F-C, Mardini S. Flaps and reconstructive surgery 2017.
2. Chung KC. Grabb and Smith's plastic surgery 2020.
3. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. London: Elsevier Health Sciences; 2015.
4. Brunton LL, Knollmann BrC, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's : the pharmacological basis of therapeutics 2018.
5. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill; 2018.
6. Taylor GI, Palmer JH. 'Angiosome theory'. British journal of plastic surgery. 1992 May-Jun;45(4):327-8.
7. Saint-Cyr M, Wong C, Schaverien M, Mojallal A, Rohrich RJ. The perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. Plastic and reconstructive surgery. 2009 Nov;124(5):1529-44.
8. Cormack GC, Lamberty BG. A classification of fascio-cutaneous flaps according to their patterns of vascularisation. British journal of plastic surgery. 1984 Jan;37(1):80-7.
9. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. Plastic and reconstructive surgery. 1981 Feb;67(2):177-87.
10. Kalaskar DM, Butler PEM, Ghali S. Textbook of plastic and reconstructive surgery. 2016.
11. May JW, Jr., Chait LA, O'Brien BM, Hurley JV. The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. Plastic and reconstructive surgery. 1978 Feb;61(2):256-67.
12. McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. Plastic and reconstructive surgery. 1965 Feb;35:177-82.
13. Briggs PC. The McFarlane flap. Plastic and reconstructive surgery. 1987 Sep;80(3):472-3.
14. Dunn RM, Mancoll J. Flap models in the rat: a review and reappraisal. Plastic and reconstructive surgery. 1992 Aug;90(2):319-28.
15. Toomey JM, Conoyer JM, Ogura JH. Vasodilating agents in augmentation of skin flap survival. Otolaryngology and head and neck surgery. 1979 Nov-Dec;87(6):757-62.
16. Roth AG, Briggs PC, Jones EW, Heckler FR. Augmentation of skin flap survival by parenteral pentoxifylline. British journal of plastic surgery. 1988 Sep;41(5):515-20.
17. Price MA, Pearl RM. Multiagent pharmacotherapy to enhance skin flap survival: lack of additive effect of nitroglycerin and allopurinol. Annals of plastic surgery. 1994 Jul;33(1):52-6.
18. Brewer MB, Stump AL, Holton LH, Janes LE, Silverman RP, Singh DP. Effects of systemic tadalafil on skin flap survival in rats. Eplasty. 2012;12:e45.
19. Aral M, Tuncer S, Şencan A, Elmas Ç, Ayhan S. The effect of thrombolytic, anticoagulant, and vasodilator agents on the survival of random pattern skin flap. Journal of reconstructive microsurgery. 2015 Sep;31(7):487-92.
20. Choi JA, Lee KC, Kim MS, Kim SK. Comparison of prostaglandin E1 and sildenafil citrate administration on skin flap survival in rats. Archives of craniofacial surgery. 2015 Aug;16(2):73-9.
21. Öksüz M, Yüce S, Koçak Ö F, Canbaz Y, Rağbetli M, Mercantepe T. Effects of ozone pretreatment on viability of random pattern skin flaps in rats. Journal of plastic surgery and hand surgery. 2015 Oct;49(5):300-5.

22. Qin YH, Jiao HS, Li AS, Jiao Y, Wei LM, Zhang J, et al. Transdermal application of azithromycin-amlodipine-heparin gel enhances survival of infected random ischaemic flap. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2015;49(6):319-26.
23. Görgülü T, Guler R, Olgun A, Torun M, Kargi E. Evaluation of the effect of bosentan-mediated endothelin receptor blockade on flap survival in rats: an experimental study. *Facial plastic surgery : FPS*. 2016 Aug;32(4):431-7.
24. Pedretti S, Rena CL, Orellano LAA, Lazari MG, Campos PP, Nunes TA. Benefits of pentoxifylline for skin flap tissue repair in rats. *Acta cirurgica brasileira*. 2020;35(11):e301105.
25. Brinkman JN, Derks LH, Klimek M, Mureau MA. Perioperative fluid management and use of vasoactive and antithrombotic agents in free flap surgery: a literature review and clinical recommendations. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2013 Jul;29(6):357-66.
26. Kryger Z, Zhang F, Dogan T, Cheng C, Lineaweaver WC, Buncke HJ. The effects of VEGF on survival of a random flap in the rat: examination of various routes of administration. *British journal of plastic surgery*. 2000 Apr;53(3):234-9.
27. Xie XG, Zhang M, Dai YK, Ding MS, Meng SD. Combination of vascular endothelial growth factor-loaded microspheres and hyperbaric oxygen on random skin flap survival in rats. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015 Sep;10(3):954-8.
28. Park HJ, Lee S, Kang KH, Heo CY, Kim JH, Yang HS, et al. Enhanced random skin flap survival by sustained delivery of fibroblast growth factor 2 in rats. *ANZ journal of surgery*. 2013 May;83(5):354-8.
29. Chen GJ, Chen YH, Yang XQ, Li ZJ. Nano-microcapsule basic fibroblast growth factor combined with hypoxia-inducible factor-1 improves random skin flap survival in rats. *Molecular medicine reports*. 2016 Feb;13(2):1661-6.
30. Ozkaya O, Egemen O, Yeşilada A, Sakız D, Ugurlu K. The effect of nonpreserved human amniotic membrane on the survival of ischaemic skin flaps in rats. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2012 Dec;65(12):1700-5.
31. Xiao-Xiao T, Sen-Min W, Ding-Sheng L. Effects of vinpocetine on random skin flap survival in rats. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2013 Jul;29(6):393-8.
32. Deheng C, Kailiang Z, Weidong W, Haiming J, Daoliang X, Ningyu C, et al. Salidroside promotes random skin flap survival in rats by enhancing angiogenesis and inhibiting apoptosis. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2016 Oct;32(8):580-6.
33. Kailiang Z, Yihui Z, Dingsheng L, Xianyao T. Effects of muscone on random skin flap survival in rats. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2016 Mar;32(3):200-7.
34. Kocak OF, Bozan N, Oksuz M, Yuce S, Demir CY, Bulut G, et al. The effect of the active ingredient thymoquinone on flap viability in random pattern flaps in rats. *The Journal of membrane biology*. 2016 Aug;249(4):513-22.
35. Cheng L, Chen T, Tu Q, Li H, Feng Z, Li Z, et al. Naringin improves random skin flap survival in rats. *Oncotarget*. 2017 Nov 7;8(55):94142-50.
36. Chen T, Tu Q, Cheng L, Li Z, Lin D. Effects of curculigoside A on random skin flap survival in rats. *European journal of pharmacology*. 2018 Sep 5;834:281-7.
37. Lin J, Lin R, Li S, Wu H, Ding J, Xiang G, et al. Protective effects of resveratrol on random-pattern skin flap survival: an experimental study. *American journal of translational research*. 2019;11(1):379-92.
38. He JB, Fang MJ, Ma XY, Li WJ, Lin DS. Angiogenic and anti-inflammatory properties of azadirachtin A improve random skin flap survival in rats. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)*. 2020 Dec;245(18):1672-82.

39. Tunç S, Kesiktaş E, Yılmaz Y, Açikalin A, Oran G, Yavuz M, et al. Assessing the effects of melatonin and N-acetylcysteine on the McFarlane flap using a rat model. *Plastic surgery (Oakville, Ont)*. 2016 Fall;24(3):204-8.
40. Zhou KL, Zhang YH, Lin DS, Tao XY, Xu HZ. Effects of calcitriol on random skin flap survival in rats. *Scientific reports*. 2016 Jan 6;6:18945.
41. Chen L, Zhou K, Chen H, Li S, Lin D, Zhou D. Calcitriol promotes survival of experimental random pattern flap via activation of autophagy. *American journal of translational research*. 2017;9(8):3642-53.
42. Efeoğlu FB, Gökkaya A, Karabekmez FE, Fırat T, Gorgu M. Effects of omentin on flap viability: an experimental research on rats. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2019 Dec;53(6):347-55.
43. Tu Q, Liu S, Chen T, Li Z, Lin D. Effects of adiponectin on random pattern skin flap survival in rats. *International immunopharmacology*. 2019 Nov;76:105875.
44. Sawada Y, Hatayama I, Sone K. The effect of continuous topical application of heparin on flap survival. *British journal of plastic surgery*. 1992 Oct;45(7):515-8.
45. Ritter EF, Cronan JC, Rudner AM, Serafin D, Klitzman B. Improved microsurgical anastomotic patency with low molecular weight heparin. *Journal of reconstructive microsurgery*. 1998 Jul;14(5):331-6.
46. Akan M, Cakir B, Misirlioğlu A, Yildirim S, Taylan G, Aköz T. Effects of clopidogrel and high dose aspirin on survival of skin flaps in rats. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 2005;39(1):7-10.
47. Ersoy A, Sevin K, Sevin A, Serel S. Effects of clopidogrel on survival of rat skin flaps. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2007;60(8):861-3.
48. Celik A, Ersoy OF, Ozkan N, Kayaoglu HA, Ozugurlu F, Cakir EA, et al. Comparison of the effects of troxerutin and heparinoid on flap necrosis. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2010 May;63(5):875-83.
49. Lin DS, Zheng X, Li ZJ, Zhang YP, Wang AY, Xie XG, et al. Effect of hirudin on random skin flap survival in rats. *Zhonghua zheng xing wai ke za zhi = Zhonghua zhengxing waikexue = Chinese journal of plastic surgery*. 2011 Jan;27(1):35-9.
50. Yan Y, Pan X, Lin B, Lin G, Yin G. Effect of natural hirudin on revascularization of ischemic skin flaps in rats by Micro-CT. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiu fu chongjian waikexue = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. 2020 Mar 15;34(3):382-6.
51. Cai LY, Wang T, Lin DS, Lu D. Effects and related mechanism of bivalirudin on the survival of random skin flap on the back of rat. *Zhonghua shao shang za zhi = Zhonghua shaoshang zazhi = Chinese journal of burns*. 2017 Apr 20;33(4):228-32.
52. Cheng L, Chen T, Li H, Feng Z, Li Z, Lin D. Effects of tirofiban on random skin flap survival in rats. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2018 Feb;34(2):138-44.
53. Fatemi MJ, K SF, SZ SJ, Mousavi SJ, Pedram MS. The effect of enoxaparin and clopidogrel on survival of random skin flap in rat animal model. *World journal of plastic surgery*. 2012 Jul;1(2):64-70.
54. Uslu AB. Effect of dipyridamole on random pattern skin flap viability in rats. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2020 Aug;54(4):240-7.
55. Pan XL, Chen GX, Shao HW, Han CM, Zhang LP, Zhi LZ. Effect of heparin on prevention of flap loss in microsurgical free flap transfer: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(4):e95111.
56. Lee KT, Mun GH. The efficacy of postoperative antithrombotics in free flap surgery: a systematic review and meta-analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015 Apr;135(4):1124-39.

57. Swartz JE, Aarts MC, Swart KM, Disa JJ, Gerressen M, Kuo YR, et al. The value of postoperative anticoagulants to improve flap survival in the free radial forearm flap: a systematic review and retrospective multicentre analysis. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2015 Dec;40(6):600-9.
58. Barton BM, Riley CA, Fitzpatrick JC, Hasney CP, Moore BA, McCoul ED. Postoperative anticoagulation after free flap reconstruction for head and neck cancer: A systematic review. *The Laryngoscope*. 2018 Feb;128(2):412-21.
59. Xipoleas G, Levine E, Silver L, Koch RM, Taub PJ. A survey of microvascular protocols for lower extremity free tissue transfer II: postoperative care. *Annals of plastic surgery*. 2008 Sep;61(3):280-4.
60. Özbudak E, Eraldemir FC, Arıkan AA, Şahin D, Maral Kır H, Kurt T, et al. An evaluation of rivaroxaban and clopidogrel in a rat lower extremity ischemia-reperfusion model: An experimental study. *Türk gogus kalp damar cerrahisi dergisi*. 2019 Oct;27(4):513-20.
61. Ural A, Bilgen F, Altıntaş Aykan D, Bahar AY, Bekerecioğlu M, Altıntaş Ural D. Effects of dabigatran and fondaparinux on degloving injuries: An experimental study. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*. 2020 May;26(3):343-50.
62. Morishima Y, Honda Y, Kamisato C, Tsuji N, Kita A, Edo N, et al. Comparison of antithrombotic and haemorrhagic effects of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, with warfarin and enoxaparin in rats. *Thrombosis research*. 2012 Sep;130(3):514-9.
63. Morishima Y, Kamisato C, Honda Y. Treatment of venous thrombosis with an oral direct factor Xa inhibitor edoxaban by single and multiple administrations in rats. *European journal of pharmacology*. 2014 Nov 5;742:15-21.
64. Shirasaki Y, Morishima Y, Shibano T. Comparison of the effect of edoxaban, a direct factor Xa inhibitor, with a direct thrombin inhibitor, melagatran, and heparin on intracerebral hemorrhage induced by collagenase in rats. *Thrombosis research*. 2014 Apr;133(4):622-8.
65. Honda Y, Kamisato C, Morishima Y. Prevention of arterial thrombosis by edoxaban, an oral factor Xa inhibitor in rats: monotherapy and in combination with antiplatelet agents. *European journal of pharmacology*. 2016 Sep 5;786:246-52.
66. Morishima Y, Honda Y, Kamisato C. Prevention of stent thrombosis in rats by a direct oral factor Xa inhibitor edoxaban. *Pharmacology*. 2019;103(1-2):17-22.
67. Song W, Ci H, Tian G, Zhang Y, Ge X. Edoxaban improves venous thrombosis via increasing hydrogen sulfide and homocysteine in rat model. *Molecular medicine reports*. 2017 Nov;16(5):7706-14.
68. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15.
69. Fitchett D, Verma A, Eikelboom J, Madan M, Cohen E, Bell A, et al. Prevention of thromboembolism in the patient with acute coronary syndrome and atrial fibrillation: the clinical dilemma of triple therapy. *Current opinion in cardiology*. 2014 Jan;29(1):1-9.
70. Kuno T, Ueyama H, Takagi H, Ando T, Numasawa Y, Briasoulis A, et al. Meta-analysis of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of cardiology*. 2020 Feb 15;125(4):521-7.
71. Hammond DC, Brooksher RD, Mann RJ, Beernink JH. The dorsal skin-flap model in the rat: factors influencing survival. *Plastic and reconstructive surgery*. 1993 Feb;91(2):316-21.

72. Kelly CP, Gupta A, Keskin M, Jackson IT. A new design of a dorsal flap in the rat to study skin necrosis and its prevention. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2010 Sep;63(9):1553-6.
73. Borensztajn K, Peppelenbosch MP, Spek CA. Factor Xa: at the crossroads between coagulation and signaling in physiology and disease. *Trends in molecular medicine*. 2008 Oct;14(10):429-40.
74. Borensztajn K, Stiekema J, Nijmeijer S, Reitsma PH, Peppelenbosch MP, Spek CA. Factor Xa stimulates proinflammatory and profibrotic responses in fibroblasts via protease-activated receptor-2 activation. *The American journal of pathology*. 2008 Feb;172(2):309-20.
75. Bukowska A, Zacharias I, Weinert S, Skopp K, Hartmann C, Huth C, et al. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. *European journal of pharmacology*. 2013 Oct 15;718(1-3):114-23.
76. Spronk HM, de Jong AM, Crijns HJ, Schotten U, Van Gelder IC, Ten Cate H. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovascular research*. 2014 Mar 1;101(3):344-51.

8. EKLER

8.1. EK 1-ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 06/02/2019
TOPLANTI NO : 2019-4
DOSYA NO : 2019-6
KARAR NO : 2019-4-22

Yürütücülüğünü Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği doktorlarından Dr. Ömercan Yağız ÖKSÜZ'ün yaptığı; araştırmacı olarak Prof. Dr. Ramazan Erkin ÜNLÜ, Op. Dr. Murat İĞDE, Op. Dr. Burak YAŞAR, Op. Dr. Hasan Murat ERGANİ ve Dr. Ahmet KAPLAN'ın katıldığı "Ratlarda Random Paternli Dorsal Fleplerde Edoksabanın Flep Yaşayabilirliğine Etkisinin Araştırılması" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzca incelenmiş olup, söz konusu çalışmanın Üniversite senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"ne göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Rat
Hayvan Sayısı : 30
Geçerlilik Süresi : 01/06/2019-01/06/2020

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof. Dr. Nuri YİĞİT (Üye)	Zooloji Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof. Dr. Fatin CEDDEN (Üye)	Hayvan Yetiştirme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	E	
Prof. Dr. Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü	Ziraat Fakültesi	K	
Prof. Dr. Emine DEMİREL YILMAZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR (Üye)	Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM (Üye)	Cerrahi Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	

Adres: Ankara Üniversitesi Rektörlüğü 06100 - Tandoğan/ANKARA Telefon : 0 (312) 212 60 40 / 2101 Faks : 0 (312) 212 60 49

Dr. Öğr. Üyesi Atilla ÖZGÜR (Üye)	Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E
Uzm. Vet. Hek. Atilla İŞGÖREN (Üye)	Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı	Tıp Fakültesi	E
Dr. Vet. Hek. Gürbüz ERTÜRK (Üye)	Active Veteriner Sağlık Merkezi	Serbest	E
Uzm. Vet. Hek. Hüseyin DEDE (Üye)	Veteriner Hekimler Derneği	Serbest	E
Fatma Aysun COŞKUN (Üye)	İktisat	Serbest	K