



**T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİĞARA DUMANINA MARUZ
BIRAKILAN RATLARDA RANDOM PATERNLİ CİLT
FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİNE SİLDENAFİLİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sedat VATANSEVER

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanlık Tezi

2013

**T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİĞARA DUMANINA MARUZ
BIRAKILAN RATLARDA RANDOM PATERNLİ CİLT
FLEPLERİNİN YAŞAYABİLİRLİĞİNE SİLDENAFİLİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sedat VATANSEVER

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİMDALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. M. Tonguç İŞKEN
Anabilim Dalı Başkanı: Doç. Dr. M. Tonguç İŞKEN

Etik Kurul Onayı: 15.01.2013 KOÜ HADYEK 1/5-2013
Proje No: 2013/ 05

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
I ÖNSÖZ	5
II. KISALTMALAR	6
III. ŞEKİLLER DİZİNİ	8
IV. TABLOLAR DİZİNİ	10
1. GİRİŞ	11
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1 FLEP CERRAHİSİ	13
2.1.1 TARİHÇE	13
2.1.2 FLEP SINIFLAMASI	13
2.1.3 FLEP FİZYOLOJİSİ	15
2.1.4 FLEP PATOFİZYOLOJİSİ	17
2.1.5 RANDOM PATARNLİ FLEPLERİN YAŞAYAN ALANLARININ ARTIRILMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER	18
2.3 SİGARA	22
2.3.1 GAZ FAZİ	23
2.3.2 TANECİKLİ FAZ	24
2.3.3 SİGARA ve FLEP CERRAHİSİ	27
2.4 SİLDENAFİL	30
2.4.1 PDE (Fosfodiesteraz) AİLESİ	31
2.4.2 SİLDENAFİL FARMAKOKİNETİĞİ	32
2.4.3 SİLDENAFİL ve İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ	33
2.4.4 SİLDENAFİLİN YAN ETKİLERİ	33
2.4.5 SİLDENAFİL ve FLEP CERRAHİSİ	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1 DENEKLER	36
3.2 GRUPLAR	36
3.3 SİGARA MARUZ BIRAKMA DÜZENEĞİ	37
3.4 SİGARA MARUZİYETİ	41
3.5 SİLDENAFİLİN UYGULANMASI	41
3.6 ANESTEZİ VE AMELİYAT	42
3.7 DEĞERLENDİRME	44
3.8 İSTATİSTİK	44

4. BULGULAR	46
4.1 GRUPLARDAKİ DENEKLERİN DENEY SONU ÖLÇÜLEN FLEP YAŞAYAN ALANLARI	46
4.1.1 FLEP YAŞAYAN ALANLARININ İSTATİSTİKİ YORUMU	51
4.2 GRUPLARDAKİ DENEKLERİN DENEY SONU ÖLÇÜLEN HEMOGLOBİN DEĞERLERİ	53
4.3 GRUPLARDAKİ DENEKLERİN DENEY SONU ÖLÇÜLEN HEMATOKRİT DEĞERLERİ	56
4.4 İNSİZYON HATTINDAKİ YARA İYİLEŞMESİNİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ	59
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	73
7. ÖZET	74
8. ABSTRACT	76
9. KAYNAKLAR	79

I ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde, klinik ve cerrahi deneyimleri yanında, plastik ve rekonstrüktif cerrahi etik ve kültürünü yansıtan, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, mesleki birlikteliğimiz boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her an varlığını hissettiğim hocam, ağabeyim, Anabilim Dalı Başkanım **Doç. Dr. M. Tonguç İşken'e**

Benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sürekli desteklerini hissettiğim, beraberliklerinde sevgi, saygı ve dayanışmayı öğrendiğim sayın hocalarım; **Doç. Dr. Hakan Ağır, Doç. Dr. M. Şahin Alagöz, Doç. Dr. Çiğdem Ünal ve Doç. Dr. S. Cenk Şen'e**

Tezimin histopatolojik incelemelerinde özenli çalışmalarıyla destek ve katkılarda bulunan, sayın hocam, **Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Vural'a**

Deneysel çalışmalar safhasında yardımlarını esirgemeyen, arkadaşlarım, dostlarım **Vet. Hek. Cüneyt Özer ve Vet. Tek. Kadir Akgül'e**

Evliliğim boyunca her zaman yanımda olan, desteğini ve sevgisini eksik etmeyen sıkıntılarımızı ve sevinçlerimizi birlikte yaşadığımız, paylaştığımız, yol arkadaşım dayanağım, biricik karım **M. Mükerrerem Vatansever'e**

Varlığı dayanma ve yaşama sevincim olan, canım, bitanem, her şeyim, biricik kızım **S. Ceren Vatansever'e**

Çalışma için üretilen “Modifiye Walton Sigara Dumanına Maruz Bırakma Düzeneği” nin şematik teknik çizimini gerçekleştiren, canım kardeşim, **Fuat Vatansever'e**

Varlığımı borçlu olduğum, her zaman sevgilerini hissettiğim, hakları ödenmez bildiğim, biricik babam **Recep Vatansever** ve annem **Revasiye Vatansever'e**

Her zaman ailemizin yanında, hatta birçok kez arkasında bulunan, sevgili kayın pederim **Ruşen Türk** ve kayın validem **Emine Türk'e**

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte dostluk ve dayanışma içinde çalıştığımız anabilim dalımdaki değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sedat Vatansever

KOÜ Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi

II. KISALTMALAR

- **TRAM:** Transvers Rektus Abdominis Miyokutan Flep
- **ADP:** Adenozindifosfat
- **ATP:** Adenozintrifosfat
- **GTP:** Guanozintrifosfat
- **GMP:** Guanozinmonofosfat
- **cGMP:** Siklik Guanozinmonofosfat
- **cAMP:** Siklik Adenozinmonofosfat
- **PK-G:** Protein Kinaz G
- **NO:** Nitrikoksit
- **NOS:** Nitrik Oksit Sentetaz
- **eNOS:** Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
- **nNOS:** Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz
- **iNOS:** İnhibitör Nitrik Oksit Sentetaz
- **NADP:** Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
- **PGI₂:** Prostaglandin I₂
- **PGF_{2α}:** Prostaglandin F_{2α}
- **PGE₁:** Prostaglandin E₁
- **TXA₂:** Tromboksan A₂
- **LTC₄:** Lökotrien C₄
- **LTD₄:** Lökotrien D₄
- **IL₁:** İnterlökin 1
- **TNF:** Tümör Nekroz Faktörü
- **PDE:** Fosfodiesteraz Enzimi
- **VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- **HBO:** Hiperbarik Oksijen
- **mRNA:** Mesajcı Ribonükleik asit

- **aa:** Aminoasit
- **Ca:** Kalsiyum
- **lt:** Litre
- **ml:** Mililitre
- **dk:** Dakika
- **CO₂:** Karbondioksit
- **NO₂:** Azotdioksit
- **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- **VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
- **LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein
- **COX:** Siklooksijenaz
- *: $p < 0,05$
- **: $p < 0,01$
- ***: $p < 0,001$
- ****: $p < 0,0001$
- **M.Ö.:** Milattan önce
- **yy:** Yüzyıl
- **µm:** Mikrometre
- **ppm: (Parts per million)** Milyonda bir birime verilen isimdir. (Herhangi bir karışımda toplam madde miktarının milyonda 1 birimlik maddesine 1 ppm denir.)
- **“K” grubu (n=12):** Sigara dumanına maruz bırakılmayan ve sildenafil verilmeyen kontrol grup
- **“V” grubu (n=12):** Sigara dumanına maruz bırakılmayıp, ameliyat sonrası 1 hafta süreyle 10 mg/kg/gün oral sildenafil tedavisi verilen grup
- **“S” grubu (n=12):** Ameliyat öncesi 8 hafta boyunca günde 2 saat süreyle sigara dumanına maruz bırakılıp, ameliyat sonrası sildenafil tedavisi verilmeyen grup
- **“S+V” grubu (n=12):** Ameliyat öncesi 8 hafta boyunca günde 2 saat süreyle sigara dumanına maruz bırakılıp, ameliyat sonrası 1 hafta süreyle 10 mg/kg/gün oral sildenafil tedavisi verilen grup

III. ŞEKİLLER DİZİNİ

- **Şekil 1:** Deri arterial desteği ve pleksuslar
- **Şekil 2:** Sildenafilin kimyasal yapısı
- **Şekil 3:** Fosfodiesteraz 5 fizyolojisi
- **Şekil 4:** Modifiye Walton Sigara Dumanına Maruz Bırakma Düzenegi'nin şematik gösterimi
- **Şekil 5:** Çalışma için üretilen Modifiye Walton Sigara Dumanına Maruz Bırakma Düzenegi'nin şematik çizimi
- **Şekil 6:** Sigara dumanına maruz bırakma düzenegi, ön görünüm
- **Şekil 7:** Sigara dumanına maruz bırakma düzenegi, üst görünüm
- **Şekil 8:** Sigara dumanına maruz bırakma düzenegi, sigara dumanı üretim bölümü
- **Şekil 9:** Orogastrik tüp yardımıyla sildenafil verilişi
- **Şekil 10:** 3X10 cm şablon yardımıyla flep planlaması
- **Şekil 11:** Flebin kaldırılışı
- **Şekil 12:** Flebin yerine iadesi ve sütüre edilmesi
- **Şekil 13:** Flep yaşayan alanları milimetrekaare olarak ölçülmesi
- **Şekil 14:** Cilt biyopsilerinin alınması
- **Şekil 15:** Kontrol grup deneğin fotoğrafı
- **Şekil 16:** Sildenafil grup deneğin fotoğrafı
- **Şekil 17:** Sigara grup deneğin fotoğrafı
- **Şekil 18:** Sigara+ Sildenafil grup deneğin fotoğrafı
- **Şekil 19:** Grupların ortalama yaşayan flep alanları, grafikte gösterilmesi
- **Şekil 20:** Grupların ortalama yaşayan flep alanları, dağılım
- **Şekil 21:** Grupların ortalama hemoglobin değerleri, grafikte gösterilmesi
- **Şekil 22:** Grupların ortalama hemoglobin değerleri, dağılım
- **Şekil 23:** Grupların ortalama hematokrit değerleri, grafikte gösterilmesi
- **Şekil 24:** Grupların ortalama hematokrit değerleri, dağılım

- **Şekil 25:** Sigara dumanına maruz bırakılmayan gruba ait histopatolojik inceleme
- **Şekil 26:** Sigara dumanına maruz bırakılan gruba ait histopatolojik inceleme



IV. TABLOLAR DİZİNİ

- **Tablo 1:** PDE'lerin substratları ve vücut dağılımları
- **Tablo 2:** Sildenafil ile etkileşim gösteren ilaçlar ve maddeler
- **Tablo 3:** Çalışma Planı
- **Tablo 4:** Gruplardaki deneklerde ölçülen flep yaşayan alan verileri
- **Tablo 5:** Grupların flep yaşayan alanlarının Tukey's çoklu karşılaştırma testine göre p değerleri.
- **Tablo 6:** Gruplardaki deneklerin ölçülen hemoglobin verileri
- **Tablo 7:** Grupların hemoglobin değerlerinin Tukey's çoklu karşılaştırma testine göre p değerleri.
- **Tablo 8:** Gruplardaki deneklerin ölçülen hematokrit verileri
- **Tablo 9:** Grupların hematokrit değerlerinin Tukey's çoklu karşılaştırma testine göre p değerleri.
- **Tablo 10:** Histopatolojik inceleme kriterleri

1. GİRİŞ

Plastik cerrahi disiplinde vücuttaki defektlere yaklaşım en basitten komplike olana doğru sıralanır. Bir defektin onarılmasında genellikle; primer iyileşme, sekonder iyileşme, deri greftiyle onarım, yakın flepler, uzak flepler ve serbest doku aktarımları ile onarım sıralaması izlenir. En basit seçenek çoğu zaman ilk tercih olsada; artan bilgi ve mikrocerrahideki teknolojik gelişmeler nedeniyle uygun olgularda üst basamaklar ilk tedavi seçeneği olabilmektedir.¹

Yara iyileşmesinde iyi bir sonuca ulaşabilmek için uygun cerrahi tekniğin yanında lokal ve sistemik olarak da en uygun koşulların sağlanması gerekmektedir. Yara iyileşmesini bozan sistemik etkenler arasında; ağır anemi, diabet, immunsupresyon, bağ doku hastalıkları, beslenme bozuklukları, iyonize radyasyon, ağır sistemik hastalıklar, alkolizm ve sigara kullanımı önemli yer tutmaktadır.²

Sigara, kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklar başta olmak üzere değişik kanserlerde çok ciddi sorunlara yol açmaktadır. Sigara, genel sağlığı birçok açıdan olumsuz etkilemesinin yanında özellikle plastik cerrahiyi ilgilendiren operasyonlarda istenmeyen sorunlar yaratmaktadır. Yüz germe, abdominoplasti, meme rekonstrüksiyonu gibi deri, kas-deri flepleri ile yapılan ameliyatlarda yara problemleri ve sonrasında doku kayıpları ile karşılaşmaktadır. Birçok yazar, sigara içenlerin cerrahi operasyonlarında kötü sonuçlar aldığını bildirmiştir.²⁻⁷

Random paternli flepler, plastik cerrahide oldukça sık kullanılmaktadır. Anatomik ve fizyolojik davranış özellikleri ile birçok araştırmaya konu olmuştur. Kısmi ve tam flep kayıpları önemli bir sorun oluşturmaktadır. Cerrahi başarısızlık yanında, artmış ameliyat sayısı, hastane kalış süresi, ekonomik kayıp ve psikolojik harabiyet, flep sağ kalımının artırılmasına yönelik çeşitli yöntemlerin kullanılmasını zorunlu kılmaktadır.

Random paternli flepler, subdermal pleksustan beslenir. Yüz germe ameliyatında kaldırılan flep, sigaranın olumsuz etkilerinin izlendiği random paternli fleplere güzel bir örnektir. Flebin en distal bölgesi olan kulak arkasında nekroz görülme olasılığı sigara içenlerde artmaktadır. Abdominoplasti ameliyatlarında da geniş random paternli flepler kaldırılmaktadır. Sigara içenlerde yapılan abdominoplasti ameliyatlarında, mekanik herhangi bir problem olmaksızın flebin en distal bölgesi olan göbek altı orta hatta nekroz görülebilmektedir. Meme küçültme ameliyatları da random paternli fleplerle

gerçekleştirilmektedir. Sigara, medial ve lateral fleplerin yaşayabilirliğini azaltmakta, meme başı-areola beslenmesini etkileyerek olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir.⁸

Sigara içenlerde gerek mastektomilerden sonra cilt fleplerinde, gerekse TRAM ile yapılan meme rekonstrüksiyonlarında yüksek oranda komplikasyonlar görüldüğünden serbest TRAM ile rekonstrüksiyonun yapılmasının önerildiği bilinmektedir.⁶

Literatürde flep canlılığı ve sigara içimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı oldukça çok sayıda yayına rastlanır. Birçok çalışmada sigaranın içindeki maddelerden en fazla nikotin üzerinde durulmuş ve deney hayvanlarında flep canlılığı ile ilgili çalışmalar nikotin ile yapılmıştır. Ancak sigaranın zararlı etkilerini yalnız başına nikotin yapmamaktadır. Sigaranın içinde 4000'e yakın zararlı madde bulunmaktadır.^{4,9}

Sildenafil, fosfodiesteraz 5 (PDE5)'in güçlü ve seçici inhibitörüdür ve nitrik oksit (NO)'e bağlı vasküler düz kaslarda gevşemeye neden olur. PDE5 enzimi, siklik guanozinmonofosfat (cGMP)'yi inaktive etmektedir.¹⁰

Sildenafil, vazodilatasyon etkisi nedeniyle günümüzde erektil disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyonun tedavisinde klinik olarak yaygın kullanılmaktadır. Vazodilatasyon etkisi dışında trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, endotelial NO'yu artırdığı, anti-inflamatuar ve anti-oksidatif etkilerinin olduğu da bilinmektedir.¹¹⁻¹³

Sigara bağımlısı hastalar oldukça yaygındır. Plastik cerrahi açısından baktığımızda, sigaraya bağlı olası risklerin azaltılmasındaki seçenekler araştırıldığında bu konunun yeterince irdelenmediği dikkatimizi çekti.

Araştırmamızda, öncelikle sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda ve beraberinde sigara dumanına maruz bırakılmayan diğer grup ratlarda random paternli cilt fleplerinin yaşayabilirliğine oral sildenafil tedavisinin etkisi planlanarak gerçekleştirildi.

Çalışmanın temeli; sigara maruziyeti ile vasküler yapıların bozulması, vazokonstriksiyon, artmış trombosit agregasyonu, serbest oksijen radikal hasarı, kan reolojisinin değişmesi ve bunların da random patern cilt fleplerinin yaşayabilirliğine olan olumsuz etkilerinin, bir PDE 5 inhibitörü ajan olan sildenafil ile azaltılabileceğinin araştırılmasına dayanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 FLEP CERRAHİSİ

Flep; doku eksikliklerinin onarımı için vücudun belirli bölgelerinden hazırlanan, tabanı veya pedikülünden giren arter ve venler ile beslenen deri, deri altı, fasya, kas, kemik ya da bu dokuların bir kısmını bir arada içeren doku parçasıdır. Hazırlandığı bölgeye verici (donör) alan, taşındığı bölgeyede alıcı alan adı verilir. Flebin verici alana bağlı kalan proksimalindeki deri kısmına tabanı ya da pedikülü denmektedir. Flebin vasküler kaynağı deri, deri altı, derin fasya ve kas içerebilen bu pedikül içerisinden geçmektedir.

2.1.1 TARİHÇE

Flep cerrahisinin tarihi, Sushruta Samita'nın nazal rekonstrüksiyon için yanak flebini tanımladığı M.Ö.600'lü yıllara dayanmaktadır. İlk yıllarda tanımlanan cerrahi prosedürler, cildi komşu bir alana taşıyan pivotal fleplerdir. Cildi komşu alana rotasyon yapmadan transferini sağlayan ilerletme fleplerini ise ilk Fransızlar tanımlamıştır. Dokuları uzağa taşıyan pediküllü flepler, İtalyan literatürlerinde karşımıza çıkmaktadır. 1500'lü yıllarda Tagliacozzi tarafından tariflenen, burun rekonstrüksiyonu için koldan hazırlanan random paternli cilt flebi, flep cerrahisi tarihçesinin temel taşlarından birini oluşturur.^{14, 15}

1818'de von Graefe, 1843'de Mutter, 1845'de Dieffenbach, 1887'de de Gersuny cilt fleplerinin gelişimine katkıları olan diğer önemli çalışmacılardır. 1900'lü yılların başlarında Gilles ve Fillatov tüp pediküllü flepleri tanımlamışlardır. Blair 1921 yılında geciktirme yöntemini tarifleyerek, flepte en-boy oranının artırılabilirliğini ortaya koymuştur.¹⁴

Flep cerrahisinin daha sonraki gelişimi aşamalar halinde olmuştur. Birinci ve ikinci dünya savaşları boyunca, pediküllü flepler yaygın olarak kullanılmışlardır. McGregor ve Morgan'ın flepleri random ve aksiyel olarak sınıflandırmaları ile flep cerrahisi önemli bir yol kat edilmiştir. 1970 ve 1980'li yıllar arasında birçok yeni flep tanımlanmış, kas ve kas-deri fleplerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Flep cerrahisindeki bu hızlı gelişmeye ek olarak, ameliyat mikroskobunun kullanılmaya başlanmasıyla birlikte serbest doku aktarımları gündeme gelmiş ve plastik cerrahide yeni bir çağ açılmıştır. Buncke, Harii, Taylor, Daniel ve diğerleri öncülüğünde mikro-vasküler serbest doku aktarımları gerçekleştirilmiştir.¹⁶

2.1.2 FLEP SINIFLAMASI

Flep terimi; tek taraftan bağlanan, geniş ve gevşek olarak asılı anlamına gelen, Flemenkçe bir sözcük olan 'flappe' kelimesinden gelmektedir.

Flepler;

1. Vasküler anatomiye göre; aksiyel ve random
2. Defektle olan ilişkilerine göre; lokal, bölgesel, uzak
3. Defekte transfer edilişine göre; ilerletme, rotasyon, transpozisyon, interpolasyon
4. İçeriğine göre; deri, deri-fasya, deri-kas, fasya, kas, deri-kas-kemik, deri-kemik olarak sınıflanabilir.¹⁷

2.1.2.1 DERİ FLEPLERİNİN VASKÜLER ANATOMİYE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Flep beslenme paternlerinin anlaşılabilmesi için dokuların nasıl kanlandıklarının bilinmesi gerekmektedir. Dokuların kanlanması; segmental, perforatör ve kutanöz arterlerden sağlanır. Segmental arterler; direkt olarak Aorta'dan köken alan, gövde ile ekstremiteleri kanlandıran büyük ana damarlardır. Perforatör arterler; segmental ile kutanöz damarlar arasındaki bağlantıyı sağlarlar. Kutanöz arterler; kendi aralarında muskulokutan ve septokutan arterler olarak ikiye ayrılırlar.

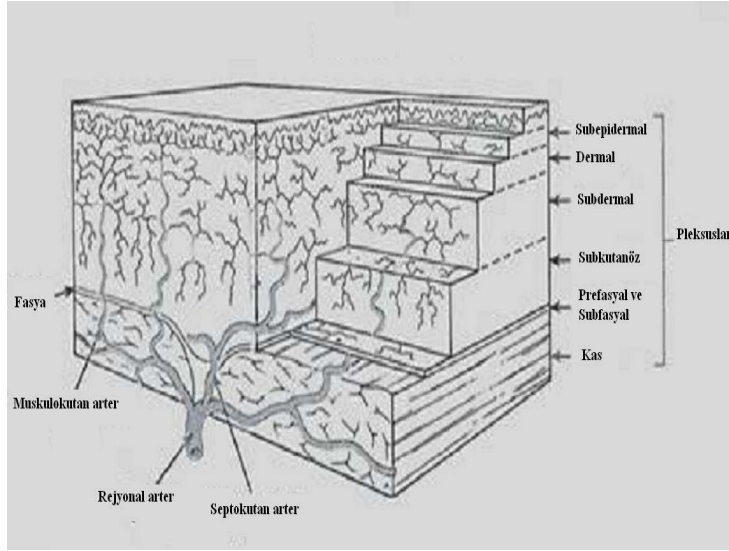
1. Muskulokutan arterlerle beslenen flepler

Muskulokutan arterler, kası besledikten sonra üzerinde yer alan dermal pleksusa doğru ilerleyen ana damarlardır. Random deri flebi, deri ve deri-altı dokusu içerir. Pedikülünden giren muskulokutan damarlarla beslenir. Kas-deri flepleri ise kas dokusunu besleyen muskuler arterlere ek olarak çok sayıda uç muskulokutan arterden de kanlanan oldukça güvenilir fleplerdir.¹⁷

2. Septokutan arterlerle beslenen flepler

Segmental veya muskuler arterlerden kaynaklanıp kaslar arasındaki fasyal septalardan geçerek üstteki fasya ve deriyi beslerler. Fasyokutan flep, septokutan bir damar üzerinden güvenle hazırlanılabilir. Deriye paralel olarak seyreden septokutan arterler çok sayıda yan dallar vererek geniş boyutlu arterial fleplerin hazırlanmasına olanak verirler.¹⁷

Bu iki tip arter üç anatomik seviyede (fasya, deri altı, deri) beş ayrı pleksus oluşturarak derinin beslenmesini sağlarlar.(Şekil 1)



Şekil 1: Deri arterial desteği ve pleksuslar¹⁴

Fasyal pleksusta kan damarları; fasyanın içinde, altında veya üzerinde seyreder. Baskın olan Prefasyal pleksustur. Kan akımı septokutan ve muskulokutan arterlerden gelir. Subkutan pleksus, yağ dokusunu yüzeyel (yoğun) ve derin (gevşek) olmak üzere ikiye ayırır. Bu plan anatomik olarak Platisma ve Skarpa fasyasına karşılık gelmektedir. Bu sistem özellikle gövdede iyi gelişmiştir. Subdermal pleksus, retiküler dermisin hemen altında subkutan yağın hemen üzerindedir. Bu bölge deri flebinde kenar kanamasının olduğu bölgedir. Buradan çıkan arterioller Dermal pleksusu beslerler. Dermal, Sub-epidermal pleksus, Papiller dermisten başlar dermo-epidermal bileşkeye kadar uzanır. Bu iki pleksus asıl deri kan dolaşımından sorumludur. Dermal pleksusun asıl amacı ısı düzenlemesidir.¹⁷

2.1.3 FLEP FİZYOLOJİSİ

Tüm dokularda olduğu gibi flebin vasküler dolaşımı, mikrosirkülasyon ve makrosirkülasyon bileşenlerini içerir. Bu bileşenler iç ve dış faktörlere bağlıdır. Bu faktörler flep perfüzyonunu, dolayısıyla flep yaşayabilirliğini etkilerler. Makrosirkülasyonun anatomisi, flebin tanımlanması ve planlanmasında kullanılır. Flebin ana arterial akımı ve venöz geri dönüşü mikrosirkülasyon şebekesi tarafından oluşturulur. Bu şekilde flebin beslenmesi ve oksijen ihtiyacı karşılanırken karbondioksit (CO₂) ve metabolik atıklar flepten uzaklaştırılır. Mikrosirkülasyon şebekesi arterioller, venüler, kapiller damarlar ile arterio-venöz anastamozlardan oluşur.

Kan akımının düzenlenmesi sistemik ve lokal mekanizmalarla olmaktadır. Cildin primer görevi ısı regülasyonudur. Isı regülasyonu sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Lokal kontrol mekanizmaları cilt kan akımında, çok daha az rol oynamaktadır.¹⁸

Arterioller şebekenin primer görevi doku kan akımını dengelemektir. Sempatik inervasyon; arterioller, prekapiller sfinkterleri ve arteriovenöz anastomozları direkt etkiler. Kapillerlerin çapı 4-10 µm, kutanöz mikro damarların çapı 2-3 µm'dir. Cildin normal kan akım hızı 20 ml/100 gr'dır. Kan akımı sıcaklık ya da sempatik blokajla büyük oranda artar. Ayrıca cilt kan akımı; sistemik santral kan basıncı, endotel yapısı ve mikrosirkülasyondaki trombosit ve diğer kan hücrelerinden de etkilenmektedir.¹⁸

2.1.3.1 FLEP KAN AKIMININ REGÜLASYONU

1. Nöral kontrol

Flep kan akımında, nöral kontrol baskın olan kontrol mekanizmasıdır. Sempatik lifler, damar duvarlarında birçok tipteki reseptörlerle sonlanırlar. Damar duvarında, miktar olarak daha fazla bulunan α-adrenerjik reseptörlerdir. Vazokonstriksiyon yaparlar. β-adrenerjik reseptörler, vazodilatasyon yaparlar. Serotonin reseptörleri vazokonstriktif etkilidir. Etkisini arterio-venöz anastomozlarda gösterir.¹⁸

2. Humoral kontrol

Sistemik vazoaktif maddelerin, spesifik reseptörlerine etkisiyle humoral kontrol ortaya çıkmaktadır. Epinefrin ve norepinefrin α-reseptörler üzerinden vazokonstriktif etki gösterir. Diğer sistemik vazokonstriktörler; serotonin, tromboxan A₂ (TXA₂) ve prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α})'dan oluşur. Vazodilatatörler ise prostaglandin E₁ (PGE₁), prostasiklin (PGI₂), histamin, bradikinin, lökotrien C₄ ve D₄ (LTC₄, LTD₄)'ü içerir. Araşidonik asit metaboliti olan, prostaglandinler ve tromboksanlar mikrodolaşım üzerinde birbirlerine zıt etki gösterirler. TXA₂ potent vazokonstriktör etkili, PGI₂ vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. LTC₄, LTD₄ ise dermal mikrodolaşımı artırıcı etki yaparlar.¹⁸

3. Lokal kontrol

a. Metabolik;

Lokal düzeyde deri kan akımını etkileyen metabolik faktörler; hiperkapni, hipoksi ve asidozdur. Bunların hepsi vazodilatasyona neden olur.¹⁸

b. Fiziksel;

Kan basıncının artması gibi fiziksel faktörler, arterial perfüzyon basıncından bağımsız, miyojenik refleksi tetikleyerek vazokonstriksiyona neden olur. Hipotermi; damar düz kaslarında kasılmaya neden olarak vazokonstriksiyona yol açar. Hipertermi ise vazodilatasyon yaratarak hipotermiye tersi etki gösterir. Kan viskozitesinin artması iskemiye neden olur.¹⁸

2.1.4 FLEP PATOFİZYOLOJİSİ

Flep kaldırıldığında vasküler yapısında akut dengesizlik gelişir. Sempatik inervasyon ortadan kalkar. Cilt hemodinamik dengeyi tekrar kurmak için humoral, metabolik ve fiziksel mekanizmalarını kullanır. Flebin yaşaması için yeterli besleyici kan dolaşımı sağlanmalıdır. Kan dolaşımı, ameliyat sonrası ilk 8-12 saatler arasında başarılmalıdır. Bu sürenin aşılması oluşan hasarı geri-dönüşümsüz hale getirmektedir.¹⁸

2.1.4.1 ANATOMİK DEĞİŞİKLİKLER

Flep kaldırıldıktan sonra, daha önce aktif olmayan transvers yerleşimli damarlar arasındaki anastomozlarda dilatasyonlar gelişir. Cerrahi travmanın yol açtığı inflamasyona yanıt olarak flep pedikülündeki damar sayısı artar. Bu durum, iki, üç hafta kadar devam eder. Çevre dokulardan dördüncü-beşinci günlerde ilerlemeye başlayan yeni damarlar, flep damarlarıyla bağlantılı kurmaya başlarlar.¹⁸

Katekolaminler, flep kaldırıldıktan sonra azalmaya başlar ve 30 saat sonunda tümüyle ortadan kalkar. Reinervasyonun göstergesi olan, tekrardan ortaya çıkmaları 4-8. haftalarda olmaktadır.¹⁸

2.1.4.2 HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

İlk günde flebin pedikülündeki kan akımı %100'dür. Flep distalinde bu oran %18'e düşer. İlk haftada %65'e, ikinci haftada %75-90'a çıkar. Birinci ayın sonunda normale döner.¹⁸

2.1.4.3 METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Flep kaldırılması sonucunda oluşan iskemik durum, lokal metabolik aktiviteyi bozar. Dokuya gelen oksijenin azalması anaerobik metabolizmaya neden olur, Flep distaline doğru ilerlendikçe; oksijen, glukoz ve adenozintrifosfat (ATP) düzeyleri hızla azalır. CO₂ ve laktat artar. Glukoz tüketimi ilk üç günde en yüksek düzeydedir, yedinci günde normale döner. Siklik adenozinmonofosfat (cAMP) akut dönemde azalır, 12 saat sonra ise canlı kısımlarda belirgin olarak artar. Tüm bunlar metabolik aktivite artışını gösteren işaretlerdir. Fibrinolitik aktivite ilk 24 saatte belirgin olarak azalır. Bu süreçte trombosit agregasyonu ve araşidonik asit metabolizmaları da bozulmaktadır.¹⁸

İskemik kısımlarda, anaerobik metabolizma nedeniyle toksik süperoksit radikalleri ortaya çıkar. Bu radikaller ksantin metabolizması ürünleridir. Flep yaşayabilirliğine zarar verir. Geciktirmeli fleplerde, süperoksit dismutaz seviyesinin normal kaldığı, akut fleplerde distaldeki süperoksit dismutaz seviyesinin azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁸

Vizkositenin azalması ile flep kan akımının artışı, anemi ve protein azalmasının flep yaşayabilirliğini artırdığını gösterilmiştir.¹⁸

2.1.5 RANDOM PATARNLİ FLEPLERİN YAŞAYAN ALANLARININ ARTIRILMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Random cilt fleplerinin yaşayan alanlarını artırmak için birçok yöntem ve farmakolojik ajan denenmiştir. Farmakolojik ajanların bir kısmı sigara ve-veya nikotinin olumsuz etkileriyle oluşan flep kayıplarını azaltmak amacıyla da kullanılmıştır. Bunlardan bir kısmı klinik kullanım olanağı bulmuştur. Belirli bir damardan beslenmesi olmayan bu fleplerin yaşayabilirliğinin artırılmasında cerrahi geciktirme, en sık kullanılan yöntemdir.

2.1.5.1 CERRAHİ GECİKTİRME (Vasküler delay)

Vasküler geciktirme; delay fenomeni olarakta adlandırılmaktadır. Bir dokunun vaskülaritesini artırmak için transfer öncesi, geçici süre iskemik durum yaratmayı amaçlar. Vasküler geciktirme, random paternli fleplerde en-boy oranını artırır. Aksiyel paternli fleplerde ise daha yüksek volümlerde dokunun taşınmasına izin verir.¹⁹

Flep dolaşımının humoral ve hücrel bileşenleri bulunmaktadır. Flep elevasyonu sonrası yaklaşık 30 saat süren hiperadrenarjik faz adı verilen ilk dönem ortaya çıkar. Flepte özellikle prekapiller sfinkterlerde olmak üzere vazokonstrüksiyon ve sonucunda iskemi oluşur. Sonraki aşamada, vazokonstrüksiyondan sorumlu norepinefrinin sempatektomi nedeniyle elimine olmasından dolayı, flepte göreceli vazodilatasyon ortaya çıkar. Bu mekanizma deneysel olarak rat nörovasküler flep modelinde sempatektomiye takiben flep kan akımının arttığının gözlenmesiyle anlaşılmıştır.¹⁹

Taylor, yaptığı çalışmalarında flep kan akım artışının başka bir mekanizmasını tariflemiştir. Sempatektomiden bağımsız olarak gelişen bu durum özellikle flebin uzun aksı boyunca damarların çap ve sayısal artışı şeklindedir. Bu durum, flep elevasyonunu takiben 48-72 saat içerisinde, şok anastomozaların gerçek anastomozalara dönüşmesiyle ortaya çıkar.¹⁹

2.1.5.2 İSKEMİK ÖN-KOŞULLAMA

Ön-koşullamanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Konuya ilişkin birkaç teori öne sürülmüştür. Kan akım değişiklikleri, doku metabolizmasının azalması, bazı hücrel fonksiyonların kaybı, oksijen kaynaklı serbest radikal miktarının azalması ve

vazodilatasyona yol açarak distal kan akımının artmasını sağlayan endotelyal kaynaklı gevşetici faktörün salınımı öne sürülen teorilerdir.²⁰

Bazı araştırmacılar, kalp kasını iskemik hasardan korumak için koroner arterlerin kısa süreli oklüzyonu prensibini iskelet kasında uygulamışlardır. Kas fleplerinde normotermik iskemiye devam ettirmek için aralıklarla iskemi ve reperfüzyon uygulamışlardır. Mounsey 30 dakika aralıkların flep yaşayabilirliğini %20 oranında artırdığını göstermiştir.²⁰

Başlıca ön-koşullama yöntemleri;

- 1- İskemik (flep geciktirilmesi, klempleme)
 - 2- Uzak iskemik (turnike)
 - 3- Farmakolojik (adenozin, monofosforil lipid, deksametazon)
 - 4- Isı uygulaması,
- olarak sıralanabilir

Farmakolojik olarak adenosin, monofosforil lipid ve deksametazon kullanılarak gerçekleştirilen iskemik ön-koşullanmanın, plastik cerrahideki klinik uyarlanması, fleplerin proksimal pedikülünün geçici klemplenmesi ile flep yaşam oranlarının artırılması şeklinde ortaya çıkmıştır.²¹⁻²³

2.1.5.3 HİPERBARİK OKSİJEN

Tedavinin amacı; kanda ve dokulardaki çözülmüş kısmi oksijen basıncını artırmak ve bunun olumlu etkilerinden yararlanmaktır. Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin olumlu etkileri; vaskülariteyi ve selülariteyi artırması, fibroblast stimülasyonu yoluyla kollajen sentezini uyarması, yara iyileşmesini desteklemesi, flep içinde ve alıcı yatakta kapiller ağı artırması, dokulardaki yüksek enerjili fosfatları koruması, seçici olarak arterio-venöz şantları kapatması, besleyici mikrosirkülasyona daha fazla kan akımı sağlanması, distal kan akımını artırması ve immunsupresif etki sayılabilir.²⁴

Ramon, ratlarda abdominal fleplerin yaşayabilirliğinin hiperbarik hava (%21 O₂) ve hiperbarik oksijen (%100 O₂) ile arttığını bildirmiştir.²⁵

2.1.5.4 FARMAKOLOJİK AJANLAR

Rohrich, flep yaşayan alanlarının arttırılmasında kullanılabilecek farmakolojik ajanların özelliklerini; kolay bulunmalı, kolay uygulanabilmeli, yüksek terapötik indekse yani güvenilirliğe sahip olmalı, tekrar uygulamalarında aynı sonuçları doğurmalı, pahalı olmamalı, etki mekanizması biliniyor olmalı ve nekroz oranlarında azalma göstermeli şeklinde özetlemiştir.²⁶

Bu ajanlar genel olarak antikoagülanlar, sempatolitikler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokörleri, prostaglandin inhibitörleri, glukokortikoidler ve serbest radikal önleyiciler olarak sayılabilir.

1. ANTİKOAGÜLANLAR

a) Dekstran

Mikrovasküler cerrahide uzun yıllar boyunca kullanılan dekstranın; kanama zamanını uzatıcı, trombosit adezyonu, trombosit agregasyonu ve kan viskozitesini azaltıcı etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Dekstran tedavisinde, anafilaksiye kadar uzanabilen alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda gelişebilecek volüm artışı akciğer ve beyin ödemeine yol açabilmektedir. Dekstranın flep ve mikrocerrahide kullanılması desteklense de etkinliğini ispatlayan randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır.²⁷

b) Heparin

Heparin, antitrombine bağlanarak etki gösterir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin mikrovasküler prosedürlerde irrigasyon solüsyonu olarak kullanılmasını araştıran Rumbolo'ya göre, heparinin güçlü antikoagülan özelliklerine rağmen serbest fleplerin survisini artırıcı özelliği bulunmamaktadır. Heparinin tromboz oluşumunu engellediği kesin olarak bilinsede flep yaşayabilirliğine olumlu katkı sağladığı kesin olarak gösterilmemiştir. Flep cerrahisinde aşırı hematoma oluşturma riski sebebiyle, sistemik heparin ameliyat esnasında trombozla karşılaşıldığında uygulanabilir.²⁸

c) Aspirin

Antiagregasyon ve tromboz oluşumunu engellemesi nedeniyle flep cerrahisinde sıklıkla kullanılmaktadır. PGI₂ inhibisyonu yapmadan TXA₂ inhibisyonu sağlayan ideal dozu 50-100 mg dır.²⁷

d) Sülükler (*Hiruda medicinalis*)

Sülükler hirudin salgılayarak etkilerini göstermektedirler. Hirudin aktive olabilmek için heparinin aksine antitrombin III'e ihtiyaç duymaz. Sülükler kanamayı uzatan hiyalorinidaz enzim sekresyonu yapar. Venöz akım oluşturan fiziksel kanallar yaratarak mekanik olarak da etkilidirler. Replantasyonlar başta olmak üzere fleplerdeki venöz konjesyonlarda sıklıkla kullanılmaktadırlar. Sülük tedavisindeki önemli riskler; aşırı kanama ve tedavi boyunca profilaktik antibiyotik kullanımı gerektiren Aeromonas hidrofili enfeksiyonudur.²⁹

2. RESEPTÖR VE AKSON BLOKÖRLERİ

Rat deri fleplerine anti-adrenerjik ilaçlar enjekte edilmiş, fleplerin distal, orta ve proksimal bölgelerinde; norepinefrin, ATP, cAMP ve laktat düzeyleri ölçülerek flep canlılığı

değerlendirilmiştir. Anti-adrenerjik etkilerini, nörotransmitter salınımı ya da adrenerjik sinire geri alınımını inhibe ederek gösteren rezepin ve guanetidin flep canlılığını artırırken norepinefrin düzeyini düşürdüğü, ATP ve cAMP seviyelerini artırdığı görülmüştür. α_1 ve α_2 adrenerjik reseptör blokörü olan fentolaminin verildiği deneklerde ATP ve cAMP seviyelerinin değişmediği, sirkülasyonun düzelmesine sekonder glikolitik metabolizmada düzelmeyi gösteren laktat seviyelerinde azalmanın olduğu tespit edilmiştir. Sastre ve ark., deneysel çalışmalarında isoksüpürinin neovaskülarizasyonu artırdığını tespit etmişlerdir. Goshen ve ark., fenoksibenzamin ve fentolaminle tedavi edilen dorsal rat deri fleplerinde yaşayan alan artışını göstermiştir. Angel ve ark., çalışmasında klorpromazinin flep canlılığında yararını göstermiştir. Klorpromazinin etki mekanizmasını, norepinefrinin vazokonstriktif etkisinin azalması ve vazodilatasyona neden olan α -adrenerjik blokajın olduğunu söylemişlerdir.³⁰

3. DİREKT DÜZ KAS GEVŞETİCİLER

Diltizem, nifedipin ve verapamil gibi kalsiyum (Ca) kanal blokörleri, vasküler düz kaslara etki ederek vazodilatasyona ve flep kan akımının artmasına neden olur. Bir çok deneysel çalışmada Ca kanal blokörleriyle tedavide flep yaşayan alanının artışı gösterilmiştir. Ayrıca bu ajanların etkileri sadece düz kas ile sınırlı değildir. Örneğin diltizem damar endotel hücrelerinden, potent vazodilatör ve trombositlerin agregasyonunu engelleyen PGI₂ salınımını uyarmaktadır.³⁰

4. NİTRİK ASİT UYARICILARI

NO; L-arginin'den Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADP) bağımlı enzim olan Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) tarafından endotelial hücrelerde oluşturulur. Kısa ömürlü, lipofilik bir moleküldür. NO; vasküler relaksasyonda, anjiogenezin uyarılmasında, nörotransmisyonda, trombosit agregasyonunun baskılanmasında, immün savunmada ve hücre içi iletişimde görev yapar. NO ile yapılan deneysel çalışmalar, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) artışını ve flep yaşayan alanında artışı göstermiştir. NO kaynağı olan L-arginin'de benzer etkinliği olan bir ajandır. L-arginin ile yapılan deneysel çalışmalarda cilt fleplerinde iskemik nekrozun azaldığı gösterilmiştir.^{31, 32}

5. KAN REOLOJİSİNİ DEĞİŞTİREN AJANLAR

Fluorokarbonlar kanın oksijen taşıma kapasitesini artırarak ve mikrosirkülasyonu düzelterek kan vizkozitesini azaltabilmektedir.

Pentoksifilin; kan vizkozitesinde azalmayla sonuçlanan, fibrinojen seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Pentoksifilin; lökositlerin şekil değiştirme yeteneğini, kemotaksisini artırır. Trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltır. Plazminojen

aktivasyonunu, plazmini ve antitrombin III'ü artırır. Yapılan alımlarda oral verilen pentoksifilinin flep yaşıyan alanını artırdığı görülmüştür.³³

6. İSKEMİYE TOLERANSI ARTIRAN AJANLAR

İskemiye toleransın artırılması amacıyla steroidler kullanılmıştır. Deneysel olarak bazı araştırmalarda, prednizolon ve ksantin oksidaz inhibitörü allopürinolün flep canlılığına etkisini araştırılmıştır. Prednizolonun allopürinol ile birlikte kullanımının tek kullanımına göre flep canlılığını daha fazla artırdığını tespit edilmiştir. Prednizolon operasyon öncesinde kullanıldığında daha etkili olmuştur. Steroide operasyon sonrası en az 48 saat devam edilmesi gerektiğini ve prednizolonun random paternli fleplere göre aksiyel paternli fleplerde daha etkili olduğu öne sürülmüştür. Deksametazonla ilgili benzer alımlar yapılmıştır. Ancak, steroidlerle yapılan bazı alımlarda tam tersi sonuçlar da elde edilmiştir.³⁰

Serbest radikalleri bağlayan ve demir tutucu özelliğe sahip metal şelatör desferroksaminin flep canlılığına etkisi ile ilgili alımlar yapılmıştır. Bu ajanın serbest radikalleri bağlaması nedeniyle flep nekrozunu azalttığı tespit edilmiştir.³⁰

Random cilt fleplerinin yaşıyan alanlarını artırmada diğeryöntemlere; direkt neovaskülarizasyon yapıcı ajanlar ve günümüzün en ilgi çekici konularından biri olan kök hücre teknolojisi örnek olarak verilebilir.^{34, 35}

2.3 SİGARA

C. Colomb Amerika Kıtası'nı keşfi sonrası Avrupa'ya, beraberinde tütün tohumları ve yapraklarını getirmiştir. Fransız diplomat olan Jean Nicot'un Avrupada tütün içmeyi popüler hale getirmesinden dolayı 19.yy bilim adamları, tütündeki kimyasal maddeye nikotin adını vermişlerdir.³⁶

Sigara içimi dünya genelinde en yaygın toplumsal alışkanlıklardan biridir. Sigara Nicotina tabacum adlı tütün bitkisinin özel bir şekilde kurutulmuş yapraklarından elde edilir. Sigara dumanı, gaz ve partikül fazlarında; toksik, siliatoksik ve kanserojenik özellikte 4.000'den fazla molekül içermektedir. Bunlardan 43'ü karsinojenik olarak raporlanmıştır.³⁷

Sigara dumanı, yapısal olarak bir katının veya sıvının gaz ortamı içerisinde dağılması olarak adlandırılan aerosol şeklindedir. 0.3-1 µm apları arasında değışen, mililitre başına 4x10⁹ dolayında tanecik içerir. Sigara başına dumanda 10-80 mg tanecikli madde bulunur. Sigara dumanı, gaz ve partikül fazı olarak iki alt grupta incelenebilir.³⁷

2.3.1 GAZ FAZI

1. KARBONMONOKSİT

Karbonmonoksit (CO); sigaradaki organik bileşiklerin kısmi oksidasyonu sonucu oluşmaktadır. Renksiz ve kokusuzdur. Sigara dumanındaki yaklaşık oranını %2.9-5.1 kadardır. CO hemoglobinin oksijen bağlama bölgesi olan heme oksijenle yarışmalı olarak bağlanır. CO bağlayan hemoglobinin diğer hem bölgeleri oksijeni yüksek ilgiyle bağlar, saturasyon eğrisini sola kaydırır. Böylece karboksihemoglobin oluşturur. Karboksihemoglobinin, hemoglobinin dokulara oksijen bırakma kapasitesini azaltır. Hemoglobinin CO'ya olan ilgisi oksijene olan ilgisinden 220 kat daha fazladır. Sigara kullanmayanlarda karboksihemoglobin düzeyi %0.5-1 iken, sigara içicilerinde %1-20 bulunmuştur.³⁸

2. KARBONDİOKSİT

Karbendioksitin (CO₂) bir bölümü hemoglobinin yüksüz α -amino gruplarına bağlanarak karbamat olarak taşınır. CO₂ bağlanması hemoglobinin Taut ve deoksi şeklini stabilize ederek oksijene ilgisini azaltır.³⁸

3. AZOT OKSİTLERİ

Sigara dumanında 500 ppm kadar NO bulunmaktadır. Sigara dumanındaki azot oksitleri methemoglobinemi oluşturmaktadır. NO kısa ömürlüdür; 6-10 saniye etki gösterir ve oksidasyona uğrayıp azotdioksite (NO₂) dönüşür. NO₂ NO varlığında nitröz aside dönüşür. Nitröz asitler aminlerle karşılaştıklarında karsinojen olan N-nitröz aminlere dönüşürler.³⁸

4. HİDROJEN SİYANÜR

Sigara dumanının potent toksik bileşenlerindendir. Bir adet sigara dumanında hidrojen siyanür 20-480 μ g kadardır. Hidrojen siyanür, hücresel solunum zinciri bileşenlerinin inhibitörüdür. Arterial duvar metabolizmasını etkiler, anjiogenezi inhibe eder. Hidrojen siyanid, tiosiyanata dönüşür. Tiosiyanat ise birçok respiratuar enziminin inhibitörüdür. Hücre seviyesindeki oksijen transportunu ve oksidatif metabolizmayı bozar. Ayrıca çok güçlü siliotoksik ajandır. Silier toksisite sonucunda katranın uzaklaştırılması engellenir.³⁸

5. ALDEHİT VE KETONLAR

Asetaldehit, formaldehit, akrolein ve uçucu fenoller bu grupta yer almaktadır. Karsinojenik etkileri vardır.

6. RADİKALLER

Sigara dumanı 10^{15} 'den fazla karbon ve oksijen merkezli, düşük moleküllü radikal içermektedir. Bu radikaller çok reaktif ve kısa ömürlüdürler.³⁹

2.3.2 TANECİKLİ FAZ

1. KATRAN

Katran; yapısında bazıları oldukça potent karsinogenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar içermektedir. Katranın asidik fraksiyonlarının tümör geliştirici aktivite gösterdiğini saptanmıştır. Uçucu olmayan çeşitli aromatik nitrozaminler ve aromatik aminler, kadmiyum, nikel, arsenik bileşikler gibi metalik iyonlar; polonyum-210, toryum-232, potasyum-40, stronsyum-90, radyum, sezyum-137, mangan-54 gibi radyoaktif bileşikler, katranın yapısında bulunmaktadır.³⁹

2. NİKOTİN

Nikotin, kurutulmuş tütün yaprağında %0,5-0,8 oranında bulunur. Tütün yaprağındaki alkaloidlerin %95'ini oluşturur. Zamanla havanın etkisiyle kahverengi renk ve tütüne özgü koku kazanır. Yapraktaki nikotinin yüzdesi tütünün yetiştiği bölgeye ve tütünün türüne göre değişebilir. Bir sigara ortalama 0.5-2 mg nikotin içerir. Buna karşın, sigara içildiğinde çok düşük dozda nikotin alınır. Tek bir adet sigara içilmesi sonrası kanda nikotin seviyesi arterlerde yaklaşık 100 ng/ml ve beyinde 40 ng/ml düzeyine erişir. Oldukça lipofilik özelliktedir. Sigara dumanının solunmasından 8 saniye sonra santral sinir sistemine ulaşır.⁴⁰

a) Nikotin kimyası

1-Metil-2- (3-piridil) pyrolidin yapısında bulunan, sıvı, renksiz, uçucu, suda çözünebilir ve zayıf alkali ($pK_a=8$) bir maddedir. Nikotin, katranın tanecikleri üzerinden ayrılarak hızla akciğer tarafından absorbe edilir.⁴¹

b) Nikotin absorpsiyonu ve farmakokinetiği

Nikotinin farmakokinetiğini inceleyen çalışmalar, nikotinin plazma pik seviyesinin 30-50 ng/ml olduğunu göstermiştir. Plazmada bulunan nikotinin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 2,2 saat olarak ölçülmüştür. Gerek yarılanma ömrü, gerekse plazmadaki nikotin seviyesi, sigarayı inhale etme derinliği ve sıklığına göre değişken miktarlarda olabilmektedir. Absorbe olan miktarın yaklaşık %80-90 kadarı karaciğer, az bir kısmı akciğer ve böbreklerde metabolize edilir. %10-20 kadarı da böbreklerden değişime uğramadan atılır. Nikotin karaciğerde sitokrom P₄₅₀ sistemi üzerinden, esas olarak pirolidin halkasının C ve N atomlarından oksitlenme suretiyle, ana metaboliti kotinine dönüştürülür. Kotininin, idrar ve

tükürük bezlerindeki konsantrasyonları, nikotine maruziyeti gösteren önemli belirteçlerdendir. Kotinin yaklaşık 19 saatlik yarılanma ömrü vardır.⁴¹⁻⁴³

c) Nikotin periferik etkileri

Nikotin, nikotinik tipteki kolinerjik reseptörleri aktive ederek etki gösterir. Nikotinik reseptörler nöronal ve musküler olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Nikotin, düşük dozlarda kalpteki parasempatik ganglionlarını aktive ederek, bradikardi ve hipotansiyon oluşturur. Doz artırıldığında taşikardi ve hipertansiyona neden olur. Taşikardi ve hipertansiyon, sempatik ganglionların uyarılması ve adrenal medülla kromafin hücrelerinden katekolamin deşarjı nedeniyle gelişmektedir. Nikotin; cilt damarlarını daraltıcı, çizgili kas damarlarını gevşetici etki gösterir.⁴⁴

Nikotine bağlı olarak kan basıncı; 10 dakikada 110/70 mmHg'dan 300/130 mm/Hg'ya ve kalp atımı 70'den 110'a yükselir. Sigara içmek tek başına kronik hipertansiyon için bir risk faktörü olmamakla birlikte nikotin, sempatik nöral aktiviteyi doğrudan artırarak, dolaylı olarak selektif norepinefrin bağımlı arteriol kontraksiyonunu potansiyalize ederek, vazodilatatör prostaglandin PGI₂ sentezini baskılayarak kronik hipertansiyon gelişimine veya sürecin hızlanmasına katkıda bulunur.⁴⁵

d) Nikotin ve endotelial disfonksiyon

Endotel hücreleri, vasküler homeostaz ve doku perfüzyonunun sağlanmasında oldukça önemlidir. Ayrıca, pıhtılaşma, damar tonusu, bölgesel kan akımı regülasyonu, kandaki sıvı, hücre ve yaşamsal maddelerin dokulara geçişinin düzenlemesi gibi görevleri de vardır. Endotel hücreleri iskemi-reperfüzyon hasarında da önemli role sahiptir.⁴⁶

NO, kan akımı ve vasküler tonusun sürekliliğini sağlayan, endotelial nitrik oksit sentaz enzimi (eNOS) tarafından sentezlenen vazoaktif bir maddedir. NO, aterogenezi engeller. Bunu trombosit adezyon ve agregasyonunu ve lökosit adezyonunu engelleyerek ayrıca düz kas hücre çoğalması ve göçünü önleyerek gerçekleştirir.⁴⁶

Nikotin, damarlarda NO biyosentezini azaltmaktadır. Bu etkilerini; endotel hücrelerinde süperoksitlerin oluşmasına, NO yıkımı artmasına, vazokonstrüktör prostanooidlerin ve endotelin-1 ve 2 (ET₁, ET₂) gibi endotel reseptörlerinde artışa, vazodilatatör PGI₂ azalmasına neden olarak gerçekleştirmektedir.⁴⁷

e) Nikotin ve tromboz

Nikotin, trombosit reaktivitesini artıran norepinefrin salınımını uyarak trombositleri etkiler. Pıhtılaşma sigara içenlerde, içmeyenlere kıyasla daha hızlıdır. Yapılan çalışmalar, sigara içenlerin trombositlerinin daha reaktif ve daha kısa ömürlü olduğunu göstermektedir.⁴⁸

Araşidonik asit metabolizmasının esas ürünlerinden biri olan TXA₂'nin trombositler üzerinde potent bir agregatör aktivitesi vardır. Nikotin, anti-agregatör ve vazodilatör PGI₂ ve agregatör TXA₂ arasındaki dengeyi TXA₂ lehine bozar.⁴⁸

Nikotin ve sigaranın diğer aktif bileşenleri, dokularda hipoksi yaratır. Hipoksiye yanıt olarak eritropoetin (EPO) artar. Artmış EPO eritrosit üretimini artırarak hematokriti artırır. Artan kan viskozitesi de tromboza yatkınlık oluşturur. Nikotin tüm bu etkileri ile mikrovasküler trombuslara neden olarak doku perfüzyonunu bozmaktadır.⁴⁹

f) Nikotin ve kan lipidleri

Nikotin, sempatik sinir sistemini uyarak plazma serbest yağ asitleri, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) artışına neden olur. Kolesterol ve trigliserit metabolizmasında önemli bir faktör olan lipoprotein lipazı etkileyerek lipoprotein metabolizmasında da indirekt etki oluşturur. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesini düşürerek HDL'nin anti-aterojenik etkinliğini azaltır. Bu etkilerle birlikte sigara kullanımı endotel hücre hasarını artırır ve vasküler tamir mekanizmalarını bozar. Mikhailidis ve ark., kronik sigara içenlerin serumunda non esterifiye yağ asitlerinin arttığını göstermişlerdir. Non esterifiye yağ asitleri PGI₂ yıkımını hızlandırır, PGI₂ üretimini azaltır ve trombosit aktivasyonunu artırır.⁴⁴

g) Nikotin ve inflamasyon

Nikotin, inflamatuvar kaskadları aktive eder. İnflamasyon, NO sentezi ve siklooksijenazı (COX) kapsayan genlerin aktivasyonunu içeren karmaşık bir mekanizmadır. COX aktivasyonu pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Sigara LTE₄, LTC₄, LTD₄, LTB₄ seviyelerini artırır. Nikotinin PGI₂ sentezini ve beraberinde araşidonik asitlerin PGI₂'ye dönüşümünü inhibe ettiği belirtilmiştir.⁵⁰

Nikotin, oksijen radikallerinin miktarını artırır. Bu etkileri ile; yapısal proteinler, lipitler ve DNA'da hasara yol açar. Bunların sonucu olarak apoptoz tetiklenir. Nikotinin vazokonstiktör etkileri ile oluşan iskemi sonrası dokularda mitokondrial geçirgenliğinde artmasıyla programlı hücre ölümü gerçekleşir.⁵¹

h) Nikotin ve serbest oksijen radikalleri

Sigaranın gaz ve katran fazı büyük oranda reaktif serbest radikaller ve radikal oluşturan bileşikler içermektedir. Nikotin bunlar arasında en potent olanıdır.. Nikotinle yapılan çalışmalarda, mitokondrial solunum zincirine etkisiyle süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit radikali oluşumunu artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, iskemi-reperfüzyon hasarına yol açtığı, lipit peroksidasyon ürünlerinde artışa neden olduğu, serbest radikal süpürücü enzim aktivitelerinde azalma geliştirdiği bildirilmiştir.^{44, 52}

ı) Nikotinin hematolojil etkileri

Sigara, hemoglobin ve hematokrit değerlerini, eritrosit, lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarını artırmaktadır. Sigara, nötrofil migrasyonunu bozar, nötrofil kemotaksisini inhibe eder. Trombosit agregasyonunu, vazomotor reaktiviteyi, protrombotik durumu aktive eder. Fibrinojen seviyesini ve plazma vizkositesini artırır.⁵³

Sigaranın trombotik potansiyel artırma mekanizmaları; Adenozindifosfat (ADP) ile indüklenen trombosit agregasyonunda artma, plazma fibrinojen düzeyinde artma, plazminojen ve plazminojen aktivatör düzeylerinde azalma olarak sıralanmaktadır. Bu durumlar hiperkoag lopatiyeye neden olur.⁵⁴

j) Pariferik damar hastalıları

Sigara, vazospastik ajandır. Ateroskleroza neden olmaktadır. Kronik kullanımında, reaktif hemoglobin üretiminde, kemik iliğinde kan hücrelerinin üretiminde artışa yol açar. Trombosit adezyonu, agregasyonu ve yaşam süresi sigara dumanına maruziyetten etkilenir. Sigara kullananlarda trombosit ömrü kısal mı tır. Bunun trombosit aktivasyonunun indirekt göstergesi olduğu düşünülmektedir. Sigara, trombositlerden düz kas hücre proliferasyonunu ve intima migrasyonunu artıran faktörlerin salınımına neden olur.⁵⁵

Nikotin, en g   l  trombosit agregasyon inhibitörü olan PGI₂ sentezini azaltır. Reaktif olarak TXA₂ üretimini artırır. Böylece vücutta tromboz riski artar. Davis ve ark., sigara içimi ile trombosit agregasyonun artığını yaptıkları araştırmalarında g stermi lerdir⁵⁶

Sigaranın deride vazokonstrüksiyona yol açtığı bilinmektedir. Bu konu Maddock tarafından cilt sıcaklık  l  mleri, Bruce tarafından pletismograf ve Wright tarafından kapiller yatak bulgularıyla gösterilmiştir.⁵⁷

Cryer ve ark., sigara içimi ile sirkülasyondaki epinefrin ve norepinefrin seviyelerinin artığını göstermişlerdir.⁵⁸

Tromboanjitis Obliterans (Burger Hastalığı) genellikle 25-40 ya lardaki, sigara içicisi erkeklerin hastalığıdır. Alt ve üst ekstremitelerde küçük arter ve venlerde ba layıp progresif olarak daha büyük damarlara ilerlemektedir. Burger hastalığının muhtemel sebebi sigaranın inflamatuvar reaksiyonlarıdır.⁵⁹

2.3.3 S GARA ve FLEP CERRAHİS 

Sigaranın yara iyileşmesine olan zararlı etkilerini belirten literatürdeki ilk yayına, elinde iyileşmeyen yaraları bulunan sigara içicisi, aterosklerozlu bir hastanın sigarayı bırakması sonrasında yaralarının iyile tiğinin bildirilmesiyle rastlamaktayız. Sigaranın olumsuz etkileri yapılan birçok deneysel ve klinik çalışmada random patern cilt fleplerinde

yaşayan alan azalması ve parmak kan akımının azalmasıyla gösterilmiştir. Travma, hastalık ve diğer cerrahi işlemlerden sonra artan yara iyileşme komplikasyonları gözlenmiştir.^{3, 5, 6, 60-63}

Deri ve derialtı dokusu sigara içimine duyarlı yüksek sempatik innervasyona sahiptir. Plastik cerrahide sıklıla gerçekleştirilen; yüz germe, meme rekonstrüksiyonu, abdominoplasti, gibi geniş deri flepleriyle yapılan ameliyatlar, parmak replantasyonları, kas flep transpozisyonları, oral kavite ameliyatlar ve kemik greftleri sigara maruziyetinden olumsuz etkilenir.^{3-6, 60, 62, 64, 65}

Hayvan modelleriyle yapılan deneysel çalışmalarda, sigara ile kan akımının azaldığı, yara iyileşmesinin bozulduğu, cilt fleplerinde nekrozun artığı ve yaşayan alanların azaldığı gösterilmiştir.⁹

Goldminz ve Bennett, tam kat deri greftleri ve lokal fleplerde sigara içimiyle nekroz gelişme riskinin arttığını bildirmiştir. Sigara içenlerde daha geniş ve kozmetik olarak daha belirgin renkte skar izlemiştir.⁶²

Random paternli flep dolaşımına yüz germe ameliyatı iyi bir örnektir. Yüz germe ameliyatlarında sigara içiminin olumsuz etkilerini belirten birçok çalışma vardır.

Rees ve ark., yüz germe ameliyatı yapılan 1186 hastayı retrospektif olarak incelemişler, sigara içenlerde ameliyattan sonra cilt kaybı riskinin önemli oranda arttığını söylemişlerdir. Sigara içenlerin %74'ünde cilt kaybı görülmüş. Sigara içenlerle içmeyenler karşılaştırılmış, sigara içenlerde içmeyenlere göre 12.5 kat daha fazla cilt nekrozu ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir.⁶⁶

Webster ve ark., yüz germe ameliyatı yaptıkları sigara içen hastalarında konservatif ve geniş diseksiyonlarının sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Sigaranın flep dolaşımına zararlı etkileri nedeniyle yüz germe ameliyatı yapılırken konservatif diseksiyon yapılmasını önermişlerdir.⁶⁷

10 dakikalık sigara içimi, 1 saat boyunca doku oksijen konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Günde 1 paket sigara içenlerde yapılan benzer çalışmalarda, doku hipoksisinin 15-20 saatin üzerinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca trombosit agregasyonu da 10 dakikalık sigara içimini takiben %80 oranında artar.⁶¹

Chang ve ark., serbest TRAM ile meme rekonstrüksiyonu yapılan 718 hastayı incelemişlerdir. Sigara içen, sigarayı bırakan ve hiç içmeyenler arasında flep kaybı, tromboz ve yağ nekrozu açısından anlamlı herhangi bir farkın olmadığını belirtmişlerdir. Bununla beraber mastektomide cilt flep nekrozu, abdominal flepde nekroz ve abdominal herni gibi komplikasyonların sigara içenlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁶

Kroll ve ark., TRAM flebi ile meme rekonstrüksiyonu yapılan sigara içen ve içmeyen hastalarını karşılaştırmışlar ve abdominal flep nekrozunu sigara içenlerde %27.5, içmeyenlerde %5.9 oranlarında gördüklerini bildirmişlerdir. Umbilikal nekrozu incelemişler, umbilikal nekroz sigara içenlerde %27.5, içmeyenlerde %11.8 oranlarında görülmüştür.⁶⁸

Sigara içenlerde yapılan parmak replantasyonlarında cerrahlar daha az başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Bu durumun anastomoz kaybından çok sekonder olarak gelişen vazospazmdan dolayı olduğunu belirtmişlerdir. Tek bir sigara içimi ile başparmak kan akımında %24 oranında azalma meydana gelir. Başka bir çalışmada, bir sigara içildikten sonra parmak kan akımının %42 azaldığı bildirilmiştir.^{8, 64}

van Adrichem ve ark., replante edilmiş parmaklarda yaptıkları klinik çalışmalarında kan akımının sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Parmak replantasyonlarında, serbest fleplere nazaran daha fazla oranda doku kaybı yaşanmasını, dijital vasküler yatak ile iskelet kasının pre-dominant vazomotor kontrol farkıyla açıklanabileceğini belirtmişlerdir.^{64, 65}

Yüksek riskli, sigara kullanan hastaların prostetik rekonstrüksiyonlarda komplikasyon oranlarının azaltılması amacıyla cerrahi geciktirme yapılması önerilmiştir.⁵

Yara iyileşmesinde kritik öneme sahip birçok hücresel fonksiyon sigara içiminden etkilenir. Sigara dumanında bulunan toksinler endotel hücrelerinin harabiyetine neden olur. Sigara içimi süperoksid anyonları oluşturarak NO'ya bağlı damar gevşemesini bozar. Trombositler hasarlı endotele yapışarak trombotonin ve TXA₂ salgılar. Sonucunda vazokonstriksiyon ve spazm oluşur.⁶⁹

Hidrojen siyanid gibi ürünler, hücresel enzimatik yolları inhibe ederek oksidatif metabolizmayı ve oksijen transportunu inhibe ederler. Hücresel onarım ve yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler. Akrolein ve diğer toksik gaz bileşenleri ile hidrojen siyanid, lökosit fonksiyonlarını inhibe ederek iyileşmenin inflamatuvar fazını bozar. Makrofaj ve fibroblast proliferasyonu yara iyileşmesinde önemlidir. Makrofaj ve fibroblast proliferasyonu, nikotin tarafından inhibe edilir. Ayrıca kollajen depolanması da sigara içenlerde azalır. Hipoksi sonucu eritropoez uyarılır, eritrosit agregasyonu ve fibrinojen üretimi kan viskozitesinin artmasına ve trombogeneze neden olur. Eritrositlerin şekil değiştirme yeteneği azalır.⁷⁰

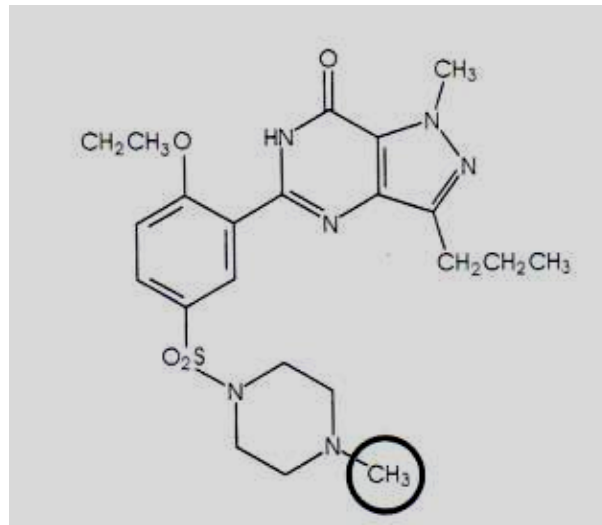
Cilt flebi kaldırıldıktan sonra flepte gelişen fizyopatolojik olayları, sigaranın yanması ile oluşan dumanın içinde bulunan maddeleri, neden oldukları patolojik olayları, deneysel ve klinik çalışmalardaki sonuçları gözden geçirdikten sonra sigaranın random paternli cilt

fleplerinin yaşayan alanına yönelik olumsuz etkilerini azaltmaya aday olarak seçilen sildenafilin genel özelliklerine değineceğiz.

2.4 SİLDENAFİL

Sildenafil; $C_{22}H_{30}N_6O_4S_1$ kimyasal yapısında, moleküler ağırlığı 474,6 g/mol olan PDE 5 enzim inhibitörüdür. cGMP'yi artırır. cGMP; düz kas relaksasyonu, trombosit agregasyon inhibisyonu gibi önemli olayları yönlendiren sinyal ileti habercisidir.(Şekil 2)⁷¹

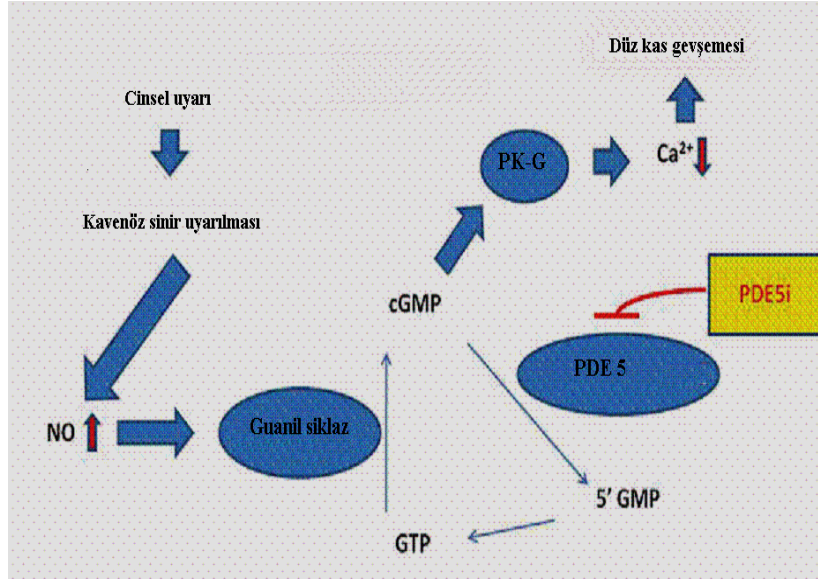
Sildenafil, 1980'li yıllarda antianjinal olarak denenirken ereksiyon yan etkisi nedeniyle dikkati çekmiş ve erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁷²



Şekil 2: Sildenafil kimyasal yapısı⁸⁰

Cinsel uyarılma ile birlikte kavernoöz sinirlerin uyarılması, nöronal Nitrik Oksit Sentetaz (nNOS) tarafından NO sentezine neden olur. NO sitümilasyonu Guanilsiklaz'ı uyararak GTP'yi cGMP'ye dönüştürür. cGMP protein kinaz G (PK-G)'yi aktive eder. Bunun sonucunda damar düz kasında kalsiyum miktarı azalır. Relaksasyon ve ereksiyon gerçekleşir. cGMP, PDE 5 ile 5'GMP'ye metabolize olur. PDE 5 inhibitörleri ise cGMP'nin 5'GMP'ye dönüşümünü inhibe eder ve uzamış PK-G aktivasyonunu ve uzamış ereksiyonu sağlarlar.(Şekil 3)

Sildenafil, yapısal olarak sentetik bir bronkodilatör olan zaprinasta benzeyen pirazolomidion derivesidir. Oral alımında emilimi oldukça hızlıdır. Yarılma ömrü insanlarda 2.4 saat, ratlarda 0.3 saattir.



Şekil 3: Fosfodiesteraz 5 (PDE 5) fizyolojisi⁷²

(Penil ereksiyonda)

Hücre içi cGMP düzeyinin kontrolü, erektil disfonksiyonda olduğu gibi düz kas aktivitesinin direkt olarak etkilendiği hastalıkların tedavisinde farmakolojik buluşlar için hedef oluşturmuştur. Sildenafil, trombositlerin trombus oluşturmalarını inhibe eder. Arter ve venlerin dilatasyonuna neden olur. Bu etkilerine bağlı olarak çeşitli amaçlarla klinik kullanımı her geçen gün artmaktadır. En yaygın kullanımlarından biride pulmoner hipertansiyondur. Yüksek vazodilatör etkisine rağmen insanlarda miyokardial kontraktilitede artış veya aritmi gibi yan etkilerde artış saptanmamıştır. Sildenafil kullananlarda miyokardial infarktüs oranlarında değişiklik rapor edilmemiştir.⁷³

2.4.1 PDE (Fosfodiesteraz) AİLESİ

Günümüzde tanımlanmış PDE'nin 11 izoenzimi bulunmaktadır. Bunlar vücutta birçok farklı yere dağılmışlardır. Örneğin; PDE 5 kan damarları, vasküler düz kas ve trombositlerde lokalizedir.⁷⁴(Tablo 1)

PDE 5, cGMP için seçicidir. PDE 5 cGMP'ye yüksek afinite gösteren nonkatalitik bir bağlanma bölgesi içermektedir. PDE 5 geni, kromozom 4q 25-27 üzerindedir. PDE 5'in mRNA'sı aortik düz kas hücreleri, kalp, plasenta, iskelet kası ve pankreasta ortaya çıkarılmıştır. Farklı sırada ve sayıda amino asit içeren PDE 5A₁ (875 aa) ve PDE 5A₂ (833 aa) olmak üzere iki tipi vardır. Bir α , bir β ve iki inhibitör γ alt ünite içeren hetero-tetramer yapıdadır.⁷⁵

PDE inhibitörleri, NO etkisini cGMP üzerinden indükliyerek pulmoner arterlerde sistolik ve diastolik basınçları düşürmekte, arterlerde ve venlere dilatasyona neden olmakta, trombositlerde agregasyonu azaltmakta ve düz kaslarda relaksasyonu sağlamaktadır.⁷⁶

PDE inhibitörleri diyabetik nöropati, Raynaud fenomeni, sistemik sıkleroz ve diğital iskemide de klinik kullanım alanları bulmaktadır.^{77, 78}

2.4.2 SİLDENAFİL FARMAKOKİNETİĞİ

Sildenafil yıkılımı primer olarak karaciğerde N-metilasyon, hidroksilasyon ve halka açılımı ile olmaktadır. Yıkılım %85 oranında CYP3A₄, %15 oranında CYP2C₉ yolu ile gelişmektedir. Karaciğer tarafından metabolik klirens ve ilk geçiş etkisi nedeniyle oral alınan sildenafilin %38-41'i biyoyararlanım göstermektedir.⁷⁹

Sildenafil en önemli metaboliti yine kendisi olup, plazma konsantrasyonunun %47'sini oluşturur. Sildenafil en yavaş atılan metaboliti N-dezmetil sildenafil, sildenafil göre %50 daha düşük potens ve %50 daha düşük PDE 5 aktivitesine sahip olmasına karşın, sildenafilin farmakolojik etkisinin %20'lik katkısını sağlamaktadır. Oral alınan sildenafilin %79'u feçesle, %19'u idrarla atılmaktadır.⁸⁰

PDE	Substrat	Doku lokalizasyonu
1	c(GMP)/c(AMP)	Beyin, kalp, böbrek, karaciğer, iskelet kası, vasküler ve visseral düz kaslar
2	c(AMP)/c(GMP)	Adrenal korteks, beyin, korpus kavernoza, kalp, böbrek, karaciğer, visseral düz kas, iskelet kası
3	c(AMP)/c(GMP)	Korpus kavernoza, kalp, trombosit, vasküler ve visseral düz kas, karaciğer, yağ doku, böbrek
4	c(AMP)	Böbrek, akciğer, mast hücresi, beyin, kalp, iskelet kası, vasküler ve visseral düz kas, tiroid, testis
5	c(GMP)	Korpus kavernoza, trombosit, vasküler ve visseral düz kas
6	c(GMP)	Retinal rod ve kon hücreleri
7	c(AMP)	İskelet kası, kalp, lenfosit
8	c(AMP)	Testis, over, ince barsak, beyin
9	c(GMP)	Dalak, ince barsak, beyin
10	c(AMP)/c(GMP)	Putamen, nüklous kaudatus, testis, tiroid
11	c(AMP)/c(GMP)	Korpus kavernoza, vasküler düz kas, testis, hipofiz, karaciğer, böbrek, prostat, kalp

Tablo 1: PDE'lerin substratları ve vücut dağılımları⁷²

2.4.3 SİLDENAFİL ve İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Bazı ilaçlar ve maddeler potansiyel olarak sildenafilin etkisini artırabilir veya azaltabilir. Bunlar genelde sildenafilin karaciğerdeki metabolizmasını sağlayan enzimler üzerine etki ederler.⁸¹(Tablo 2)

2.4.4 SİLDENAFİLİN YAN ETKİLERİ

Sildenafilin en yaygın yan etkileri; baş ağrısı, yüz kızarması ve burun tıkanıklığı gibi, vazodilatasyonun temel semptomlarıdır.⁸²

Sildenafilin yan etkileri fosfodiesterazların yerleşimleri ile yakından bağlantılıdır. Bu yan etkiler genellikle hafif veya orta şiddette, genellikle geçicidir. Sildenafil kullanan hastaların morbidite ve mortalitelerini, genel popülasyona göre karşılaştıran bir çalışmada; sildenafil kullanan, ortalama yaşları 57 olan, 5601 hasta, ortalama 4,9 ay süreyle izlenmiş miyokardial enfarktüs ve iskemik kalp hastalığı gelişimi açısından genel popülasyondan istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır.⁸³

A) Sildenafilin etkisini arttıranlar	1-Aditif farmakodinamik etki:	Nitratlar, amlodipin
	2-Sitokrom P450 CYP3A4 ve sildenafilin metabolizma inhibisyonu:	Eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
	3-CYP enzim genel inhibitörleri:	Simetidin
B) Potansiyel olarak sildenafilin etkisini arttıranlar	1-CYP3A4 ve olasılıkla sildenafilin metabolizmasını inhibe eden ilaçlar:	Makrolidler, norfloksasin, flukonazol, mikonazol, metronidazol, izoniazid, amprenavir, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, nefazodon, Ca kanal blokörleri, amiodaron, siklosporin, zafirlukast, zileuton, oral kontraseptifler, metilprednizolon, cisaprid, doksorubisin, greyfurt suyu, kinin
C) Potansiyel olarak sildenafilin etkisini azaltanlar	1-CYP3A4'ü aktive eden ve olasılıkla sildenafilin metabolizmasını arttıran ilaçlar:	Rifabutin, rifampisin, benzodiazepinler, karbamazepin, etosüksimid, fenitoin, fenobarbital, primidon, troglitazon, tütün
D) Metabolizmaya etkisi olmayanlar	1- CYP3A4'ü inhibe eden ancak sildenafilin metabolizmasına etkisi olmayanlar	Omeprazol, kinidin

Tablo 2: Sildenafil ile etkileşim gösteren ilaçlar ve maddeler⁷²

Bununla birlikte; ilacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, nitrat içeren ilaçlar alanlarda, ciddi karaciğer yetmezliğinde, ciddi hipotansiyon (< 90/50 mmHg) varlığında, yakın dönem geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü bulunanlarda ve retinitis pigmentosa gibi kalıtsal dejeneratif retinal bozukluğu olanlarda sildenafil kullanılmamalıdır.⁸⁴

2.4.5 SILDENAFİL ve FLEP CERRAHİSİ

Sildenafilin flep canlılığını artırılmasındaki etkisini araştıran son yıllarda yapılmış birkaç araştırma mevcuttur.

Sarıfakıoğlu ve ark., deneysel çalışmalarında sildenafilin random paternli cilt fleplerinin yaşayabilirliği üzerine olan potansiyel etkilerini araştırmışlardır. Sildenafilin random paternli cilt fleplerinin yaşayan alanları üzerine olumlu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Oral verdikleri sildenafilin, ratlardaki en etkin dozunun günde iki kez olmak üzere 10 mg/kg olduğunu belirtmişlerdir.⁸²

Ayyıldız ve ark., ratlarda hazırlanan random paternli cilt fleplerine lokal olarak sildenafil uygulamışlar. Flep canlılığının nasıl etkilendiği, ve en etkin doz aralığının ne olduğunu araştırmışlardır. Lokal uygulanan sildenafilin flep canlılığını artırdığı ve en etkin doz aralığının 0.3 ile 0.5 mg/kg arasında olduğunu bildirmişlerdir.⁷²

Ulusoy ve ark., flep yaşam oranını artırmak için sildenafili fibrin yapıştırıcıyla birlikte kullanmışlardır. Sildenafilin topikal olarak uygulanmasının random paternli cilt fleplerinin yaşayan alanına olumlu katkı sağladığını bildirmişlerdir.⁸⁵

Hart ve ark., intraperitoneal uygulanan sildenafilin, kısa ve uzun dönem etkilerini Mc Farlane tip cilt fleplerinde araştırmışlardır. Ortogonal polarizasyon spektral görüntüleme sonuçlarına göre sildenafil uygulanan fleplerde birinci ve üçüncü günlerde anlamlı derecede flep nekrozu ve ödeminde azalmanın olduğunu bildirmişler, ancak beşinci ve yedinci günde gözlenen azalmanın birinci ve üçüncü günlerdeki kadar dramatik olmadığını belirtmişlerdir.⁸⁶

Tsai ve ark., VEGF ve sildenafil kombinasyonları ile flep yaşayabilirliğini değerlendirmiştir. Ortogonal polarizasyon görüntüleme sonuçlarına göre kombinasyon grubunda, cerrahiden sonra avasküler ve staz alanlarında anlamlı oranda azalma izlemişler. Kombinasyon grubu ile sadece sildenafil tedavisi verilen başka bir grup arasında anlamlı farklılığın olmadığı sonucuna ulaşmışlar ve kombinasyon grubu ile sildenafil grubunun artmış flep yaşayabilirliği benzer sonuçları sonrasında sildenafilin tek başına flep yaşayabilirliğine etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.⁸⁷

Figueiredo ve ark., ratlarda yaptığı çalışmada kaudal pediküllü fleplerde, buflomedil ve sildenafilin ayrı ayrı nekrotik alan azaltmalarını incelemiştir. Buflomedil ve sildenafili ameliyattan sonra oral olarak 10 mg/kg/gün uygulamışlar. Yedinci gün sonuçlarında kontrol grubunda ortalama 16,2 cm², buflomedil grubunda 17,69 cm², sildenafil grubunda 18,28 cm² flep yaşam alanları elde etmişlerdir. Sildenafil tedavisi alan grupta kontrole göre ortalama 2,26 cm² daha fazla yaşam alanı olmasına karşın, istatistiksel olarak buflomedilin ve sildenafilin flep yaşayabilirliğine etkisinin olmadığını belirtmiştir.⁸⁸

Sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda sildenafilin flep yaşayabilirliğine etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde literatürde bu konunun araştırılmadığı görülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi'nde (DETAB) gerçekleştirildi. Çalışma için 15.01.2013 tarihinde etik kurul ön onayı (KOÜ HADYEK 1/5-2013) alındıktan sonra çalışmaya 01.03.2013 tarihinde başlandı. Deneklerin postoperatif bakımı, takibi, sakrifikasyonu, aynı merkezde gerçekleştirildi. Histopatolojik analiz ve ölçümler Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi

Çalışma Helsinki Deneysel Araştırmalar Bildirgesi'nde belirtilmiş esaslara uygun olarak yürütülmüştür.

3.1 DENEKLER

Çalışmaya; 24 adet erkek ve 24 adet dişi olmak üzere toplamda 48 adet, ağırlıkları 250-350 gr. arasında değişen, Wistar-Albino cinsi ratlar dahil edildi. Her grup randomize edilerek erkek-dişi sayısı eşit olacak şekilde oluşturuldu. Her grupta 12 adet deneğin bulunduğu 4 grup oluşturuldu.

Denekler:

(K); Kontrol grubu (12 adet)

(V); Sigara dumanı maruziyeti bulunmayan, ameliyat sonrasında yedi gün sildenafil tedavisi uygulanan grup (12 adet)

(S); Ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanı maruziyeti uygulanan grup (12 adet)

(S+V); Ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanı maruziyeti uygulanan ve ameliyat sonrası yedi gün sildenafil tedavisi uygulanan grup (12 adet)

Deneysel çalışmanın sonunda bulguların değerlendirildiği toplam 48 adet denek şu şekilde gruplandı:

3.2 GRUPLAR

“K” grubu (n=12): Sigara dumanına maruz bırakılmayan ve sildenafil tedavisi verilmeyen grup. Kontrol grubu.

“V” grubu (n=12): Sigara dumanına maruz bırakılmayıp, ameliyat sonrası bir hafta süreyle 10 mg/kg/gün oral sildenafil tedavisi verilen grup.

“S” grubu (n=12): Ameliyat öncesi sekiz hafta boyunca günde iki saat süreyle sigara dumanına maruz bırakılıp, ameliyat sonrası sildenafil tedavisi verilmeyen grup.

“S+V” grubu (n=12): Ameliyat öncesi sekiz hafta boyunca günde iki saat süreyle sigara dumanına maruz bırakılıp, ameliyat sonrası bir hafta süreyle 10 mg/kg/gün oral sildenafil tedavisi verilen grup.

Tablo 3’te gruplar ve yapılan işlemler topluca gösterilmiştir.

GRUP	SİĞARA AMELİYAT ÖNCESİ 8 HAFTA	SİLDENAFİL AMELİYAT SONRASI 1 HAFTA
K (n=12) Kontrol	-	-
V (n=12) Sildenafil	-	+
S (n=12) Sigara	+	-
S+V (n=12) Sigara+ Sildenafil	+	+

Tablo 3: Çalışma Planı

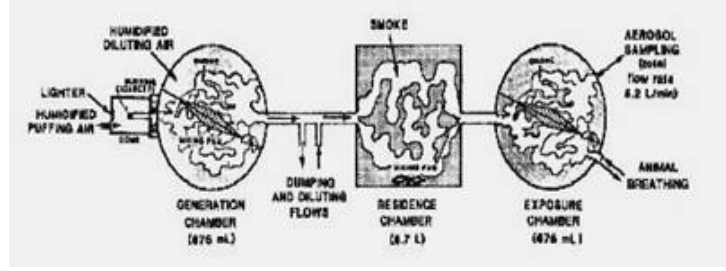
Çalışma süreci toplam dokuz haftada gerçekleşti. 4 grupta toplam 48 ratla çalışıldı. Hayvanların barındırıldığı kafeslerin üzerinde hangi gruba ait olduğu yazılmasına rağmen, tüm deney süresince; sigaraya maruz bırakma düzeneğine konulup alınırken, ameliyat edilirken, sildenafil tedavisinde ve kafes temizliği yapılırken birbirlerine karışmaması amacıyla, kuyruklarından grubunu belirtecek şekilde kolay çıkmayan asetatlı kalemle, grup kısaltmaları ve ait olduğu rakamla işaretlendi.

3.3 SİĞARA MARUZ BIRAKMA DÜZENEGİ

Ratların sigara dumanını solumaları için Chen tarafından tanımlanan Walton’un modifiye ettiği sigaraya maruz bırakma düzeneği esas alınarak özel bir düzenek yaptırıldı.⁸⁹

Chen’in tanımladığı düzenekte; birbiri ile bağlantılı üç bölme vardır. Birinci bölme sigara dumanının oluşturulduğu ve toplandığı üretim bölümü, ikinci bölme sigara dumanının seyreltildiği seyreltme bölümü, üçüncü bölme ratların sigara dumanına maruz bırakıldığı maruziyet bölgesi olarak adlandırılır. Birinci ve üçüncü bölmenin hacmi 1 ise ikinci bölmenin hacmi 10’dur.

İlk önce birinci bölümde yanan sigaranın dumanı toplanır ve buradan ikinci bölüme geçirilirken 1/9 oranında oda havası ile seyreltilerek %10'luk sigara dumanı elde edilir. Ratlar maruziyet bölümünde %10'luk sigara dumanını solurlar. Bu üç bölüm arasında dumanı bir yerden diğerine sabit hızda geçirmek için hava pompaları kullanılır.(Şekil 4) Chen, çalışmada denek başına günlük bir sigara kullanmıştır.⁸⁹



Şekil 4: Modifiye Walton Sigara Dumanına Maruz Bırakma Düzeneği'nin şematik gösterimi⁷⁹

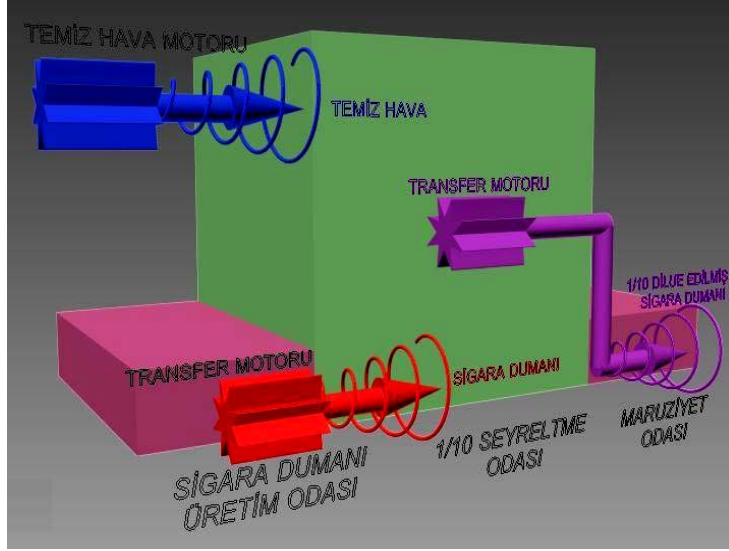
Düzenemiz; maruziyet odasına bir seferde altı ratın rahatlıkla konulabileceği, ortalama ağırlığı 300 gr. olan bir hayvanın hacmi esas alınarak hesaplandı. 28 litrelik dört adet soluma odası, yine 28 litrelik sigara yanma odası ve %10'luk seyreltmeyi sağlayacak 280 litrelik seyreltme odası imal edildi. Şematik olarak (Şekil 5)'de gösterilmektedir.

Sigara dumanı üretim ve maruziyet odaları; yüksekliği 20 cm., genişliği 28 cm., uzunluğu 50 cm. olacak şekilde ve seyreltme odası da genişliği ve uzunluğu 65 cm., yüksekliği 66,2 cm. olacak şekilde suntalamdan, hava kaçağı olmayacak şekilde yapıldı.

Her bir bölmede kapak kısımları, hava geçişine engel olacak fakat içinin görülmesi ve maruziyet haricinde havalanma ve temizlik sağlanabilmesi için camlı kapaklarla oluşturuldu. Bölmeler arasında sabit duman ve hava akımının sağlanmasında akvaryum havalandırma motorları kullanıldı. Akımlar yine akvaryum havalandırmasında kullanılan hortumlarla bir bölmeden diğer bölmeye aktarıldı. (Şekil 6-7)

Bu çalışmada 0.9 mg nikotin ve 12 mg katran içeren uzun LM® (Philsa) marka sigara kullanıldı. Sigara dumanı oluşturma bölümünün içine, yanan sigara küllerinin toplandığı ve yanması bitince dışardan iterek içine düşmesi sağlanacak bir kül tablası yerleştirildi.(Şekil 8)

Maruziyet odalarında, verilen 1/10 seyreltilmiş dumanın ve sıçanların ürettiği karbondioksitin tahliye olması için etrafına delikler açıldı.



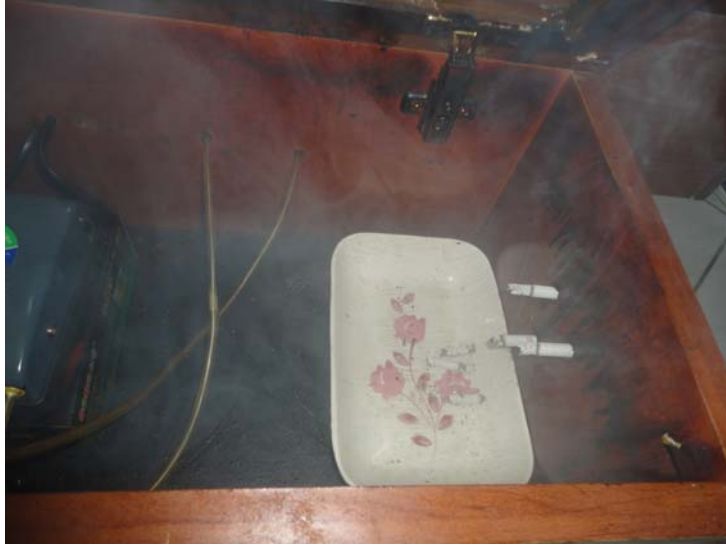
Şekil 5: Çalışma için üretilen Modifiye Walton Sigara Dumanına Maruz Bırakma Düzeneği'nin şematik çizimi



Şekil 6: Sigara dumanına maruz bırakma düzeneği, ön görünüm



Şekil 7: Sigara dumanına maruz bırakma düzeneği, üst görünüm



Şekil 8: Sigara dumanına maruz bırakma düzeneği, sigara dumanı üretim bölümü

3.4 SİĞARA MARUZİYETİ

Sigara dumanına maruz bırakılan gruplar, hergün aynı saatlerde iyice havalandırılmış, temiz yataklanması yapılmış maruziyet bölmelerinde, iki saat boyunca rat başına bir sigara olacak şekilde sigara dumanına maruz bırakıldı. Her bir maruziyet odasına altı rat konuldu. Sigara dumanına maruz bırakılmayan gruplar da hergün, çalışmanın başında, havalanmış düzeneğe diğer gruplarla benzer stresi örneklemek amacıyla iki saat tutuldu.

3.5 SİLDENAFİLİN UYGULANMASI

Sildenafil tedavisi verilecek gruplara; Sildenafil (Viagra®, Pfizer İlaç San.,İstanbul) 100 mg tablet steril idrar kabında ezilerek toz haline getirildi. Steril idrar kabında toz halde bulunan sildenafille 40 ml şehir suyu ilave edildi. Ardından karıştırılarak homojen çözelti hazırlandı. Bu çözelti ratlara ameliyattan hemen sonra başlanmak üzere her gün aynı saatte 10 mg/kg/gün dozunda oroogastrik tüp (Bıçakçılar® 2 mm x 6) yardımıyla verildi.(Şekil 9)

Tüm deneklere, sigara dumanına maruz bırırma düzeneği ve sildenafil tedavisi haricinde, standart rat yemi ve şehir suyu verildi. 12 saat ışık, 12 saat karanlıkta kalacak şekilde Deneysel Tıp Araştırma Birimi bünyesinde standart kafeslerde barındırıldı. Gruplardaki erkek ve dişi hayvanlar, gebeliğin engellenmesi amacıyla ayrı kafeslerde barındırıldı.



Şekil 9: Orogastrik tüp yardımıyla sildenafil verilişi

3.6 ANESTEZİ VE AMELİYAT

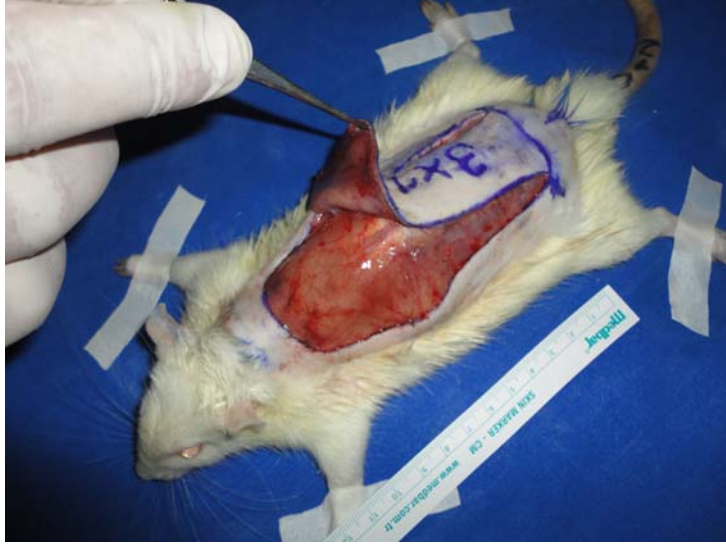
Deneklere 35 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®, Eczacıbaşı İlaç San., İstanbul) ve 5 mg/kg ksilazin (Rompun®, Bayer İlaç San., İstanbul) ile intraperitoneal enjeksiyonla anestezi uygulandı. Anestezi derinliği ekstremitte çekme yanıtı ile değerlendirildi. Deney devam ederken ratların idrar veya dışkı çıkarması durumunda uygulanan ilk dozun üçte biri oranı anestezi verilerek anestezinin devamı sağlandı.

Denekler uyuduktan sonra scrubla tüyler yıkanarak ustura ile sırt traşı yapıldı. Cerrahi masasına sırt yukarda olacak şekilde yatırılarak dört ekstremitelerinden flaster ile tespit edildi. Ameliyat alanı %10 povidon iyot ile temizlendi. Ardından 3x10 cm. boyutlarında hazırlanmış şablondan yararlanılarak, çizim kalemi ile flep planlandı. Çizimden sonra tekrar cetvelle ölçüm yapılarak boyutlar kontrol edildi. Pannukulus karnosus flebe dahil edilerek, kaudal bazlı 3x10 cm. boyutlarında Modifiye McFarlane flebi kaldırıldı. Ardından flep 4/0 ipek sütürle yerine iade edildi.(Şekil 10, 11, 12)

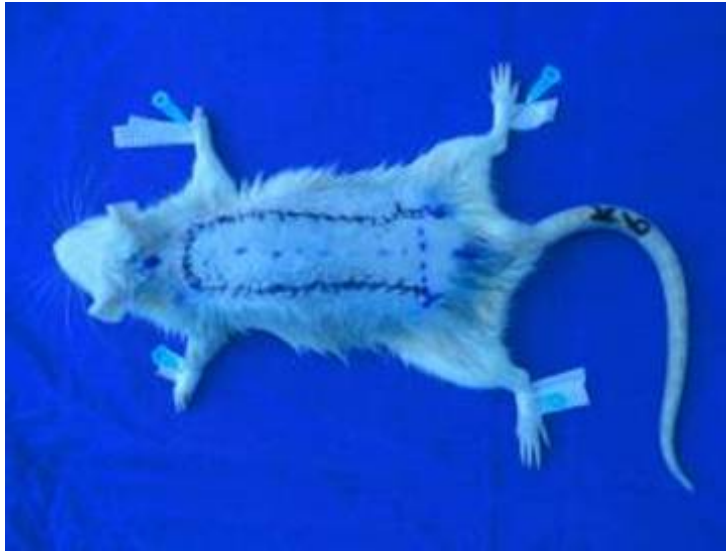
Cerrahi sonrasında hayvanlar, birbirlerine ve fleplere olası zararlarının önlenmesi amacıyla ayrı kafeslerde tek tek barındırıldı.



Şekil 10: 3X10 cm şablon yardımıyla flep planlaması



Şekil 11: Flebin kaldırılışı



Şekil 12: Flebin yerine iadesi ve suture edilmesi

3.7 DEĞERLENDİRME

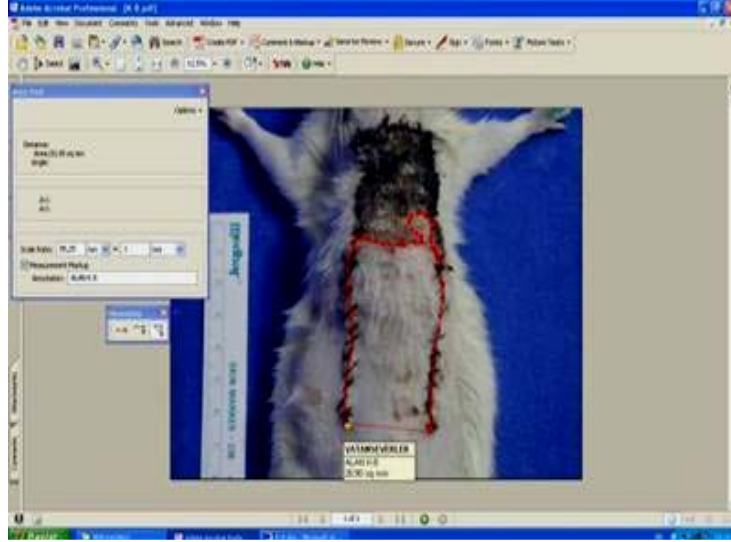
Flep kaldırıldıktan sonra bir haftalık takip süresi gerçekleştirildi. Ardından eter anestezisi altında intrakardiyak yoldan heparinize tüplere hemoglobin ve hematokrit değerlerinin çalışılması amacıyla kan örnekleri alındı.

Kan örnekleri alındıktan sonra, ratlar sakrifiye edildi. Uygun şekilde panoya tespit edilerek yanlarına cetvel konuldu. Uygun ışıktaki, tripod kullanılarak, Sony® Cybershot DSC-W350 marka dijital fotoğraf makinesi yardımıyla flepler ayrı ayrı fotoğraflandı. Fotoğraflar Adobe Acrobat versiyon 7.0 Professional (Adobe Systems®) programına aktarıldı. Cetvel yardımıyla her fotoğraf kalibre edilerek fleplerin yaşayan alanları milimetre kare ve % olarak ölçüldü. (Şekil 13)

Fotoğraflama işlemi bittikten sonra her ratın flep tabanından bir cm uzaklıktaki sütür hattından 2x1 cm cilt biyopsileri alındı. (Şekil 14) %10 formol içerisinde patoloji laboratuvarına götürüldü. Uygun kesitler hazırlanarak Hemotoksilen Eosin ile boyandı. Biyopsiler, yara iyileşme histopatolojisi açısından, fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda, örneklerin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin, 40X büyütme altında, aynı patolog tarafından, ödem, kollejen, fibroblast varlığı, lökosit infiltrasyonu, lenfosit/histiyosit hakimiyeti, kapiller proliferasyon ve epitelizasyon kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildi. Bu kriterler var yada yok olmak üzere iki nicelikde belirlendi.

3.8 İSTATİSTİK

Yaşayan flep alanları, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde elde edilen veriler, GraphPad Prism versiyon 6 (GraphPad Software®) programıyla değerlendirildi. Gruplar arası fark için One Way Anova testi uygulandı. Grupların ikili karşılaştırmasında post hoc test olarak Tukey's çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Patoloji sonuçlarının değerlendirilmesinde SPSS versiyon 13.0 (IBM Software®) programıyla Ki Kare testi kullanıldı. Testlerdeki güven aralığı %99 olarak gerçekleştirildi. $p < 0.01$ değerleri anlamlı kabul edildi.



Şekil 13: Cetvel yardımıyla fotoğrafların kalibre edilmesi.

Flep yaşayan alanları milimetrekare olarak ölçülmesi



Şekil 14: Flep tabanına 1 cm. uzaklıktaki sütür hattından 2x1 cm cilt biyopsilerinin alınması

4. BULGULAR

4.1 GRUPLARDAKİ DENEKLERİN DENEY SONU ÖLÇÜLEN FLEP YAŞAYAN ALANLARI

Ratların ağır sigara içicisi bir insanı örnekler tarzda yoğun sigara dumanına iki ay süreyle maruz bırakılması sürecinde, denek kaybının fazla olabileceği düşüncesi ve aynı zamanda anestezi ve cerrahinin etkisi de hesaba katılarak her grupta %10-20 kayıp olabileceği düşünüldü. Çalışma sonunda denek sayılarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinin sağlıklı yapılabilmesi için her grup 12 denekten oluşturuldu. Çalışmamızda sigaraya maruz bırakma sürecinde bir kayıp oldu. Bu kayıp ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılacak ve ameliyat sonrasında sildenafil tedavisi verilmeyecek olan (S) grubundaki denekteydi. Kayıp yedinci. haftada, sigara maruziyeti esnasında, sigara dumanı maruziyet düzeneğinde gerçekleşti.

Bir başka denekte ise kayıp, ameliyat sonrası dönemde orogastrik gavaj yardımıyla sildenafil tedavisi uygulanması sürecinde gerçekleşti. Ameliyat öncesi sekiz hafta sigara maruziyeti bulunmayan, ameliyat sonrası sildenafil tedavisi verilen gruptaki (V) bu deneğin otopsisinde yaygın mediastinit düşündüren bulgulara rastlandı. Kaybın nedeni, orogastrik gavaj esnasında muhtemel özefagus perforasyonunun olabileceği düşünüldü.

Çalışmanın sonunda deneklerden seçilen her gruba ait birer fotoğrafta flep yaşayan alanları görülmektedir.(Şekil 15, 16, 17, 18)

Tablo 4'te gruplardaki deneklerin ameliyattan bir hafta sonra ölçülen flep yaşayan alanları mm² ve % olarak verilmiştir. Her grubun ortalaması, standart deviasyonu ve standart hataları da tabloda belirtilmiştir. (-) olan bölümlerdeki denekler takip döneminde ölen deneklerdir.

Grup ortalama yaşayan flep alanlarının, grafikleri ile dağılımları Şekil 19,20'de görülmektedir.



Şekil 15: ‘K’ Kontrol grup deneğın fotoğrafı



Şekil 16: ‘V’ Sildenafil grup deneğın fotoğrafı



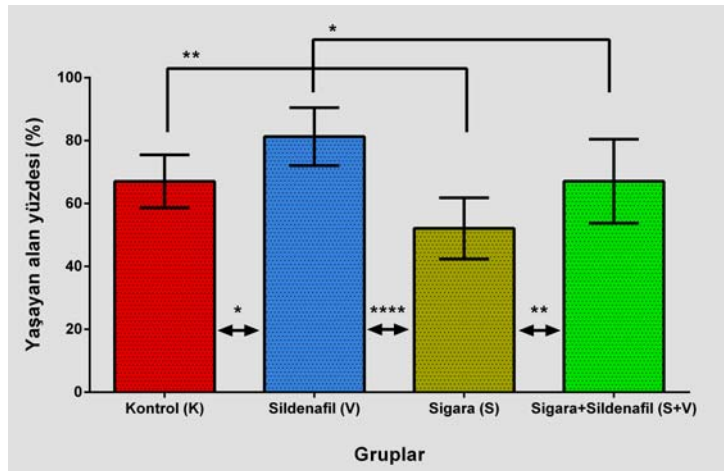
Şekil 17: ‘S’ Sigara grup deneğin fotoğrafı



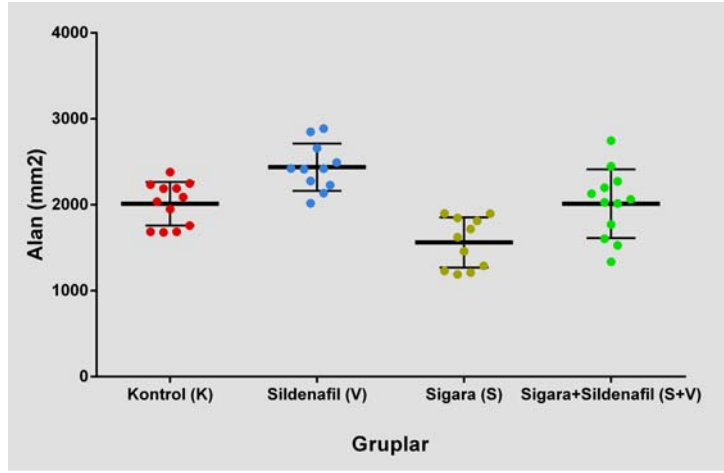
Şekil 18: ‘S+V’ Sigara+ Sildenafil grup deneğin fotoğrafı

DENEK NO	K		V		S		S+V	
	mm ²	%	mm ²	%	mm ²	%	mm ²	%
1	1758	58,60	2137	71,23	1623	54,10	2448	81,60
2	2191	73,03	2017	67,23	1718	57,27	1604	53,47
3	1951	65,03	2414	80,47	1897	63,23	2028	67,60
4	1687	56,23	2850	95,00	1813	60,43	1529	50,97
5	2248	74,93	2887	96,23	1848	61,60	1337	44,57
6	1686	56,20	2493	83,10	1232	41,07	2274	75,80
7	1680	56,00	2228	74,27	1290	43,00	2016	67,20
8	2090	69,67	2278	75,93	1212	40,40	2129	70,97
9	2037	67,90	2420	80,67	1899	63,30	2745	91,50
10	2236	74,53	2422	80,73	1458	48,60	2065	68,83
11	2188	72,93	2659	88,63	1190	39,67	2200	73,33
12	2381	79,37	-	-	-	-	1772	59,07
ORTALAMA FLEP YAŞAYAN ALANI	2011	67,04	2437	81,23	1562	52,06	2012	67,08
Standart Deviasyon	256,6	8,4	276,0	9,2	292,1	9,7	400,1	13,3
Standart Hata	72,93	2,43	83,22	2,77	88,07	2,93	115,50	3,85

Tablo 4: Gruplardaki deneklerde ölçülen flep yaşayan alan verileri (mm² - %)



Şekil 19: Grupların ortalama yaşayan flep alanları, grafiklerle gösterilmesi (%), (*) p<0.01



Şekil 20: Grupların ortalama yaşayan flep alanları, dağılım (%)

Gruplardaki deneklerin deney sonunda ölçülen flep yaşayan alanları, One Way Anova testi ile değerlendirildi ve sonuçların anlamlı ($p < 0.01$) çıkması üzerine Tukey's çoklu karşılaştırma testi yapıldı. (Tablo 5)

GRUPLAR		K	V	S	S+V
%		(% 67,04)	(% 81,23)	(% 52,06)	(% 67,08)
K	(% 67,04)	x	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p > 0.01$
V	(% 81,23)	$p < 0.01$	x	$p < 0.01$	$p < 0.01$
S	(% 52,06)	$p < 0.01$	$p < 0.01$	x	$p < 0.01$
S+V	(% 67,08)	$p > 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	x

Tablo 5: Grupların flep yaşayan alanlarının Tukey's çoklu karşılaştırma testine göre p değerleri. Grupların yanında her grubun ortalama flep yaşayan alanları mm^2 olarak verilmiştir

4.1.1 FLEP YAŞAYAN ALANLARININ İSTATİSTİKİ YORUMU

1 “K” grubu ile “V” grubundaki deneklerin flep yaşayan alanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0.01$)

Ameliyat sonrası yedi gün sildenafil tedavisi verilen grupla (V), kontrol grubu (K) arasında flep yaşayan alanları karşılaştırıldığında; “V” grubunda “K” grubuna göre daha fazla yaşayan alan hesaplanmıştır. Ameliyat sonrası sildenafil tedavisi verilen grupta, sildenafil; flep yaşayan alanında anlamlı ölçüde olumlu katkı sağlamıştır. “K” grubunda ortalama flep yaşayan alanı %67,08 iken “V” grubunda %81,23 bulunmuştur. Sildenafil tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında flep yaşayan alanında %14,19 oranında artış gözlenmiştir.

2 “K” grubu ile “S” grubundaki deneklerin flep yaşayan alanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0.01$)

Ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılan grupla (S), kontrol grubu (K) arasında flep yaşayan alanları karşılaştırıldığında; “K” grubunda “S” grubuna göre daha fazla yaşayan flep alanı hesaplanmıştır. Ameliyat öncesi sigara dumanına maruz bırakılan grupta, sigara maruziyeti flep yaşayan alanını anlamlı ölçüde olumsuz etkilemiştir. “S” grubunda ortalama flep yaşayan alanı %52,06 iken “K” grubunda %67.04 bulunmuştur. Ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılan grup ile kontrol grubu arasında flep yaşayan alanında %14,98 oranında azalma gözlenmiştir.

3 “K” grubu ile “S+V” grubu arasında flep yaşayan alanlarının farkı istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir.($p>0.01$)

Ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılan ve ameliyat sonrası yedi gün sildenafil tedavisi verilen grupla (S+V), kontrol grubu (K) arasında flep yaşayan alanları karşılaştırıldığında; “S+V” grubuyla “K” grubunda hemen hemen aynı değerlerde yaşayan flep alanı hesaplanmıştır. Ameliyat öncesi sigara dumanına maruz bırakılan grupta, sigara maruziyeti flep yaşayan alanını olumsuz etkilemiş, fakat sildenafil tedavisinin bu olumsuzluğu geriletmiş izlenmiştir. “S+V” grubunda ortalama flep yaşayan alanı %67,08 iken “K” grubunda %67.04 bulunmuştur. Ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılan ve ameliyat sonrası yedi gün sildenafil tedavisi verilen grup ile kontrol grubu arasında flep yaşayan alanında %0,08 oranında fark gözlenmiştir.

4 “V” grubu ile “S” grubu arasında flep yaşayan alanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0.01$)

Ameliyat sonrası yedi gün sildenafil tedavisi verilen grupla (V), ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılan grup (S) arasında flep yaşayan alanları karşılaştırıldığında; “V” grubunda “S” grubuna göre oldukça fazla yaşayan alan hesaplanmıştır. “V” grubunda ortalama flep yaşayan alanı %81,23 iken “S” grubunda %52,06 bulunmuştur. Sildenafil tedavisi uygulanan grupta, sigara dumanına maruz bırakılan gruba göre flep yaşayan alanında %29,17 oranında artış olduğu gözlenmiştir.

5 “V” grubu ile “S+V” grubu arasında flep yaşayan alanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0.01$)

Ameliyat sonrası yedi gün sildenafil tedavisi verilen grupla (V), ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılan ve ameliyat sonrası yedi gün sildenafil tedavisi verilen grup (S+V) arasında flep yaşayan alanları karşılaştırıldığında; flep yaşayan alanları arasında anlamlı fark bulunmuştur. “V” grubunun ortalama flep yaşayan alanı %81,23 iken “S+V” grubunun %67,08 bulunmuştur. Sildenafil tedavisi verilen grup ile ameliyat öncesi sigara dumanına maruz bırakılan ve ameliyat sonrası sildenafil tedavisi verilen grup arasında flep yaşayan alanında %14,15 oranında artış gözlenmiştir.

6 “S” grubu ile “S+V” grubu arasında flep yaşayan alanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0.01$)

Ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılan ve ameliyat sonrası yedi gün sildenafil tedavisi verilen grupla (S+V) aynı süre sigara dumanına maruz bırakılan ancak sildenafil tedavisi verilmeyen grup (S) arasında flep yaşayan alanları karşılaştırıldığında; “S+V” grubunda “S” grubuna göre daha fazla yaşayan alan hesaplanmıştır. “S” grubunda ortalama flep yaşayan alanı %52,06 iken “S+V” grubunda %67,08 bulunmuştur. Sildenafil tedavisi ile aynı süre sigara dumanına maruz bırakılan iki grup arasında flep yaşayan alanında %15.02 oranında artış gözlenmiştir.

4.2 GRUPLARDAKİ DENEKLERİN DENEY SONU ÖLÇÜLEN HEMOGLOBİN DEĞERLERİ

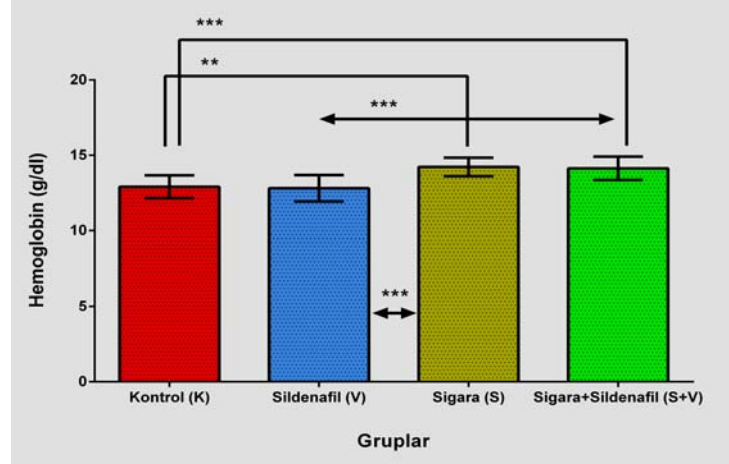
Tablo 6’da gruplardaki deneklerin çalışma sonundaki hemoglobin değerleri, ortalamaları, standart deviasyon ve standart hataları verilmiştir. (-) olanlar çalışma sırasında ölen deneklerdir.

Grupların ortalama hemoglobin değerlerinin, grafik. ve dağılımları Şekil 21,22’de görülmektedir.

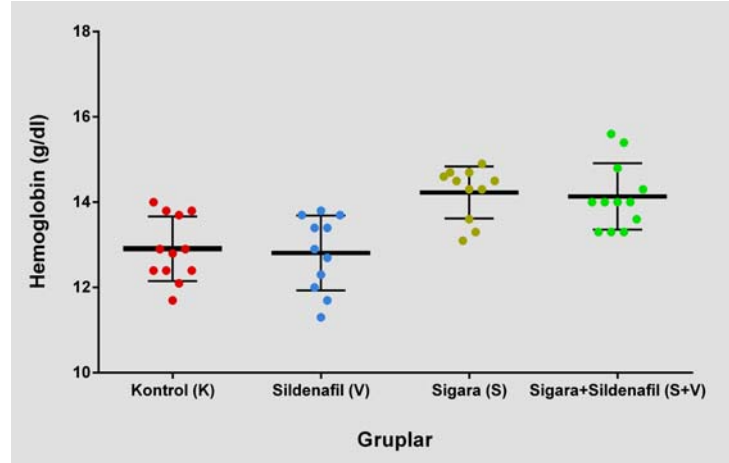
DENEK NO	K	V	S	S+V
1	12,40	13,70	14,30	13,60
2	13,80	12,00	13,10	13,30
3	12,90	13,80	14,50	14,00
4	12,40	11,30	14,30	14,30
5	14,00	12,70	14,70	15,40
6	12,80	12,30	14,90	15,60
7	13,80	13,40	13,30	14,80
8	12,40	13,40	14,60	14,00
9	12,10	12,90	13,60	14,00
10	12,90	13,70	14,50	13,30
11	13,70	11,70	14,70	14,00
12	11,70	-	-	13,30
ORTALAMA DEĞER	12,91	12,81	14,23	14,13
Standart Deviasyon	0,757	0,878	0,610	0,778
Standart Hata	0,218	0,264	0,183	0,224

Tablo 6: Gruplardaki deneklerin ölçülen hemoglobin (gr/dl) verileri

Gruplardaki deneklerin deney sonunda ölçülen hemoglobin değerleri.,One Way Anova testi ile değerlendirildi ve sonuçların anlamlı ($p<0.01$) çıkması üzerine Tukey's çoklu karşılaştırma testleri yapıldı.(Tablo 7)



Şekil 21: Grupların ortalama hemoglobin değerleri, grafikte gösterilmesi(*) $p<0.01$



Şekil 22: Grupların ortalama hemoglobin değerleri, dağılım

GRUPLAR	K	V	S	S+V
K	x	P>0.01	P<0.01	P<0.01
V	P>0.01	x	P<0.01	P<0.01
S	P<0.01	P<0.01	x	P>0.01
S+V	P<0.01	P<0.01	P>0.01	x

Tablo 7: Grupların hemoglobin değerlerinin Tukey's çoklu karşılaştırma testine göre p değerleri.

Hemoglobin değerlerinin; sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda (S, S+V), maruz bırakılmayan gruplara (K, V) göre yüksek olduğunu görmekteyiz. İstatiksel olarak değerlendirdiğimizde; gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarından da anlaşılacağı üzere, sigara dumanına maruz bırakılan gruplarla maruz bırakılmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Sildenafil tedavisi, hemoglobin değerlerine anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

4.3 GRUPLARDAKİ DENEKLERİN DENEY SONU ÖLÇÜLEN HEMATOKRİT DEĞERLERİ

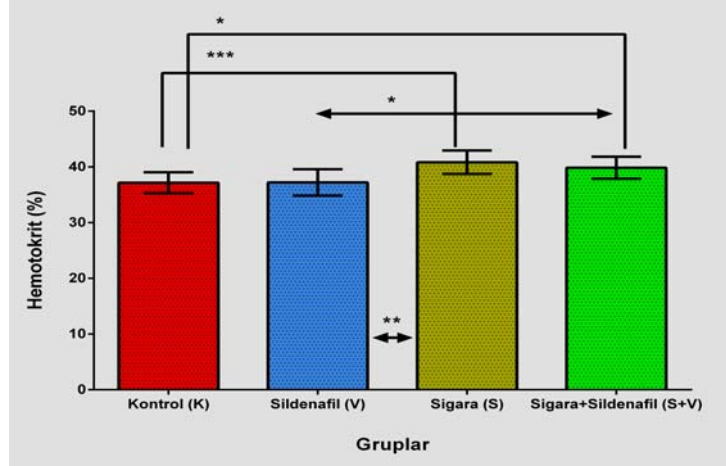
Tablo 8’de gruplardaki deneklerin çalışma sonundaki hematokrit değerleri, ortalamaları, standart deviasyon ve standart hataları verilmiştir. (-) olanlar çalışma sırasında ölen deneklerdir.

Grupların ortalama hematokrit değerlerinin, grafik. ve dağılımları Şekil 23,24’de görülmektedir.

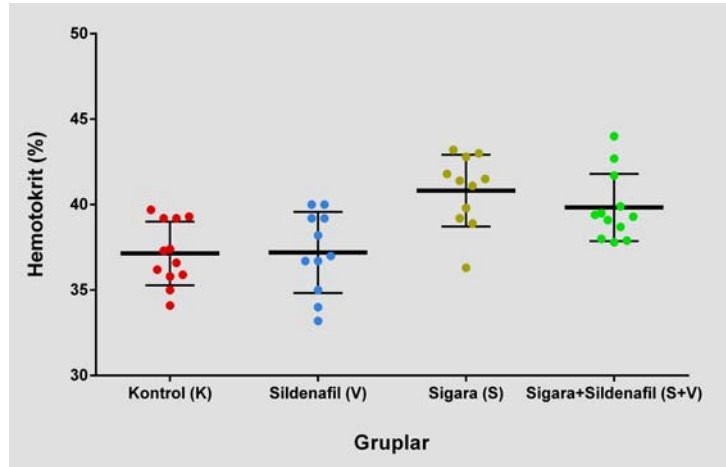
DENEK NO	K	V	S	S+V
1	35,90	39,20	41,50	38,70
2	39,20	35,00	36,30	37,80
3	37,40	40,00	41,10	39,50
4	35,80	33,20	39,80	39,40
5	39,70	36,70	43,20	44,00
6	36,60	36,70	42,80	42,70
7	39,20	38,20	39,20	41,70
8	36,20	39,20	41,80	39,10
9	35,00	37,00	38,90	39,90
10	37,30	40,00	41,40	38,00
11	39,30	34,00	43,00	39,30
12	34,10	-	-	37,90
ORTALAMA DEĞER	37,14	37,20	40,82	39,83
Standart Deviasyon	1,862	2,373	2,097	1,970
Standart Hata	0,537	0,715	0,632	0,568

Tablo 8: Gruplardaki deneklerin ölçülen hematokrit (%) verileri

Gruplardaki deneklerin deney sonunda ölçülen hemoglobin değerleri, One Way Anova testi ile değerlendirildi ve sonuçların anlamlı ($p < 0.01$) çıkması üzerine Tukey's çoklu karşılaştırma testleri yapıldı. (Tablo 9)



Şekil 23: Grup ortalama hematokrit değerlerinin grafikte gösterilmesi
(*) $p < 0.01$



Şekil 24: Gruplardaki deneklerin ölçülen hematokrit değerlerinin dağılımı

GRUPLAR	K	V	S	S+V
K	x	P>0.01	P<0.01	P<0.01
V	P>0.01	x	P<0.01	P<0.01
S	P<0.01	P<0.01	x	P>0.01
S+V	P<0.01	P<0.01	P>0.01	x

Tablo 9: Grupların hematokrit değerlerinin Tukey's çoklu karşılaştırma testine göre p değerleri

Hematokrit değerlerinin; sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda (S, S+V), maruz bırakılmayan gruplara (K, V) göre yüksek olduğunu görmekteyiz. İstatiksel olarak değerlendirdiğimizde; gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarından da anlaşılacağı üzere, sigara dumanına maruz bırakılan gruplarla maruz bırakılmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Sildenafil tedavisi, hematokrit değerlerine anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

4.4 İNSİZYON HATTINDAKİ YARA İYİLEŞMESİNİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

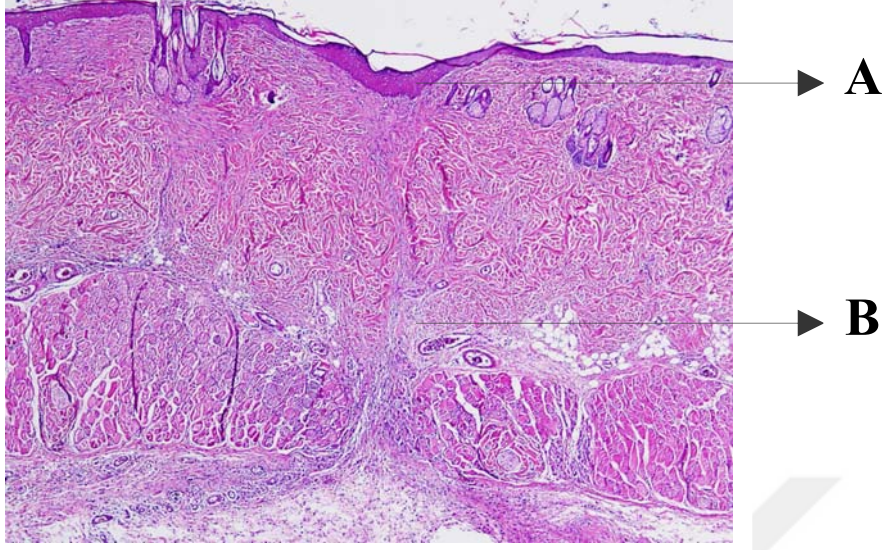
Deneklerin insizyon hattından alınan 1x2 cm. biyopsilerinin, histopatolojik incelemeleri aynı patolog tarafından Tablo 10’de belirtilen kriterlere göre incelendi. Elde edilen sonuçlar Ki Kare testi ile değerlendirildi. Her grupta çıkan sonuçlar var veya yok olarak iki nicelikte verildi.

YARA İYİLEŞME KRİTERLERİ	K	V	S	S+V
ÖDEM	YOK	YOK	VAR	VAR
PMNL	YOK	YOK	VAR	VAR
LENFOSİT/HİSTİYOSİT	VAR	VAR	YOK	YOK
FİBROBLAST	VAR	VAR	YOK	YOK
KOLLEJEN	VAR	VAR	YOK	YOK
KAPİLLER PROLİFERASYON	VAR	VAR	YOK	YOK
EPİTELİZASYON	VAR	VAR	YOK	YOK

Tablo 10: Histopatolojik inceleme kriterleri

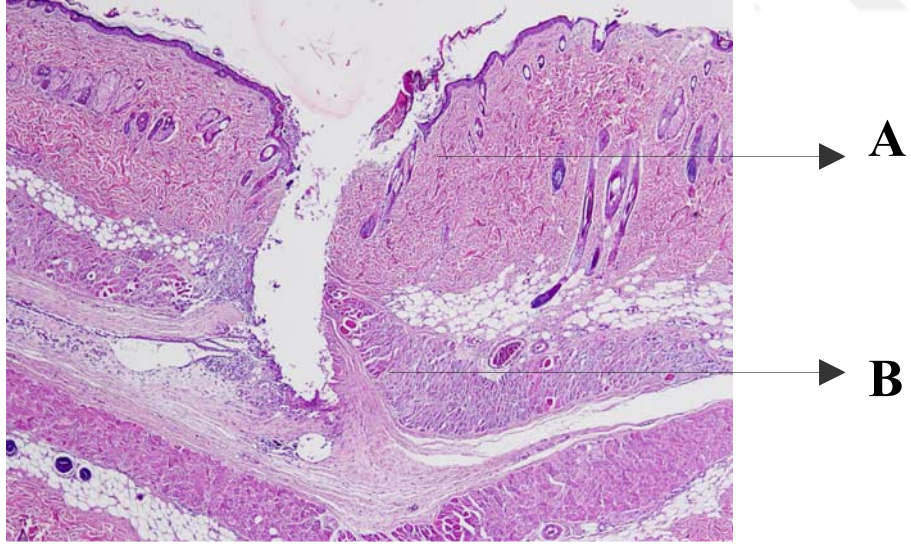
Çalışmamızda yara iyileşme kriterlerinin sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda (S, S+V), maruz bırakılmayan gruplara (K, V) göre bir haftalık yarada, olması gerekenden daha erken safhada olduğu ve yara iyileşmesinin geciktiği görüldü.(Şekil: 25,26)

Sildenafil tedavisi verilen deneklerde, sildenafilinin yara iyileşmesine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı değerlendirildi.



Şekil 25: Sigara dumanına maruz bırakılmayan gruba ait histopatolojik inceleme;

- A:** İnsizyon hattında epitelizasyon iyi
B: İnsizyon hattında lenfosit/histiyosit hakimiyeti, azalmış ödem



Şekil 26: Sigara dumanına maruz bırakılan gruba ait histopatolojik inceleme;

- A:** İnsizyon hattında epitelizasyon kötü
B: İnsizyon hattında lökosit hakimiyeti, belirgin ödem

5. TARTIŞMA

Random paternli flepler plastik cerrahide sıkça kullanılmaktadır. Aksiyel paternli fleplere oranla daha düşük kan akımına sahip olmaları nedeniyle iskemiye toleransları daha azdır. Flep kaldırılması esnasında sempatik sinirlerin kesilmesi nedeniyle vazokonstrüksiyon oluşur, vazokonstrüksiyon ise flebe gelen kan akımının azalmasına neden olur. Yetersiz kan akımı dokuda iskemiye oluşturur ve genellikle fleplerin beslendiği pedikülden en uzakta kalan distal bölgelerinde nekroz daha ciddi oranda görülür.

Sildenafilin random paternli cilt fleplerindeki yaşayan alana etkilerinin araştırıldığı daha önceki yapılmış çalışmalarda ve aynı şekilde sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda random paternli cilt fleplerindeki yaşayan alanların araştırıldığı çalışmalar, McFarlene ya da Modifiye McFarlene flebi ile gerçekleştirilmiştir.^{82, 85-87, 90, 91}

Bu nedenle çalışmamızda da aynı modeller göz önüne alınarak Modifiye McFarlene flebi kullanılmıştır.

Plastik cerrahiyi diğer cerrahi disiplinlerden ayıran en temel ve kendine özgü konularından biri de estetik ameliyatlardır. Mevcut hastalığı bulunmayan, daha estetik bir görünüm ve güzelleşme arzulayan bu hastaların yapılacak ameliyatları ve ameliyat sonuçları hem hastayı hem de hekimi tatmin etmelidir. Bu tür estetik ameliyatlarda endikasyon ve zamanlamanın yanında hastanın sigara içip içmemesi, sigaranın bırakılması yolunda telkinlere uyup uymayacağı gibi ölçütler de ameliyat başarısını etkilemektedir.

Nikotin oluşturdğu bağımlılık göz önüne alındığında hastaların ancak bir kısmı operasyon öncesi sigarayı bırakır. Büyük bir kısmının ise bırakmayı reddettiği, sadece azaltığı ve doktoruna karşı bu konuda dürüst olmadığı, birçok doktor tarafından tecrübe edilmiştir.⁹²

Birçok yazarın belirttiği gibi sigara kullanımıyla ameliyat sonuçları olumsuz etkilenmektedir. Aktif sigara içicisi hastalarda bu konunun ameliyat öncesi dönemde üzerinde önemle durulması gerekliliğini kanıtlamaktadır.

Sigaranın zararları; vazoaktif nöro-humeral maddelerin salınım ve sentezini etkileyerek vazospazma neden olması, endotel üzerinde direkt hasar oluşturması, trombosit agregasyonunu hızlandırması, inflamatuvar aktiviteleri tetiklemesi, iskemi-reperfüzyon hasarına yol açması, kan reolojisini değiştirmesi ve oksidan stres oluşturması nedeniyle görülmektedir.⁹³

Sigara içilmesi veya farklı yöntemlerle tütün kullanımı flep survisini azaltan en önemli eksojen etkenlerdendir. Sigaranın en önemli toksik bileşeni nikotindir. Sigaranın

hemodinamik parametreler, endotel hücreleri üzerine olan negatif etkileri ve oluşturduğu oksidan hasar nikotin nedeniyle meydana gelmektedir.⁹⁴

Nikotin, araşidonik asit metabolizmasını etkileyerek, katekolamin düzeylerini artırarak, kan lipid profilini değiştirerek, trombositlerin aktive olmalarını sağlayarak ve direkt endotel disfonksiyonuna neden olarak mikro ve makro anjiopatilerin gelişmesine yol açar.^{95, 96}

Nikotinle ilgili yapılan klinik çalışmalarda; cilt fleplerinin ortalama %11'i, replantasyonlarınsa %21'inin nekroza gittiği, iskemi-reperfüzyon hasarı ve mikroanjiopatilerin doku nekrozunun en önemli nedenleri olduğu saptanmıştır. Nikotin, ayrıca katekolaminler ve diğer vazoaaktif mediatörler üzerinden vazokonstüksiyon yaparak cilt kan akımını %30-40 azalttığı gösterilmiştir. Nikotin, yukarıda açıkladığımız mekanizmalar ile doku nekrozunun gelişmesi için her türlü şartı yerine getirebilmektedir.⁹⁷

Nikotinin oluşturduğu periferik damar vazokonstrüksiyonuna bağlı iskemiye azaltabilmek ve flep yaşayabilirliğini artırabilmek için birçok çalışma yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Aker ve ark., intermitant kladukasyonun tedavisinde kullanılan pentoksifilin, Rinker ve ark., kalsiyum kanal blokerlerinin, Russo ve ark., transkütanöz elektriksel sinir uyarımının, Eskitasçioğlu ve ark., topikal PGE₁ ve PGI₂'in, Baykan ve ark., flep altına uygulanan anjiotensinin, nikotinize fleplerde flep yaşayan alanlarını artırdığını göstermişlerdir.⁹⁸⁻¹⁰²

Klinik deneyimleri sonucunda cerrahların çoğu, hastalarına ameliyattan dört hafta önce ve dört hafta sonraki zaman aralığında sigara içmemelerini söylemektedirler. Bu sürenin ameliyat sonrası görülebilecek komplikasyonlar açısından sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı yönünde yayınlar vardır. Ancak bizlerinde klinikte çok karşılaştığımız gibi, hastalar sigarayı bırakma telkinlerine tam olarak uymamakta ve sigara içmeye devam etmektedirler.⁴⁻⁶

Elektif ameliyatlarda sildenafil tedavisinin, sigaranın olumsuz etkilerini azaltabileceği düşüncesi bizi bu çalışmayı gerçekleştirmeye yönlendirmiştir.

Çalışmadaki gruplar oluşturulurken daha önce de bahsedildiği gibi klinikte karşılaşılan hasta gruplarının örneklenmesi amaçlanmış ve ortaya dört grupluk bir çalışma protokolü çıkarılmıştır. Deney grupları ile hasta grupların eşleştirilip incelersek;

“K”: Ameliyat öncesi sigara içmeyen hasta grubunu

“V”: Ameliyat öncesinde sigara içmeyen ve ameliyat sonrası sildenafil tedavisine başlanan hasta grubunu

“S”: Ameliyat öncesinde sigara içen hasta grubunu

“S+V”: Ameliyat öncesinde sigara içen ve ameliyat sonrasında sildenafil tedavisine başlanan hasta grubunu, temsil etmektedir.

Sigara dumanına maruz bırakma düzeneğinin oluşturulması ve maruziyet süresinin tespiti konusunda literatüre baktığımızda: Random paternli cilt fleplerinin yaşayabilirliğine sigaranın etkilerinin araştırılmasında sigaranın içerdiği maddelerden en çok nikotin üzerinde durulmuştur. Sigara dumanından ziyade nikotin enjeksiyonları, nikotin bandları ile çalışmalar yapılmıştır.^{102, 103}

Flep canlılığı araştırmalarında, sigara dumanına maruz bırakılarak yapılan az sayıdaki çalışmalar incelendiğinde;

Lawrence, ratları sigara dumanına maruz bıraktığı düzeneğini şöyle tarif etmiştir: İki adet cam kutu birbirlerine üç cm’lik bağlantı ile bağlanmıştır. Alttaki oda sigaranın yakılıp dumanın elde edildiği ve aynı zamanda kül tablası işlevi gören odadır. Üstteki oda ise ratların sigara dumanına maruz bırakıldığı odadır. Arada duman geçişini sağlayan bağlantıdan oluşmaktadır. Çalışmanın başlangıcında 18 ratta sefalik tabanlı 10X4 cm McFarlene flebi kaldırmıştır. On rat bir seferde beş adet sigara yakılarak iki saat boyunca düzenekte tutulmuştur. Ratlar günde beş kez yinelenen işlemle toplamda 25 adet sigaranın dumanına maruz bırakılmıştır. Bu şekilde ratları sigara dumanına maruz bırakmanın, günde yaklaşık bir-iki paket sigara içen insanların maruz kaldığı dumana eşdeğer olduğunu belirtmiştir. Yedinci günün sonunda flep yaşayan alanlarının ölçümü yapılmıştır. Lawrence çalışmasında ameliyat sonrası sigara içiminin flep canlılığına etkilerini araştırmış olup bu çalışma tam olarak ameliyat öncesi sigara bağımlısı bir hastayı örneklememektedir. Lawrence çalışmasında ratlara doğrudan sigara dumanı vermiştir. Sigara dumanını dilüe etmemiştir. Bizim çalışmamızda sigara dumanı 1/10 oranında hava ile dilüe edilmiş ve ratlar dilüe edilmiş dumana maruz bırakılmıştır.⁹¹

Craig ve ark., hamsterlerde yaptığı çalışmalarında sigara dumanına maruziyet amacıyla Hamburg I ismini verdiği sigara maruziyet düzeneğini kullanmışlardır. Cerrahi öncesi altı hafta, cerrahi sonrası iki hafta sigara maruziyeti yapılmış ve sırtta 2x4 cm kaudal tabanlı flepler kaldırmıştır. Bu çalışmada ameliyat öncesi altı haftalık bir maruziyeti görmektedir.¹⁰⁴

Nolan ve ark., ratlarda yaptığı çalışmada sigara dumanına maruz bırakmak için Maddox-ORNL isimli sigara dumanına maruz bırakma düzeneğini kullanmışlardır. Bu düzenekte ratlar sadece burunları ile sigara dumanına maruz kalırlar. Sigara içimini taklit eder tarzda, bir nefeste 35 ml. duman 350 ml. hava ile dilüe (1/10 oranında) edilerek ratlara verilir. Nolan rat başına yaklaşık bir adet sigara kullanmıştır. dört grup oluşturulmuş ve sigara

maruziyet süresi ameliyat öncesi üç hafta, ameliyat sonrası bir hafta olarak belirlenmiştir. Üçüncü hafta sonunda kaudal tabanlı 2.5x10 cm Modifiye McFarlene flebi kaldırılarak yerine iade edilmiş, ameliyat sonrası yedinci günde nekroz alanları ölçülmüştür.¹⁰⁵

van Adrichem ve ark., ratların pediküllü epigastrik fleplerinde sigara dumanının etkisini, Hamburg II ismi verilen sigara maruziyet düzeneğinde araştırmışlardır. Günlük dört saat aralıklarla, 20 dakikalık, üç periyotta, bir nefese denk gelen 35 ml dumanı 700 ml. hava ile dilüe ederek sigara odasına vermişlerdir. Ameliyat öncesi altı hafta sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda, bu durumun ağır sigara içiciliğine karşılık geldiğini belirtmiştir. Altı haftada endotel değişikliklerinin meydana geldiği ve bu sürenin kalıcı etki için yeterli olduğu bildirilmiştir.⁹

Nikotin flepler üzerinde olan etkileri doz ve zaman bağımlı olarak ortaya çıkar. Ratlarda yapılan çalışmalarda 2mg/kg ve daha yüksek dozlarda subkutan verilen nikotin dört. hafta sonunda fleplerde, flep yaşayan alanını azalttığı saptanmıştır. Nikotine bağlı endotelial değişiklikler en erken dört. haftada ortaya çıkmaktadır. Yedinci. günden sonra ise özellikle karaciğer ve böbrek olmak üzere tüm dokularda anti-oksidan sistemin sekteye uğradığı tespit edilmiştir.^{97, 98}

Yukarıda belirtildiği gibi, ratların sigara dumanına maruz bırakılması için farklı metodlar kullanılmıştır. Hepsinde ortak olan nokta; standart miktarda sigara kullanılması ve elde edilen dumanın, ratlara sabit akımda verilerek maruz bırakılmasıdır. Bizim çalışmamızda da Nolan ve Chen'in kullanmış olduğu rat başına bir adet sigara miktarı uygulanmıştır. Bu miktar ağır sigara içicisi olan bir insanın bir günde içtiği sigara miktarını örneklemektedir. van Adrichem ve Craig'in çalışması literatürde bu konuda yapılan çalışmalar içinde sigara dumanına maruziyet süresi en uzun olan çalışmalardır. Çalışmamızda bu sürenin üzerinde bir süre olan sekiz hafta sigara maruziyeti kullanılmıştır.

Çalışmamızda ratların sigara dumanına maruz bırakılacağı düzenek seçeneklerini araştırırken literatürde kabul görmüş, efektif ve detaylarının belirtildiği 'Modifiye Walton Sigara Dumanına Maruz Bırakma Düzeneği' tercih edildi. Yöntem daha önce yapılan deneysel araştırmalarda ve kliniğimizde başarıyla kullanılmıştır.^{106, 107}

Literatürlerdeki çalışmaların hepsinde belirtilen bir haftalık sürenin nekroz sınırlarının netleşmesi için yeterli olduğu, daha uzun sürelerin denek kayıplarında artışa yol açtığı bilgisinden dolayı ameliyat sonrası takip süresi bir hafta olarak planlandı.^{86, 87, 91, 105}

Sigara ve flep canlılığı incelendiğinde sigara dumanına ameliyat öncesi maruz bırakılan "S" grubu ile kontrol grubu "K" arasında flep yaşayan alanları arasında anlamlı farkın olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızın “S” grubunda ortalama flep yaşayan alanı %56,02, “K” grubunda ortalama flep yaşayan alanı %67,04’dür. Ratların ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılması ortalama flep yaşayan alanında %11,02 oranında azalmaya neden olmuştur. Çalışmamızda, literatürle benzer şekilde yapılan deneysel çalışmalarda sigaranın kutanöz fleplerin yaşamasına olumsuz etkileri gösterilmiştir. Lawrence ve ark., ratlarda yaptığı çalışmada flep yaşayan alanlarını kontrol grubunda %75.2, sigara dumanına maruz kalanlarda %40.1 olarak bulmuşlardır.⁹¹

Nolan ve ark., kontrol grubuna göre sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda Modifiye McFarlene flebinde yaşayan alanın yüksek oranda azaldığını göstermişlerdir.¹⁰⁵

Genellikle deri fleplerinin yaşaması primer olarak ameliyat sonrası ilk bir haftada oksijenden zengin kanla beslenmesine bağlıdır. Sigara dumanının flep yaşayan alanına muhtemel olumsuz etkileri; derinin kan perfüzyonunu ve oksijenasyonunu olumsuz yönde etkilemesidir. Bu etkilerden sorumlu önemli iki faktör, nikotin ve karbonmonoksitdir. Nikotin katekolamin deşarjına neden olarak sempatik innervasyonu yüksek olan kutanöz damarlarda vazokonstriksiyona neden olurken, karbonmonoksit hipoksi yaratmaktadır. Karbonmonoksitin trombosit agregasyonunu artırması, vasküler endotel hasarı oluşturması ve hipoksik etkisi ile kan vizkozitesinin artırması mikrovasküler tromboza neden olur.⁶⁰

Birçok çalışmada sigara içimi sırasında indirekt ölçümlerle mikrosirküler akımın azaldığı gösterilmiştir. On dakikalık sigara içiminin bir saat boyunca doku oksijen konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Benzer çalışmalar, günde bir paket sigara içenlerde 15-20 saatin üzerinde doku hipoksisinin geliştiği gösterilmiştir.⁶⁴

İnsanlarda yapılan bir çalışmada, akut nikotin uygulamasının el dorsalinde bulunan venlerde sigara içimi nedeniyle oluşan endotelial disfonksiyonu taklit ettiği gösterilmiştir. Sigara içen insanların kanında ölçülen dozda, transdermal veya lokal olarak verilen nikotinin insan el sırtındaki venlerde endotel bağımlı vazodilatasyonu engellediği saptanmıştır.¹⁰⁸

Sigara içen hastalarda cilt fleplerinde nekroz, yara ayrışması ve benzeri komplikasyonların görülme insidansının sigara içmeyen hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu komplikasyonların, on paket-yıl ve üzerinde sigara kullanım öyküsü olan hastalarda belirgin olarak daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir.⁶

Deney gruplarımız içerisinde sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda karşılaştığımız flep yaşayan alan azalması, yukarıda bahsedilen literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Sigara dumanına maruziyetin hemoglobin ve hematokrit değerlerine etkisi ve flep yaşayan alanı ile ilişkisini incelediğimizde; sigara dumanına maruz bırakılanlarda

bırakılmayan gruplara göre yüksek hemoglobin ve hematokrit değerleri bulunmuştur. İstatiksel olarakta sonuçlarımız anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Sigaranın neden olduğu hipoksik durumun, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artmaya neden olduğu ve kan vizkositesinin artmasıyla sonuçlandığına dair literatür bilgileri ile sonuçlarımız uyumludur. Hemoglobin, hematokrit ve fibrinojenin artması kan vizkositesinde artışa neden olarak flep yaşamını olumsuz etkiler.^{53, 54}

Çalışmamızdaki hemoglobin ve hematokrit değerleri, sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda “S”, “S+V”, maruz bırakılmayan gruplara “K, V” göre literatürle uyumlu olarak yüksek bulundu. Sildenafil tedavisi, hemoglobin ve hematokrit değerleri üzerinde anlamlı herhangi bir etki oluşturmadi.

Sildenafilin sigara içen insanlardaki deri fleplerine etkileri konusunda fikir verebilecek çalışma bulunamadı. Bu nedenle ameliyat öncesi sekiz hafta “sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda random paternli cilt fleplerinin yaşayabilirliğine sildenafilin etkisinin araştırılması” konulu deneysel çalışma planlanarak gerçekleştirildi.

PDE 5 enzimi, özellikle periferik vasküler yapıların endotelinde bulunan ve damar düz kaslarında vazodilatasyon yapan cGMP’nin yıkımını sağlar. Sildenafil PDE 5 enzimini inhibe ederek, ortamdaki cGMP’nin etkinliğini artırır ve periferik vazodilatasyona neden olur.⁷⁵

Yakın tarihli çalışmalarda PDE 5 inhibitörlerinin güvenilir oldukları ve koroner arter hastalığı olan kişilerde kardiyovasküler riski artırmadığı sonucuna varılmıştır. Endotelial fonksiyon bozukluğuna sahip yüksek riskli kardiyovasküler hasta gruplarında, endotelial fonksiyon düzenlenmesi sağlayıp damar ve miyokard dokusu üzerinde koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Normal yapıdaki endotel, trombositlerin subendotelial kollajenle temasını engeller. Anti-trombositik ve güçlü vazodilatatör özellikte iki önemli madde olan PGI₂ ve NO. salgılar. NO, L-Argininin enzimatik dönüşümüyle endotel hücresinde sentez edilir ve trombosit agregasyonunu direk olarak inhibe eder. Ayrıca hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek, cGMP sentezini artırır. Aktive olan cGMP, K⁺ ve Ca⁺² kanalları aracılığıyla düz kas hücrelerinde relaksasyona neden olarak güçlü vazodilatatör etkinlik gösterir. Ortamdaki cGMP, PDE enzimi ile parçalanarak, 5’GMP’ye çevrilir ve inaktif hale gelir.¹¹²

Bütünlüğü bozulmuş endotel, trombositlerin subendotelial kollajen ile temasını önleyemez, beraberinde PGI₂ ve NO salınımında defekt meydana gelir.¹¹³

NO, iskemi reperfizyon patofizyolojisinde önemli bir mediatör olarak kabul edilmektedir. NOS enziminin endotelial (eNOS), nöronal (nNOS) ve sitokinle indüklenebilen

(iNOS) olmak üzere üç tipi bulunmaktadır. eNOS ve nNOS dokuda oldukça düşük düzeyde bulunmakta ancak hücre içi Ca^{+2} düzeyinin artışı ile kalmodulin varlığında artış göstermektedir. iNOS ise $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ gibi sitokinler tarafından makrofajların aktivasyonu ile indüklenmekte ve diğer NOS aktivitelerini baskılamaktadır.¹¹⁴

Literatürde, sildenafilin ortamdaki NO ve onun ikincil habercisi olan cGMP'den bağımsız olarak, direk K^+ kanalları üzerine de etki edebildiği gösterilmiştir. Bu durum, sildenafilin özellikle iskemi-reperfüzyon hasarında, endotel hasarından dolayı azalmış NO sentezi ile ilişkilendirilmeden potent vazodilatasyon etkisinin olduğunu gösterir. Kardiyoloji alanında yapılan bazı deneysel çalışmalarda, sildenafilin kardiyak dokuda VEGF ve Anjiyopoetin-1 salınımını önemli ölçüde arttırdığı, eNOS seviyelerinde yükselme sağladığı ve endotel tamiri ve yeni damar oluşumunu hızlandırdığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir.^{110, 115}

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda sildenafilin, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve kalpte iskemi-reperfüzyon hasarına karşı olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda sildenafilin ön-koşullama benzeri bir etki gösterdiğini bildirilmiştir. Kalp iskemi-reperfüzyon modellerinde, endotel disfonksiyonu, apoptoz, nekroz, oksidatif hasar ve trombosit aktivasyonunun azaldığı belirtilmiştir.¹¹⁶

Sildenafil ile ilgili yapılan plastik cerrahi dışı disiplinlerdeki çalışmalara bakarsak;

Colle ve ark., deneysel siroz yapılan ratlarda sildenafilin etkisini inceleyen çalışmalarında, sildenafilin intramezenterik ve intravenöz uygulamalarından sonra ortalama arteriel basıncı düşürdüğünü, mezenterik kan akımını ve portal venöz basıncı doza bağımlı olarak artırdığını tesbit etmişlerdir.¹¹⁷

Rodriguez ve ark., yapmış oldukları deneysel çalışmada, ratlarda böbrek ablasyon modeli oluşturarak erken dönemde sildenafil tedavisi başlanmasının böbrek dokusunu apoptoz ve ilerleyici hasardan koruduğunu göstermişlerdir.¹¹⁸

Buhimschi ve ark., gebe ratlarda yaptıkları çalışmalarında sildenafilin artan dozlarında myometriumu gevşetebileceğini göstermişlerdir. Sildenafil ya da diğer PDE inhibitörlerinin gelecekte tokolitik olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Eş zamanlı olarak vajinal uygulamanın da etkili olduğunu göstermişlerdir.¹¹⁹

Li Zhang ve ark., ratlarda embolik atak sonrası fonksiyonel geri dönüş üzerine yaptıkları deneysel çalışmalarında, felç sonrası nörolojik fonksiyonların sildenafil tedavisiyle daha hızlı iyileştiğini göstermişlerdir. Sildenafil verilmesi ile kortikal cGMP seviyesi artmış, beraberinde anjiogenez ve sinaptojenezin artmasıyla nörolojik iyileşmede ilerleme kaydedileceğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda başka bir çalışmalarında, fokal serebral iskemi tedavisinde, sildenafilin etkilerini araştırmışlar ve sildenafil tedavisinde kontrol grubuna göre,

nöron sayısında artış izlemişler. Serebral lokal kan akımında, sildenafili takiben 70 dakikalık bir artış kaydetmişlerdir. Sildenafilin, serebral cGMP'yi artırdığı ve cGMP'nin nörojenezi düzenlediği kanısına varmışlar, artmış nörojenizin de fonksiyonel iyileşmeyi ortaya çıkardığını öne sürmüşlerdir.¹²⁰

Bilge ve ark., sildenafilin, rat vaz deferens preperatlarında düz kas relaksasyonu yaptığını ve bu inhibisyonda ATP'ye bağlı mekanizmaların rolü olduğunu bildirmişlerdir.¹²¹

Sildenafilin random paternli cilt fleplerinde; flep yaşayan alanına etkisi, ilacın dozu, uygulama süresi ve şekilleri ile ilgili literatürü gözden geçirecek olursak;

Sildenafilin, random paternli cilt fleplerinde yaşayan alana etkileri ilk kez Sarıfakioğlu ve ark., tarafından araştırılmıştır Çalışmalarını ratlardaki Mc Farlene tip kaudal tabanlı cilt fleplerinde yapmışlardır. Gruplarını; kontrol grubu ve üç deney grubu olmak üzere toplamda dört gruptan oluşturmuşlardır. Deney gruplarındaki ratlara sildenafili oral yoldan. feeding tüp yardımıyla, ilk dozu ameliyat sonrası ikinci saatte başlayarak takip eden yedi gün boyunca vermişlerdir. Sildenafili birinci deney grubuna 3 mg/kg tek doz, ikinci deney grubuna 10 mg/kg tek doz ve üçüncü deney grubuna ise 10 mg/kg iki doz halinde uygulamışlardır. Kontrol grubunda %71.6, birinci grupta % 73, ikinci grupta %77.4 ve üçüncü grupta ise % 83.3 oranlarında flep yaşayan alan oranlarına ulaşmışlar, sonuç olarak sildenafilin random paternli fleplerin yaşayan alanı üzerine etkisinin olduğunu ve oral yoldan en etkin dozun günde iki doz halinde, 10 mg/kg olduğunu bildirmişlerdir.⁸²

Bu veriler ışığında çalışmamızda bu konu dikkate alınmış ve sildenafil tedavisi verilen gruplara ameliyat sonrası ikinci saatte başlanmak üzere yedi gün 10 mg./kg dozunda oral sildenafil uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda sigara maruziyeti bulunmayan ve ameliyat sonrası yedi gün sildenafil tedavisi uyguladığımız grupta Sarıfakioğlu ve ark.'larının sonuçlarına yakın %81,23 oranında flep yaşayan alanı izlendi.

Ayyıldız ve ark., sildenafil lokal uygulamalarının fleplerde canlılığı nasıl etkilendiğini ve en etkin doz aralığının ne olduğunu ratlardaki random paternli cilt fleplerinde araştırmışlardır. Çalışmalarında; sham grubuna flep altı lokal olarak bir hafta boyunca 0.5 ml/kg/gün serum fizyolojik uygulamışlar, çalışma gruplarını dört gruba ayırmışlar, 50 mg sildenafili bir şişe içinde, 10 cc izotonik ile sulandırarak hazırlamışlar, lokal olarak flep tabanından birinci gruba 0,1 mg/kg, ikinci gruba 0,3 mg/kg, üçüncü gruba 0,5 mg/kg, dördüncü gruba ise 0,7 mg/kg sildenafili günde bir kez, yedi gün boyunca uygulamışlardır. Lokal uygulanan sildenafilin flep yaşayan alanını artırdığı ve en etkin doz aralığının 0.3 ile 0.5 mg/kg arasında olduğunu bildirmişlerdir.⁷²

Ulusoy ve ark., flep yaşayan alanını artırmak için sildenafili fibrin yapıştırıcı ile birlikte kullanmış, fibrin yapıştırıcının ilaçları yavaş salmadaki basit ve etkin özelliğini dikkate almışlar, sildenafilin topikal olarak uygulanmasının random paternli cilt fleplerinin yaşayan alanına olumlu katkı sağladığının görüldüğünü bildirmişlerdir.⁸⁵

Hart ve ark., intraperitoneal uygulanan sildenafilin, kısa ve uzun dönem etkilerini Mc Farlene tip cilt fleplerinde araştırmışlardır. Ortogonal polarizasyon spektral görüntüleme ve dijital fotoğraflama sonuçlarına göre sildenafil uygulanan fleplerde birinci ve üçüncü günlerde anlamlı derecede flep nekrozu ve ödeminde azalma bildirmişler, ancak beşinci ve yedinci günlerde gözlenen azalmaların birinci ve üçüncü günlerdeki kadar belirgin olmadığını bildirmişlerdir.⁸⁶

Tsai ve ark., VEGF ve sildenafil kombinasyonları ile flep yaşayabilirliğini ratlarda değerlendirmişlerdir. Ortogonal polarizasyon görüntüleme sonuçlarına göre kombinasyon grubunda cerrahiden sonra avasküler ve staz alanlarında anlamlı azalma göstermişler, kombinasyon grubu ile sadece sildenafil tedavisi verilen başka bir grup arasında anlamlı farklılığın olmadığı sonucuna ulaşmışlar, kombinasyon grubu ile sildenafil grubunun artmış flep yaşayabilirliğindeki benzer sonuçları sonrasında sildenafilin tek başına flep yaşayabilirliğine etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.⁸⁷

Figueiredo ve ark., ratlarda yaptıkları çalışmada 10X3 cm boyutlarında kaldırdıkları kaudal pediküllü fleplerde, buflomedil ve sildenafilin ayrı ayrı nekrotik alanları azaltmalarını incelemişlerdir. Ratlara buflomedil ve sildenafili ameliyattan sonra oral olarak 10 mg/kg uygulamışlar, yedi gün sonra; kontrol grubunda ortalama 16,2 cm², buflomedil grubunda 17,69 cm², sildenafil grubunda 18,28 cm² flep yaşam alanları elde etmişler. Sildenafil tedavisi verilen grubun kontrol grubuna göre ortalama 2,26 cm² daha fazla yaşam alanı olmasına karşın, istatistiksel olarak buflomedilin ve sildenafilin flep yaşayabilirliğine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.⁸⁸

Figueiredo ve ark., çalışmalarının başlangıcında, otuz adet 50 mg sildenafili tek seferde toz haline getirmişler ve %1'lik karboksimetilselüloz solüsyonu ile mililitrede 2,5 mg sildenafil olacak şekilde karıştırmışlar. Elde ettikleri bu solüsyonu opak plastik tüplerde muhafaza etmişler. Aynı solüsyonu ameliyat sonrası hemen başlamak üzere yedi gün boyunca kullanmışlar. Biz, sildenafilin 100 mg tablet formunu steril idrar kabında ezerek 40 cc şehir suyu ileve ederek, 1 cc süspansiyonda 2,5 mg olacak şekilde hazırladık. Bu işlemi ameliyat sonrası her gün tekrarladık. Böylece ilacın bozulmaya uğramadığını ve etkinliğini muhafaza ettiğini düşünmekteyiz. Figueiredo ve ark.'nın sildenafil tedavi grup sonuçlarının bizden farklı

olmasını, yedi gün boyunca aynı solüsyonu uygulamaları, bu esnada gelişen muhtemel ilaçtaki bozulma ve etkinlik azalması olduğunu düşünmekteyiz.

Sildenafil şu an itibariyle yalnız oral pazarlaması olan bir ilaçtır. Bu sebeple biz çalışmamızda tıpkı Sarıfakıoğlu ve Figueirredo gibi oral tedaviyi tercih ettik. Ratlarla yapılan deneysel çalışmalarda genellikle 10 mg/kg/gün dozunun uygulandığını dikkate alarak orogastrik gavaj yardımıyla deneklerimize sildenafili 10 mg/kg/gün oral uyguladık.

Çalışmamızdaki sildenafil ile tedavi edilen grupların sonuçlarına baktığımızda; sildenafilin flep yaşayan alanını önemli ölçüde artırdığını gözlemledik. “V” grubunun flep yaşayan alanı “K” grubuna göre %14,19 oranında daha fazla olarak bulundu.

“S+V” grubu ortalama flep yaşayan alanı %67,08, “K” grubunun %67,04 bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat; kontrol grubu ile sigara dumanına maruz bırakılan ve ameliyat sonrası sildenafil tedavisi verilen grup arasındaki ortalama yaşayan flep alanlarının neredeyse eşitliğinden anlaşılabileceği üzere, sildenafil tedavisi sigara grubunda ortalama flep yaşayan alanını artırmada etkili olmuştur. Sildenafil tedavisi random patenli cilt fleplerinde sigaranın olumsuz etkilerini tamamen ortadan kaldırmış gözükmektedir.

Bu sonuçlarımız uygun doz ve sürede kullanılarak yapılan daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir.

Gravvannis ve ark, domuzlardaki deneysel çalışmalarında, serbest doku transferlerinde sildenafilin potansiyel hemodinamik etkileri ve kan akımı değişikliklerini değerlendirmişlerdir. Latissimus dorsi kas deri flebini kaldırarak mikrocerrahi tekniklerle internal mamarial arterlere anastomoz etmişler, revaskülarizasyondan altı saat sonra 20 mg/kg tek doz oral sildenafil tedavisi vermişlerdir. Doppler yardımıyla arteriyel anastomoz hattı boyunca diyastolik ve sistolik kan akım hızını ölçmüşler, kontrol grubunda postop pulsatil indeks artmış, kan akım hacmi azalmış bulunmuştur, Sildenafil grubunda tam tersi olarak pulsatil indeks azalmış, kan akım volümü artmış olarak bulunmuştur. Serbest doku transferlerinde sildenafil tedavisiyle erken postop dönemde kan akım hızının artışı bildirilmişlerdir.¹²²

WK Ng ve ark, klinik vaka sunumlarında, 57 yaşında, birçok tıbbi ve cerrahi tedaviyle başarıya ulaşamamış, kronik dijital iskemisi bulunan hastalarında günde tek doz 50 mg sildenafil tedavisi uygulamışlar. Üç günde bir bu tedaviyi tekrarlamışlar. İlk tedaviden bir saat sonra ağrı ve iskemik değişikliklerde gerileme izlemişler. Üç ay sonra hastanın tüm semptomları ortadan kalkmış. Beraberinde klinik çalışmalardaki sildenafil kullanım dozlarını 12,5-100 mg arasında tek doz. olarak kullanıldığını bildirmişlerdir.¹²³

Sildenafilin diğer klinik uygulamalarındaki dozlarını incelersek;

Pulmoner arteriel hipertansiyonda yapılmış, Super adlı, geniş, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada 278 hasta değerlendirilmiş. Sildenafil 20-40 ve 80 mg dozlarında, günde üç kez, 12 hafta boyunca oral olarak verilmiş. 6 dakika yürüyüş testlerinde, en fazla 80 mg verilen grupta olmak üzere egzersiz kapasitesi, semptomlar ve hemodinamik durumda iyileşme olduğu, hiçbir hastada ciddi bir yan etki oluşmadığı bildirilmiştir.¹²⁴

Pulmoner arteriel hipertansiyonda onaylanmış doz, günde üç kez uygulanan 20 mg'dır. Ancak, etkinin 1 yıl kadar sürmesinin sadece günde üç kez tekrarlanan 80 mg dozunda mümkün olduğu gösterilmiştir.¹²⁵

Pulmoner hipertansiyonlu çocuklarda sildenafilin hiç bir yan etki göstermeksizin deoksihemoglobin saturasyonunu ve egzersiz toleransını artırarak pulmoner arteriel hipertansiyon üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Literatürde genellikle 0,25-2 mg/kg arasında, günde dört kez tekrarlanan uyguna dozları görmektedir. Dozaj ve etkinliğin belirlenmesini amaçlayan randomize kontrollü çalışmaların halen sürdürüldüğü belirtilmektedir.^{126, 127}

Erektile disfonksiyon tedavisinde, 25-50-100 mg dozlarında kullanım görmektedir. İlaç başlangıç dozu genellikle 50 mg olup, seksüel aktiviteden 1 saat önce alınmalıdır. Yaşlılarda, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya renal yetmezliği olanlarda doz 25 mg'a düşürülebilir. Yanıt alınamayan olgularda 100 mg'a çıkarılabilir.^{86, 128}

Sildenafil erektile disfonksiyonun tedavisinde, FDA'nın onay verdiği ilk oral ilaçtır. Önce hipertansiyon ve angina pectoris tedavisine yönelik olarak denenmiş ancak faz 1 klinik denemelerde, belirgin bir anti-hipertansif ve anti-anginal etki göstermemiştir. Fakat, bu hastalarda belirgin penil erektile disfonksiyon düzelmesi görülmüştür. Bu, beklenmeyen farmakolojik etki sonrası, 1996'da lisansı alınmış, 1998'de FDA tarafından erektile disfonksiyon tedavisi için kabul edilmiştir. 2005 yılında primer pulmoner hipertansiyon endikasyonu için de FDA tarafından onay verilmiştir.^{129, 130}

Literatürde sildenafilin vazodilatör etkilerinin yanında serbest radikal üretimine olan etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalar da vardır. Saima ve ark., akut respiratuar distress sendromunun etyolojisinde yer alan superoksid üretimi üzerine sildenafilin etkilerini incelemiş ve sildenafilin NO-cGMP yolağının artımı ile superoksid yapımını azalttığını bildirmişlerdir. Yaptıkları araştırmada sildenafilin bu etkisinin NADPH oksidaz enziminin gp91phox adlı protein sentezini azaltarak gerçekleştirdiğini belirtmişlerdir. Yine Koupparis, sildenafilin serbest radikal oluşumuna olan etkilerini araştırırken, sildenafilin NADPH oksidazın gp47phox adlı sitozolik komponentinin plazma membranına transloke olmasını inhibe ettiğini bildirmiştir.^{131, 132}

Normal yara iyileşmesinde bir haftada ödemin gerilemeye başlaması, fibroblastlar ve kollajenin görülmeye başlaması, lökosit hakimiyetinden lenfosit/histiyosit hakimiyetine geçilmesi gibi kriterler değerlendirilerek deneklerden alınan örnekler incelendi. Sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda kontrol gruplarına göre yara iyileşmesinde gecikme gözlenmiştir. Ödemin devam ettiği, lökosit hakimiyetinin olduğu, kollajen, fibroblast ve kapiller proliferasyonu ile epitelizasyonun zayıf olduğu gözlenmiştir.¹³³

Sigaranın yara iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkilerinden sorumlu maddeler, nikotin, karbonmonoksit ve hidrojen siyaniddir. Yara iyileşmesinde kritik öneme sahip birçok hücrel fonksiyonlar sigara içiminden etkilenir.⁸

Doku onarımındaki gecikme, nikotinin sekonder etkilerinden olan fibroblast ve makrofaj proliferasyonunun azalması ve hidrojen siyanidin anjiogenezi bozması sonucu ortaya çıkar. Hidrojen siyanid gibi ürünler, hücrel enzimatik yolları, oksidatif metabolizmayı ve oksijen transportunu inhibe eder. Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını inhibe ederek hücrel onarımı ve yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Makrofajlar; lökosit fonksiyonlarında, fibroblast proliferasyonunda ve yara iyileşmesinde kritik öneme sahiptir. Akrolein gibi toksik gaz bileşenleri, hidrojen siyanid ve nikotin tarafından makrofaj proliferasyonu inhibe olur. Mosely ve ark. tavşan kulaklarındaki deneysel çalışmalarında nikotinin açık yaraya etkisini görmek amacıyla intraperitoneal. nikotin verdiklerinde yara kontraksiyonunun ilk 4-12 günlerde azaldığını, sonraki 12-20 günlerde normale döndüğünü göstermişlerdir.¹³⁴

Bizim çalışmamızda da, sigara dumanına maruz bırakılanlar gruplarda kontrol grubuna göre insizyon hattındaki yara iyileşme kriterlerinin bir haftalık yarada olması gerekenden daha erken safhada olduğu, yara iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir. Sildenafil tedavisi yara iyileşmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

6. SONUÇ

Sigara kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar başta olmak üzere değişik kanserlerde çok ciddi sorunlara yol açmaktadır. Sigara genel sağlığı birçok açıdan olumsuz etkilemesinin yanında özellikle plastik cerrahiyi ilgilendiren operasyonlarda istenmeyen sorunlar yaratmaktadır. Yüz germe, abdominoplasti, meme rekonstrüksiyonu gibi deri, kas-deri flepleri ile yapılan ameliyatlarda yara problemleri ve sonrasında doku kayıpları ile karşılaşilmektedir. Birçok yazar, sigara içenlerin plastik cerrahi operasyonlarında kötü sonuçlar aldığını bildirmiştir. Sigara kullanımıyla kötü sonuçların artan sıklıkla görülmesi plastik cerrahi açısından konunun önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda; sigara kullanıcısı opere edilen hasta gruplarını örnekleyeceğini düşündüğümüz bir çalışma planlandı. Sigaranın random paternli cilt fleplerindeki olumsuz etkilerini azaltabileceği düşünülen sildenafilin etkisi araştırıldı.

Flep yaşayan alanını artırmaya yönelik bugüne kadar birçok madde denenmiş ve olumlu etkileri saptanmakla birlikte pratik uygulama alanı bulanların sayısı çok az olmuştur. Çalışmamızda sildenafilin seçilmesi; diğer ilaçlar ile ciddi bir etkileşiminin olmaması, günümüzde erektil disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılması, yan etkilerinin çok az olması ve güvenlik aralığının yüksek olması ve rahatlıkla pratikte kullanılabileceği kolaylığı nedeniyle.

Çalışma sonucunda, ameliyat edilen sigara bağımlısı hastaların operasyonlarından hemen sonra sildenafil tedavisine başlanıldığında ve ameliyat sonrasında da devam edildiğinde olası risklerin azalacağı ve ayrıca sigara kullanıcısı olmayan hastalarda da flep canlılığına literatürle uyumlu olarak olumlu katkısının olduğu gösterilmiştir.

Bu gerekçelerle sigara kullanan ve sigaradan vazgeçemeyen opere edilecek hastalarda bir önlem olarak sildenafil tedavisinin flep canlılığını artırmada, nekrozu ve iskemiye önlemede olumlu katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Klinikte, prospektif olarak yapılacak bir çalışma sonrasında gerekli durumlarda sildenafil tedavisinin alınacak sonuçlar açısından yararlı olacağına inanmaktayız

7. ÖZET

Giriş: Plastik Cerrahi’de random fleplerde, flep yaşamının önemi çok iyi bilinmektedir. Flep canlılığı doğrudan flep kan dolaşımı ile ilişkilidir. Sigara kullanımı genel sağlığı bozmasının yanında estetik ameliyatlardan elde edilen sonuçları da olumsuz etkilemektedir. Cerrahlar sigara kullanan hastalara genel olarak operasyondan önce ve sonra belli bir süre sigarayı bırakmalarını önerirler; ancak hastalar çoğu zaman bu telkinlere uymamaktadırlar. Sigara içiminin hipoksi, vazokonstriksiyon, direkt endotel hasarı, artmış trombosit agregasyonu gibi sonuçları flep kan dolaşımını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu sorunun çözülmesi amacıyla sildenafil tedavisi düşünüldü. Sildenafil, vazodilatasyon etkisi nedeniyle günümüzde erektil disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyonun tedavisinde klinik olarak yaygın kullanılmaktadır. Vazodilatasyon etkisi dışında trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, endotelyal nitrik oksit (NO)’i artırdığı, anti-inflamatuar ve anti-oksidatif etkilerinin olduğu da bilinmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 48 adet (24 erkek, 24 dişi) olmak üzere ağırlıkları 250-350 gr. arasında değişen Wistar-Albino cinsi ratlar dahil edildi. Her birinde oniki denek bulunan dört grup oluşturuldu. Gruplar erkek-dişi sayısı eşit olacak şekilde randomize edildi. Kontrol grubu “K” grubu (n=12): Sigara dumanına maruz bırakılmayan ve sildenafil tedavisi verilmeyen grup. “V” grubu (n=12): Sigara dumanına maruz bırakılmayıp, ameliyat sonrası bir hafta süreyle 10 mg/kg/gün oral sildenafil tedavisi verilen grup. “S” grubu (n=12): Ameliyat öncesi sekiz hafta boyunca günde iki saat süreyle sigara dumanına maruz bırakılıp, ameliyat sonrası sildenafil tedavisi verilmeyen grup. “S+V” grubu (n=12): Ameliyat öncesi sekiz hafta boyunca günde iki saat süreyle sigara dumanına maruz bırakılıp, ameliyat sonrası bir hafta süreyle 10 mg/kg/gün oral sildenafil tedavisi verilen grup.

Tüm deneklerde 3X10 cm Modifiye McFarlane Flebi kaldırıldı edildi. Ardından flep yerine iade edildi. 1 haftalık takip süresi sonunda, eter anestezisi altında, intrakardiyak yoldan heparinize tüplere kan örnekleri alınarak hemoglobin ve hematokrit değerleri çalışıldı.

Her deneğin flebi sakrifikasyondan yedi gün sonra fotoğraflandı. Fotoğraflar Adobe Acrobat 7.0 Professional programına aktarılarak flep yaşayan alanları milimetrik olarak ölçüldü. Ardından deneklerin flep tabanına bir cm uzaklıktaki sütür hattından 2x1 cm cilt biyopsileri alındı ve %10 formol içerisinde patoloji laboratuvarına götürüldü. Uygun kesitler

hazırlanarak Hemotoksilen Eosin ile boyandı. Biyopsiler, yara iyileşme histopatolojisi açısından hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin, 40X büyütme altında, aynı patolog tarafından, değerlendirildi.

Bulgular: İstatistiki incelemede;

Sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda flep yaşayan alanının anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi.

Sigara dumanına maruz bırakılmayan, ameliyat sonrası sildenafil tedavisi verilen grup da flep yaşayan alanın anlamlı derecede arttığı gözlemlendi.

Ayrıca; sigara dumanına aynı süre maruz bırakılan gruplar arasında, sildenafil tedavisi ile flep yaşayan alanının anlamlı derecede arttığı gözlemlendi.

Sigara dumanına maruz bırakılan gruplarda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin maruz bırakılmayan gruplara göre anlamlı derecede yükseldiği, sildenafil tedavisinin hemoglobin ve hematokrit değerleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Histopatolojik incelemede sigara dumanına maruz bırakılanlarda yara iyileşmesinin sigara dumanına maruz bırakılmayan gruplara göre geciktiği, sildenafil tedavisinin yara iyileşmesine olumlu sayılabilecek etkisinin olduğu ancak, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Sonuç: Litaratürde sildenafilin sigara kullanan insanlardaki deri fleplerine etkileri konusunda fikir verebilecek bir çalışma bulunamadı. Bu nedenle “Ameliyat öncesi sekiz hafta sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda random paternli cilt fleplerinin yaşayabilirliğine sildenafilin etkisinin araştırılması” konulu deneysel çalışma planlanarak gerçekleştirildi.

Uygun doz ve sürede sildenafil tedavisiyle random cilt fleplerine dayalı operasyonlarda sigaranın olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi, flep yaşayan alanının artırılması mümkün görünmektedir. Çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak sildenafil tedavisi verilen gruplarda diğer gruplara oranla flep yaşayan alanlarının arttığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Rat, sigara dumanına maruziyet, random paternli deri flebi, sildenafil

8. ABSTRACT

PURPOSE: The importance of flap viability is well known in random flaps in plastic surgery. Viability of flap is directly related to the flap blood circulation. Increasing rate of smoking not only has negative effects on the results of aesthetic surgery, but also it causes damages health in general. Due to the negative effect of smoking, surgeons generally recommend their patients to stop smoking in a certain period before and after the surgery, however patients often do not take these suggestions. Negative effects of smoking for flap's blood circulation such as hypoxia, vasoconstriction, direct endothelial damage, increased platelet aggregation are obvious. Sildenafil treatment is considered in order to solve this problem. Today sildenafil, due to the vasodilatation function (effect), is widely used in the treatment of erectile dysfunction and pulmonary hypertension clinically. Beside sildenafil's vasodilatation effect, it's known to inhibit platelet aggregation, to increase the endothelial nitric oxide (NO), to have anti-inflammatory and anti-oxidative effects.

MATERIALS AND METHOD: In this study, 48 (24 male, 24 female) Wistar-Albino rats, weighing 250 to 350 gr. were included. Four groups were constituted including 12 experimental animals. Rats are randomized as being equal to the number of male and female.

Group "K", the control group (n=12) was the group which was neither exposed to smoke nor given the sildenafil treatment. Group of "V" (n=12) was not exposed to smoke but given 10 mg/kg/day oral sildenafil treatment among one week after surgery. Group of "S" (n=12) was exposed to smoke for 2 hours per day during 8 weeks before surgery and was not given sildenafil treatment after surgery. Group "S+V" were exposed to smoke for 2 hours per day during 8 weeks before surgery and were given 10 mg/kg/d oral sildenafil treatment after surgery.

3x10 cm modified McFarlene flap was elevated on all test subjects. Afterwards, flap was returned to the same location. This process had been tracked for a week and end of the follow-up period, the value of hemoglobin and hematocrit was studied on the blood samples that were taken to heparinized tubes through intracardiac from test subjects that were anesthetized with ether.

Each Flap's picture was taken on 7th day of scarification. The pictures, which were imported to Adobe Acrobat 7.0 professional program, were used to measure flaps viability in

millimetric scale. Then 2x1 cm skin biopsy of each rat was taken from 1 cm far from suture line flap bottom and given to the pathology laboratory in 10% formaldehit. Appropriate sections were prepared and painted with hematoxylin eosin. Biopsies, at a magnification of 40X, were analyzed by the same pathologist without knowing which specimen belongs to which group in terms of wound healing histopathology.

RESULTS: According to statistic;

It is observed that the flap viability significantly decreased in the group exposed to smoke.

It is observed that the flap viability significantly increased in the group which is not exposed to smoke but is treated with sildenafil after.

Besides it is observed that the living area of the flap in the groups exposed to tobacco smoke for the same period of time was significantly increased by sildenafil treatment.

Also among the groups, exposed to cigarette smoke in the same time, flap viability significantly increased with sildenafil treatment.

The value of hemoglobin and hematocrit in the groups that was exposed to smoke drastically increased comparing to the groups that was not exposed to smoke. Therefore, it is observed that there is no specific effect of sildenafil treatment on the value of hemoglobin and hematocrit.

During hispathological examination, it is observed that recovery of wounds of those exposed to smoke was delayed comparing to the those of not exposed to smoke. It is also observed that sildenafil treatment has effects on the recovery of wounds, which can be considered as positive but it was not deemed statistically meaningful.

DISCUSSION: A study about the effect of sildefalin on the skin flaps of human who smokes could not be found in literature. Therefore, the study titled as “investigation of the effects of sildefalin on the viability of random patterned skin flaps of the rats exposed to smoke for 8 weeks before surgery” was experimentally planned and carried out.

It is possible to minimize the negative effects of smoking on operation depending on random skin flaps by using optimum dose sildenafil in corresponding time and also to increase flaps viability. Compatible with the literature, this experimental study shows that sildenafil treatment increases flap viability in the groups treated with sildenafil than the other

groups. Short statement: This experimental study shows that sildenafil treatment positively affects on the amount of the spot with flaps.

KEYWORD: Rat, exposure to smoke, random patterned skin flap, sildenafil



9. KAYNAKLAR

1. Karacaoglu, E., Yuksel, F., Turan, S.O., et al. Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study . *Ann Plast Surg.* 49: 73; discussion 82-1, 2002.
2. Gurtner, G. C. Wound healing: Normal and abnormal. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 6th edition: 15 , 2007.
3. Manassa, E. H., Hertl, C.H., Olbrisch, R.R. Wound healing problems in smokers and nonsmokers after 132 abdominoplasties. *Plast Reconstr Surg.* 111: 2082; discussion 2088-9, 2003.
4. Rohrich, R. J., Coberly, D.M., Krueger, J.K., et al. Planning elective operations on patients who smoke: survey of North American plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 109: 350; discussion 356-7, 2002.
5. Padubidri, A. N., Yetman, R., Browne, E., et al. Complications of postmastectomy breast reconstructions in smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Plast Reconstr Surg.* 107: 342; discussion 350-1, 2001.
6. Chang, D. W., Reece, G.P., Wang, B., et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 105: 2374, 2000.
7. Kinsella, J. B., Rassekh, C.H., Wassmuth, Z.D., et al. Smoking increases facial skin flap complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 108: 139, 1999.
8. Krueger, J. K., Rohrich, R.J. Clearing the smoke: the scientific rationale for tobacco abstinence with plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 108: 1063; discussion 1074-7, 2001.
9. van Adrichem, L. N., Hoegen, R., Hovius, S.E., et al. The effect of cigarette smoking on the survival of free vascularized and pedicled epigastric flaps in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 97: 86, 1996.
10. Salom, J. B., Castello-Ruiz, M., Burguete, M.C., et al. Role of K⁺ and Ca²⁺ fluxes in the cerebroarterial vasoactive effects of sildenafil. *Eur J Pharmacol.* 581: 138, 2008.
11. Zhao, L., Mason, N.A., Morrell, N.W., et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 104: 424, 2001.
12. Li, Z., Xi, X., Gu, M., et al. A stimulatory role for cGMP-dependent protein kinase in platelet activation. *Cell.* 112: 77, 2003.
13. Iseri, S. O., Ersoy, Y., Ercan, F., et al. The effect of sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *J Gastroenterol Hepatol.* 24: 1142, 2009.

14. Mathes, S. J., Hansen, S.L. Flap Classification and Applications. Mathes SJ Plastic Surgery Philadelphia: Saunders. 365, 2006.
15. Wallace, A. F. The early development of pedicle flaps. J R Soc Med. 71: 834, 1978.
16. Taylor, G. I., Ives, A., Dhar, S. Vascular Territories. Mathes SJ: Plastic Surgery, Philadelphia: Saunders. 317, 2006.
17. Taylor, G. I., Thorne, C.H., Beasley, R.W. The blood supply of the skin. Grabb and Smith's Plastic Surgery, 6th Ed, Philadelphia: Lippincott. 33, 2007.
18. Nicholas, B. V. Flap physiology. Mathes SJ Plastic Surgery Philadelphia: Saunders. 483, 2006.
19. Ghali, S., Butler, P.E., Tepper, O.M., et al. Vascular delay revisited. Plast Reconstr Surg. 119: 1735, 2007.
20. Kuntscher, M. V., Hartmann, B., Germann, G. Remote ischemic preconditioning of flaps: a review. Microsurgery. 25 : 346, 2005.
21. Nakano, A., Cohen, M.V., Downey, J.M. Ischemic preconditioning: from basic mechanisms to clinical applications. Pharmacol Ther. 86: 263, 2000.
22. Matsumura, H., Yoshizawa, N., Vedder, N.B., et al. Preconditioning of the distal portion of a rat random-pattern skin flap. Br J Plast Surg. 54: 58, 2001.
23. Maldonado, C., Stadelmann, W.K., Ramirez, S., et al. Preconditioning of latissimus dorsi muscle flaps with monophosphoryl lipid a. Plast Reconstr Surg. 111: 267, 2003.
24. Agir, H., Mersa, B., Aktas, S., et al. [Histologic effects of hyperbaric oxygen therapy administered immediately after or two hours after ischemia-reperfusion injury: a rat abdominal skin flap model]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 10: 18, 2003.
25. Ramon, Y., Abramovich, A., Shupak, A., et al. Effect of hyperbaric oxygen on a rat transverse rectus abdominis myocutaneous flap model. Plast Reconstr Surg. 102: 416, 1998.
26. Bilgen, K., Bilgen, E., Cetinkunar, S., et al. The efficacy of topical phenytoin and capsaicin on random pattern dorsal skin flaps in rats. Ann Ital Chir. 2012.
27. Askari, M., Fisher, C., Weniger, F.G., et al. Anticoagulation therapy in microsurgery: a review. J Hand Surg Am. 31: 836, 2006.
28. Hashimoto, I., Nakanishi, H., Shono, Y., et al. The features of thrombus in a microvessel injury model and the antithrombotic efficacy of heparin, urokinase, and prostaglandin E1. Plast Reconstr Surg. 111: 2307, 2003.
29. Godekmerdan, A., Arusan, S., Bayar, B., et al. Medicinal leeches and hirudotherapy. Turkiye Parazitol Derg. 35: 234, 2011.

30. Kayser, M. R. Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center and Baylor University Medical Center. Dallas, Texas. 64 1999.
31. Khiabani, K. T., Kerrigan, C.L. Presence and activity of nitric oxide synthase isoforms in ischemia-reperfusion-injured flaps. *Plast Reconstr Surg.* 109: 1638, 2002.
32. Mittermayr, R., Valentini, D., Fitzal, F., et al. Protective effect of a novel NO-donor on ischemia/reperfusion injury in a rat epigastric flap model. *Wound Repair Regen.* 11: 3, 2003.
33. Isken, T., Serdaroglu, I., Ozgentas, E. The effects of the pentoxifylline on survival of the skin flaps in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Plast Surg.* 62: 446, 2009.
34. Kawamoto, A., Gwon, H.C., Iwaguro, H., et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation.* 103: 634, 2001.
35. Wang, J. C., Xia, L., Song, X.B., et al. Transplantation of hypoxia preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells improves survival of ultra-long random skin flap. *Chin Med J.* 124: 2507, 2011.
36. Musk, A. W., de Klerk, N.H. History of tobacco and health. *Respirology.* 8: 286, 2003.
37. Orsel, O. Tütün içeriği, farmakokinetiği ve tütün ürünleri. *Tütün ve Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları. Türk Toraks Derneği Yayınları.* 143-152: 2010.
38. Hacıevliyagil, S. S. Alt solunum sistemi ve tütün. *Tütün ve Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları. Türk Toraks Derneği Yayınları.* 185-201: 2010.
39. Pryor, W. A., Prier, D.G., Church, D.F. Electron-spin resonance study of mainstream and sidestream cigarette smoke: nature of the free radicals in gas-phase smoke and in cigarette tar. *Environ Health Perspect.* 47: 345, 1983.
40. Hukkanen, J., Jacob, P. 3rd, Benowitz, N.L. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 57: 79, 2005.
41. Benowitz, N. L. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 49: 57, 2009.
42. Feyerabend, C., Ings, R.M., Russel, M.A. Nicotine pharmacokinetics and its application to intake from smoking. *Br J Clin Pharmacol.* 19: 239, 1985.
43. Uguz, M. Z., Onal, K., Kazikdas, K.C., et al. The influence of smoking on success of tympanoplasty measured by serum cotinine analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 265: 513, 2008.
44. Aslan, O. Kalp damar sistemi ve tütün. *Tütün ve Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları. Türk Toraks Derneği Yayınları.* 190-200: 2010.

45. Benowitz, N. L., Gourlay, S.G. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol.* 29: 1422, 1997.
46. Shireman, P. K., Pearce, W.H. Endothelial cell function: biologic and physiologic functions in health and disease. *AJR Am J Roentgenol.* 166: 7, 1996.
47. Conklin, B. S., Zhao, W., Zhong, D.S., et al. Nicotine and cotinine up-regulate vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells. *Am J Pathol.* 160: 413, 2002.
48. Benowitz, N. L. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev Med.* 26: 412, 1997.
49. Folts, J. D., Bonebrake, F.C. The effects of cigarette smoke and nicotine on platelet thrombus formation in stenosed dog coronary arteries: inhibition with phentolamine. *Circulation.* 65: 465, 1982.
50. Saareks, V., Riutta, A., Alanko, J., et al. Clinical pharmacology of eicosanoids, nicotine induced changes in man. *J Physiol Pharmacol.* 51: 631, 2000.
51. Asadi, E., Jahanshahi, M., Golalipour, M.J. Effect of vitamin e on oocytes apoptosis in nicotine-treated mice. *Iran J Basic Med Sci.* 15: 880, 2012.
52. Newman, M. B., Arendash, G.W., Shytle, R.D., et al. Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sci.* 71: 2807, 2002.
53. Netscher, D. T., Wigoda, P., Thornby, J., et al. The hemodynamic and hematologic effects of cigarette smoking versus a nicotine patch. *Plast Reconstr Surg.* 96: 681, 1995.
54. Galea, G., Davidson, R.J. Haematological and haemorheological changes associated with cigarette smoking. *J Clin Pathol.* 38: 978, 1985.
55. Astrup, P., Kjeldsen, K. Carbon monoxide, smoking, and atherosclerosis. *Med Clin North Am.* 58: 323, 1974.
56. Davis, J. W., Davis, R.F. Acute effect of tobacco cigarette smoking on the platelet aggregate ratio. *Am J Med Sci.* 278: 139, 1979.
57. Richardson, D. Effects of tobacco smoke inhalation on capillary blood flow in human skin. *Arch Environ Health.* 42: 19, 1987.
58. Cryer, P. E., Haymond, M.W., Santiago, J.V., et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med.* 295: 573, 1976.
59. Lazarides, M. K., Georgiadis, G.S., Papas, T.T., et al. Diagnostic criteria and treatment of Buerger's disease: a review. *Int J Low Extrem Wounds.* 5: 89, 2006.
60. Akoz, T., Akan, M., Yildirim, S. If you continue to smoke, we may have a problem: smoking's effects on plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 26: 477, 2002.

61. Sloan, A., Hussain, I., Maqsood, M., et al. The effects of smoking on fracture healing. *Surgeon*. 8: 111, 2010.
62. Goldminz, D., Bennett, R.G. Cigarette smoking and flap and full-thickness graft necrosis. *Arch Dermatol*. 127: 1012, 1991.
63. Bartsch, R. H., Weiss, G., Kastenbauer, T., et al. Crucial aspects of smoking in wound healing after breast reduction surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 60: 1045, 2007.
64. van Adrichem, L. N., Hovius, S.E., van Strik, R., et al. Acute effects of cigarette smoking on microcirculation of the thumb. *Br J Plast Surg*. 45: 9, 1992.
65. Chang, L. D., Buncke, G., Slezak, S., et al. Cigarette smoking, plastic surgery, and microsurgery. *J Reconstr Microsurg*. 12: 467, 1996.
66. Parikh, S. S., Jacono, A.A. Deep-plane face-lift as an alternative in the smoking patient. *Arch Facial Plast Surg*. 13: 283, 2011.
67. Webster, R. C., Kazda, G., Hamdan, U.S., et al. Cigarette smoking and face lift: conservative versus wide undermining. *Plast Reconstr Surg*. 77: 596, 1986.
68. Kroll, S. S. Necrosis of abdominoplasty and other secondary flaps after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 94: 637, 1994.
69. Heitzer, T., Just, H., Munzel, T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation*. 94: 6, 1996.
70. Kalra, J., Chaudhary, A.K., Prasad, K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol*. 72: 1, 1991.
71. Lucas, K. A., Pitari, G.M., Kazerounian, S., et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev*. 52: 375, 2000.
72. Ayyildiz, A., Uysal, A., Kocer, U., et al. Effect of sildenafil citrate on viability of flaps: an experimental study in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 39: 204, 2005.
73. Halcox, J. P., Nour, K.R., Zalos, G., et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 40: 1232, 2002.
74. Omori, K., Kotera, J. Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res*. 100: 309, 2007.
75. Glossmann, H., Petrischor, G., Bartsch, G. Molecular mechanisms of the effects of sildenafil (VIAGRA). *Exp Gerontol*. 34: 305, 1999.
76. Kass, D. A., Champion, H.C., Beavo, J.A. Phosphodiesterase type 5: expanding roles in cardiovascular regulation. *Circ Res*. 101: 1084, 2007.

77. Fries, R., Shariat, K., von Wilmowsky, H., et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*. 112: 2980, 2005.
78. Heymann, W. R. Sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol*. 55: 501, 2006.
79. de Mey, C. Opportunities for the treatment of erectile dysfunction by modulation of the NO axis--alternatives to sildenafil citrate. *Curr Med Res Opin*. 14: 187, 1998.
80. Walker, D. K., Ackland, M.J., James, G.C., et al. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. *Xenobiotica*. 29: 297, 1999.
81. Boyce, E. G., Umland, E.M. Sildenafil citrate: a therapeutic update. *Clin Ther*. 23: 2, 2001.
82. Sarifakioglu, N., Gokrem, S., Ates, L., et al. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *Br J Plast Surg*. 57: 769, 2004.
83. Mittleman, M. A., Maclure, M., Glasser, D.B. Evaluation of acute risk for myocardial infarction in men treated with sildenafil citrate. *Am J Cardiol*. 96: 443, 2005.
84. Kayaalp, S. O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Pelikan Yayıncılık, 12. Baskı 1. Cilt. 392-393:
85. Ulusoy, M. G., Uysal, A., Kocer, U., et al. Improved flap viability with site-specific delivery of sildenafil citrate using fibrin glue. *Ann Plast Surg*. 55: 292, 2005.
86. Hart, K., Baur, D., Hodam, J., et al. Short- and long-term effects of sildenafil on skin flap survival in rats. *Laryngoscope*. 116: 522, 2006.
87. Tsai, J. W., Ayubi, F.S., Hart, K.L., et al. Evaluation of the effect of sildenafil and vascular endothelium growth factor combination treatment on skin flap survival in rats. *Aesthetic Plast Surg*. 32: 624, 2008.
88. Figueiredo, J. C. A., Zampar, A.G. , Destro, C. Influence of sildenafil and buflomedil on survival of randomized flaps in rats: an experimental study. *Rev. Bras. Cir. Plast*. 390, 2011.
89. Chen, B. T., Weber, R.E., Yeh, H.C., et al. Deposition of cigarette smoke particles in the rat. *Fundam Appl Toxicol*. 13: 429, 1989.
90. Ayyildiz, A., Nuhoglu, B., Huri, E., et al. Deneysel Çalışma: Flep Canlılığının Artırılmasında Lokal Sildenafil Sitrat (Sildegra®)'ın Etkinliği ve Doz Aralığının Saptanması. *Türk Üroloji Dergisi*. 31 (2): 163 , 2005.
91. Lawrence, W. T., Murphy, R.C., Robson, M.C., et al. The detrimental effect of cigarette smoking on flap survival: an experimental study in the rat. *Br J Plast Surg*. 37: 216, 1984.

92. Kim, H. S., Bigman, C.A., Leader, A.E., et al. Narrative Health Communication and Behavior Change: The Influence of Exemplars in the News on Intention to Quit Smoking. *J Commun.* 62: 473, 2012.
93. Seidler, F. J., Slotkin, T.A. Effects of chronic nicotine administration on the denervated rat adrenal medulla. *Br J Pharmacol.* 56: 201, 1976.
94. Black, C. E., Huang, N., Neligan, P.C., et al. Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 281: R1097, 2001.
95. Zevin, S., Gourlay, S.G., Benowitz, N.L. Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatol.* 16: 557, 1998.
96. Tall, A. R., Blum, C.B., Forester, G.P., et al. Changes in the distribution and composition of plasma high density lipoproteins after ingestion of fat. *J Biol Chem.* 257: 198, 1982.
97. Freitas, F. A., Piccinato, C.E., Cherri, J., et al. Effects of pentoxifylline and heparin on reperfusion injury island skin flaps in rats exposed to tobacco. *J Surg Res.* 164: 139, 2010.
98. Aker, J. S., Mancoll, J., Lewis, B., et al. The effect of pentoxifylline on random-pattern skin-flap necrosis induced by nicotine treatment in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 100: 66, 1997.
99. Rinker, B., Fink, B.F., Barry, N.G., et al. The effect of calcium channel blockers on smoking-induced skin flap necrosis. *Plast Reconstr Surg.* 125: 866, 2010.
100. Russo, C. R., Leite, M.T., Gomes, H.C., et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in viability of a random skin flap in nicotine-treated rats. *Ann Plast Surg.* 57: 670, 2006.
101. Eskitascioglu, T., Gunay, G.K. The effects of topical prostacyclin and prostaglandin E1 on flap survival after nicotine application in rats. *Ann Plast Surg.* 55: 202, 2005.
102. Baykan, H., Gunay, G.K., Ozyazgan, I., et al. The effect of angiotensin (1-7) on survival of random pattern skin flaps with nicotine-induced ischemia in rats. *Ann Plast Surg.* 68: 88, 2012.
103. Campos, J. H., Gomes, H.C., dos-Santos, W.L., et al. Effect of nicotine treatment and withdrawal on random-pattern skin flaps in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 60: 449, 2008.
104. Craig, S., Rees, T.D. The effects of smoking on experimental skin flaps in hamsters. *Plast Reconstr Surg.* 75: 842, 1985.
105. Nolan, J., Jenkins, R.A., Kurihara, K., et al. The acute effects of cigarette smoke exposure on experimental skin flaps. *Plast Reconstr Surg.* 75: 544, 1985.

106. Yardimci, S., Atan, A., Delibasi, T., et al. Long-term effects of cigarette-smoke exposure on plasma testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in male rats. *Br J Urol.* 79: 66, 1997.
107. Reis, M. Farklı sürelerde sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda random paternli cilt fleplerinin yaşayabilirliğine pentoksifilin etisinin araştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Kocaeli Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmit, Kocaeli.* 2004.
108. Sabha, M., Tanus-Santos, J.E., Toledo, J.C., et al. Transdermal nicotine mimics the smoking-induced endothelial dysfunction. *Clin Pharmacol Ther.* 68: 167, 2000.
109. Kloner, R., Padma-Nathan, H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res.* 17: 209, 2005.
110. Kukreja, R. C. Cardiovascular protection with sildenafil following chronic inhibition of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol.* 150: 538, 2007.
111. Kimura, M., Higashi, Y., Hara, K., et al. PDE5 inhibitor sildenafil citrate augments endothelium-dependent vasodilation in smokers. *Hypertension.* 41: 1106, 2003.
112. Sugiyama, A., Takeuchi, N., Saegusa, Y., et al. Molecular mechanisms of cardiostimulatory effects of sildenafil. *Jpn J Pharmacol.* 88: 362, 2002.
113. Zoghi, M., Nalbantgil, I. Hipertansiyon ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu. *Ana Kar Der.* 2: 142, 2002.
114. Knowles, R. G., Moncada, S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J.* 298 (Pt 2): 249, 1994.
115. Lopez-Marti, J., Sola, A., Pi, F., et al. Nucleotides modulate renal ischaemia-reperfusion injury by different effects on nitric oxide and superoxide. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 30: 242, 2003.
116. Gori, T., Sicuro, S., Dragoni, S., et al. Sildenafil prevents endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion via opening of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels: a human in vivo study. *Circulation.* 111: 742, 2005.
117. Colle, I., De Vriese, A.S., Van Vlierberghe, H., et al. Systemic and splanchnic haemodynamic effects of sildenafil in an in vivo animal model of cirrhosis support for a risk in cirrhotic patients. *Liver Int.* 24: 63, 2004.
118. Rodriguez-Iturbe, B., Ferrebuz, A., Vanegas, V., et al. Early treatment with cGMP phosphodiesterase inhibitor ameliorates progression of renal damage. *Kidney Int.* 68: 2131, 2005.
119. Buhimschi, C. S., Garfield, R.E., Weiner, C.P., et al. The presence and function of phosphodiesterase type 5 in the rat myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 190: 268, 2004.

120. Zhang, L., Zhang, R.L., Wang, Y., et al. Functional recovery in aged and young rats after embolic stroke: treatment with a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Stroke*. 36: 847, 2005.
121. Bilge, S. S., Kesim, Y., Kurt, M., et al. Possible role of sildenafil in inhibiting rat vas deferens contractions by influencing the purinergic system. *Int J Urol*. 12: 829, 2005.
122. Gravvanis, A., Papalois, A., Delikonstantinou, I., et al. Changes in arterial blood flow of free flaps after the administration of sildenafil in swine. *Microsurgery*. 31: 465, 2011.
123. Ng, W. K., Rosenblatt, Y., Brock, G.B., et al. Phosphodiesterase inhibitors in vascular ischemia: A case report and review of their use in ischemic conditions. *Can J Plast Surg*. 18: e5, 2010.
124. Galie, N., Ghofrani, H.A., Torbicki, A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 353: 2148, 2005.
125. Galie, N., Hoeper, M.M., Humbert, M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 30: 2493, 2009.
126. Humpl, T., Reyes, J.T., Holtby, H., et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation*. 111: 3274, 2005.
127. Karatza, A. A., Bush, A., Magee, A.G. Safety and efficacy of Sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 100: 267, 2005.
128. Goldstein, I., Lue, T.F., Padma-Nathan, H., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*. 338: 1397, 1998.
129. Ustun, H., Germiyanoglu, C. An Experimental Study: Does Topically Applied Sildenafil Citrate (Sildegra®) Have an Effect on the Preservation of the Viability of the Graft in Full-Thickness Tubed Free Skin Grafts? *Turk J. Med*. 36 (6): 343 , 2006.
130. Uthayathas, S., Karuppagounder, S.S., Thrash, B.M., et al. Versatile effects of sildenafil: recent pharmacological applications. *Pharmacol Rep*. 59: 150, 2007.
131. Koupparis, A. J., Jeremy, J.Y., Muzaffar, S., et al. Sildenafil inhibits the formation of superoxide and the expression of gp47 NAD[P]H oxidase induced by the thromboxane A2 mimetic, U46619, in corpus cavernosal smooth muscle cells. *BJU Int*. 96: 423, 2005.

132. Muzaffar, S., Shukla, N., Srivastava, A., et al. Sildenafil citrate and sildenafil nitrate (NCX 911) are potent inhibitors of superoxide formation and gp91phox expression in porcine pulmonary artery endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 146: 109, 2005.
133. Robbins, S. L. *Tissue Renewal and Repair: Regeneration, Healing and Fibrosis.* Robbins SL, Kumar Vinay, Robbins and Cotran Pathologic Basis Of Disease 7/E, Philadelphia: Elsevier Saunders . 87-118: 2004.
134. Mosely, L. H., Finseth, F., Goody, M. Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 61: 570, 1978.

