



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ

SIÇAN SIRTINDA OLUŞTURULAN RANDOM DOLAŞIM
PATERNLİ DERİ FLEBİNDE RANOLAZİNİN FLEP
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Semih Öztürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ

SIÇAN SIRTINDA OLUŞTURULAN RANDOM DOLAŞIM
PATERNLİ DERİ FLEBİNDE RANOLAZİNİN FLEP
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Semih Öztürk

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Koray Gürsoy

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2021

TEŞEKKÜR

Her fırsatta dürüst, merhametli ve iyi bir insan olmanın her Őeyden kıymetli olduğunu öğütleyen, bilgi birikimi ve deneyimi ile asistanlığımın ilk gününden itibaren bana rehber olan, kliniğe ilk adım attığım andan itibaren her fırsatta koruyan ve kollayan, yanında çalıŐmaktan her gün onur duyduğum çok kıymetli hocam Prof. Dr. Uğur Koçer'e,

Her türlü sorunumu çözmek için gereken fedakarlığı yapmaktan hiçbir zaman kaçınmayan, değerli fikirleriyle bakıŐ açımı genişleten, öğretmekten hiç vazgeçmeyen tez danıŐmanım Doç. Dr. Koray Gürsoy'a,

Kısa süreli de olsa birlikte çalışma fırsatı elde ettiğim, kendisini tanımaktan dolayı kendimi çok Őanslı hissettiğim Doç. Dr. Yüksel Kankaya'ya, kliniğimizin değerli hocalarından olan daima bilimin rehberliğinde yol alan Doç. Dr. Nezih Sungur'a, kliniğimizin diğer uzmanlarına,

Birlikte alıŐtıđım tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemŐirelerimize, personellerimize,

Bu noktaya kadar gelmemde Őüphesiz en büyük fedakarlıkları yapan, varlıklarını ve desteklerini koŐulsuz olarak hiç esirgemeyen annem, babam ve ağabeyime,

Bu zorlu ve meŐakkatli süreçte yanımdan hiç ayrılmayan, her düŐtüđümde beni kaldıran, elimi hiç bırakmayan, hayat arkadaşım, yoldaŐım, oğlum Kerem Tahir'imın annesi, Didem Sultan Öztürk'e teŐekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Flep Nedir?.....	4
2.2. Flep Tarihçesi.....	4
2.3. Derinin Kanlanması.....	5
2.4. Anjiyozom Kavramı.....	6
2.5. Fleplerin Sınıflandırılması ve Rekonstrüksiyon Merdiveni.....	7
2.6. Flep Kan Akımı Düzenlenmesi.....	17
2.7. Flep Başarısızlığı Patofizyolojisi.....	18
2.8. Flep Cerrahisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar.....	20
2.9. Cerrahi Geciktirme Kavramı.....	21
2.10. Sıçan Sırtı Flepleri.....	22
2.11. Ranolazin.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Gruplar.....	26
3.2. Cerrahi Yöntem.....	27
3.3. Flep Yaşam Ölçümleri.....	31
3.4. Radyonüklid Sintigrafik Ölçümler.....	31
3.5. Histopatolojik Değerlendirme.....	32
3.6. İstatistiksel Analiz.....	33
3.7. Etik Durum.....	33
4. SONUÇLAR	34

4.1. Fotoğraf Alan Hesaplaması Sonuçları.....	34
4.2. Sintigrafi Alan Hesaplama Sonuçları.....	38
4.3. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları.....	42
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR.....	57
8. EK.1.....	63
9. ÖZGEÇMİŞ.....	64



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Derinin vasküler anatomisi.....	5
Şekil 2. Anjiyozomlar	6
Şekil 3. <i>Choke</i> anastomoz ve gerçek anastomoz	7
Şekil 4. Random patern deri flebi anatomisi.....	8
Şekil 5. Aksiyel patern deri flebi anatomisi.....	8
Şekil 6. Cormack ve Lamberty fasyokutan flep sınıflandırması.....	9
Şekil 7. Mathes ve Nahai muskulokutanöz flep sınıflandırması	10
Şekil 8. Thatte ve Thatte venöz flep sınıflandırması	10
Şekil 9. İlerletme flebi.....	11
Şekil 10. Rotasyon flebi, “Burrow üçgeni” ve ‘back-cut’ insizyonu.....	12
Şekil 11. Transpozisyon flebi	13
Şekil 12. Limberg flebi	13
Şekil 13. Bilobe flep	14
Şekil 14. Z plasti	14
Şekil 15. İnterpolasyon flebi.....	15
Şekil 16. Rekonstrüktif merdiven	16
Şekil 17. Ranolazinin antianginal etki mekanizması	25
Şekil 18. McFarlane flep elevasyonu (dorsal yüz).....	28
Şekil 19. McFarlane flep elevasyonu (ventral yüz)	29
Şekil 20. McFarlane flep yerine adaptasyonu.....	30
Şekil 21. Radyonüklid sintigrafik ölçüm	32
Şekil 22. Grup A, denek no:2, postoperatif 7. Gün.....	34
Şekil 23. Grup B, denek no:3, postoperatif 7. Gün	36
Şekil 24. Grup C, denek no:2, postoperatif 7. Gün.....	37
Şekil 25. Grup D, denek no:3, postoperatif 7. Gün.....	37
Şekil 26. Grup A sintigrafik görüntü	39
Şekil 27. Grup B sintigrafik görüntü.....	39
Şekil 28. Grup C sintigrafik görüntü.....	40
Şekil 29. Grup D sintigrafik görüntü	40

Şekil 30. Grup A, hematoksilen-eozin boyama, yıldız ile işaretli alan şiddetli nekroz, inflamasyon ve ödem alanını göstermektedir	43
Şekil 31. Grup A, masson trikrom boyama, yıldız ile işaretli alan şiddetli nekroz, inflamasyon ve ödem alanını göstermektedir	44
Şekil 32. Grup B, hematoksilen-eozin boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanları, kalın ok ise inflamasyon alanlarını göstermektedir	45
Şekil 33. Grup B, masson trikrom boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanları, kalın ok ise inflamasyon alanlarını göstermektedir	45
Şekil 34. Grup C, hematoksilen-eozin boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanları, kalın ok ise inflamasyon alanlarını göstermektedir	46
Şekil 35. Grup C, masson trikrom boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanları, kalın ok ise inflamasyon alanlarını göstermektedir	47
Şekil 36. Grup D, hematoksilen-eozin boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanlarını göstermektedir	48
Şekil 37. Grup D, masson trikrom boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanları göstermektedir	49

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1. Z plasti bacakları arasındaki açı ile uzunluk kazancı arasındaki ilişki	15
Tablo 2. Tüm grupların total flep alanları, yaşayan flep alanları, yaşayan flep alan yüzdeleri, yaşayan flep sintigrafik alan yüzdeler ve neovaskülarizasyon sayılarının karşılaştırılması	41
Grafik 1. Grup A, B, C ve D toplam flep alanları.....	35
Grafik 2. Grup A, B, C ve D ortalama yaşayan flep alanları	36
Grafik 3. Grup A, B, C ve D ortalama flep yaşayan alan yüzdeleri	38
Grafik 4. Grup A, B, C ve D ortalama yaşayan alan sintigrafik yüzdeleri	41
Grafik 5. Grup A, B, C ve D neovaskülarizasyon (adet) dağılımları.....	42
Grafik 6. Grup A inflamasyon, nekroz ve ödem yüzdeleri	43
Grafik 7. Grup B inflamasyon, nekroz ve ödem yüzdeleri	44
Grafik 8. Grup C inflamasyon, nekroz ve ödem yüzdeleri	46
Grafik 9. Grup D inflamasyon, nekroz ve ödem yüzdeleri.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	Adenozin Trifosfat
ATPaz	Adenozin Trifosfataz
bFGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DEKAM	Deneyisel ve Klinik Araştırma Merkezi
HCl	Hidroklorik Asit
HE	Hematoksilen-Eozin
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
PDGF	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
Tc99m-PO4	Teknesyum Perteknetat
TGF	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

Flep cerrahisi, defekt rekonstrüksiyonunda plastik ve rekonstrüktif cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu cerrahinin en önemli sorunu flep distalinde oluşabilecek iskemik nekrozdur. Bu sebeple, bu sorunun çözümüne yönelik birçok tedavi yöntemi geliştirilmeye yönelik araştırmalar yapılmıştır. Çalışmamızın amacı, selektif geç sodyum akım blökeri olan ranolazinin farklı dozlarda sıçanlara verilmesi ile birlikte sıçan sırtlarından hazırlanan deri fleplerinin yaşayabilirliği üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya her grupta 8 sıçan olmak üzere toplamda 32 sıçan dahil edilmiştir. Tüm sıçanlara random paternli kaudal bazlı 3x9 cm en:boy oranındaki modifiye McFarlane deri flepi uygulanıp tekrar yerine adapte edilmiş takiben 7 gün boyunca kontrol grubuna (Grup A) 1 cc serum fizyolojik, çalışma gruplarına (Grup B, C, D) ise sırasıyla günlük 45 mg/kg, 90 mg/kg ve 180 mg/kg ranolazin 1 cc serum fizyolojik içinde sulandırılıp gastrik lavaj ile verilmiştir. Postoperatif 7. günde Fleplerin yaşayabilirlik oranlarının değerlendirilmesi için fotoğraflar çekilmiş ve sintigrafik olarak değerlendirmeler yapılmış sonrasında sıçanlar sakrifiye edilerek flepler bazlarından ayrılmış ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Değerlendirmeler sonucunda, yaşayan ortalama flep alanı Grup A için 12,7548 cm², Grup B, C ve D için sırasıyla 14,9533 cm², 16,494 cm² ve 16,7599 cm² olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0.00<0.05). Yaşayan ortalama flep alan yüzdeleri ise Grup A için %57,486, Grup B için %68,908, Grup C için %70,174 ve Grup D için %74,603 olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0.00<0.05). Sintigrafik değerlendirme sonucunda yaşayan flep alanı Grup A için %61,57, Grup B için %71,04, Grup C için %70,21 ve Grup D için %73,85 olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0.03<0.05). Histopatolojik değerlendirme sonucunda artan ilaç dozu ile birlikte fleplerdeki inflamasyon, ödem ve nekroz skorlarında azalma saptanmıştır.

Sonuç olarak, ranolazin verilen grupta artan dozlarla birlikte flep yaşayabilirliğinde artış görülmekle birlikte klinik olarak kullanılmaya geçilmeden önce daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deri flebi, Ranolazin, Selektif geç sodyum akım blkeri



ABSTRACT

Flap surgery is widely used in the field of plastic surgery for defect reconstruction. The most important problem of this surgery is ischemic necrosis that may occur in the distal of the flap. For this reason, studies have been conducted to develop many treatment methods to solve this problem. The aim of our study was to investigate the effects of different doses of ranolazine, a selective late sodium current blocker, on the viability of skin flaps prepared from the back of the rat.

A total of 32 rats, including 8 rats in each group, were included in the study. A random patterned caudal base 3x9 cm width : length modified McFarlane skin flap was elevated from the backs of all rats and adapted back to its place. For 7 days postoperatively, 1 cc of saline was added to the control group (Group A), and 45 mg / kg, 90 mg / kg and 180 mg / kg ranolazine in 1 cc saline added to the study groups (Group B, C, D), respectively, have been given with gastric lavage daily. On the 7th postoperative day, photographs were taken to evaluate the viability of the flaps and scintigraphic evaluations were made. After the rats were sacrificed, the flaps were separated from their bases and evaluated histopathologically.

As a result of the evaluations, the viable flap area was calculated as 12.7548 cm² for Group A, 14.9533 cm², 16.494 cm² and 16.7599 cm² for Groups B, C and D, respectively, and a statistically significant difference was found between the groups ($P = 0.00 < 0.05$). The viable flap area percentages were calculated as 57.486% for Group A, 68.908% for Group B, 70.174% for Group C and 74.603% for Group D, and a statistically significant difference was found between the groups ($P = 0.00 < 0.05$). As a result of scintigraphic evaluation, the viable flap area was found to be 61.57% for Group A, 71.04% for Group B, 70.21% for Group C and 73.85% for Group D, and a statistically significant difference was found between the groups ($P = 0.03 < 0.05$). Histopathological evaluation revealed a decrease in the inflammation, edema and necrosis scores of the flaps with the increasing drug dose.

As a result, although the viability of flap increased with increasing doses in the group given ranolazine, more detailed studies are needed before it can be used clinically.

Keywords: Skin flap, Ranolazine, Selective late sodium current blocker



1. GİRİŞ

Plastik kelimesi, Yunanca “plasticos”tan gelen bir sözcük olup “bir kalıba uygun hale getirmek”, “şekil vermek” anlamlarına gelmektedir. Rekonstrüktif ise Latin kökenli bir sözcük olup “yeniden yapmak” anlamındadır. Plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahinin amaçlarının merkezinde doğumsal veya edinsel sebeplerle oluşan defektlerin uygun fonksiyonda ve uygun şekilde onarımı yer almaktadır. Bu amaç çerçevesinde doku defekt onarımına yönelik en basitten kompleks olana doğru olmak üzere yaklaşım planı tanımlanmıştır. Rekonstrüktif merdiven olarak tanımlanan bu algoritmanın tabandan tavana, yani en basitten en komplike olana doğru izlediği basamaklar; yaranın sekonder iyileşmeye bırakılması, direkt kapama, cilt grefti, doku ekspansiyonu, lokal doku transferi, bölgesel doku transferi, serbest doku transferi şeklindedir[1]. Rekonstrüktif merdivene göre, ihtiyacı gideren en basit onarım yöntemini uygulamak, ilgili prosedürün başarısız olması durumunda diğer alternatiflerin halen bulunması demektir. Fakat pek çok durumda, özellikle bilgi birikiminin artması, mikrocerrahi tecrübesinin gelişmesi sebebi ile üst basamaklardaki komplike onarım yöntemleri birincil tedavi seçeneği olabilmektedir[2].

Flep, kendine ait vasküler sistemi bulunan çeşitli dokuların tek olarak veya kompozit olarak bünyesinde bulunduğu doku parçasıdır. Tarih öncesi çağlardan beri çeşitli defektlerin onarımı için tercih edilen rekonstrüksiyon yöntemi olan flep cerrahisi ilk olarak burun rekonstrüksiyonu amacıyla kullanılmıştır[3]. Flepler kan dolaşım paternlerine, defektle olan ilişkilerine, transfer edilme yöntemlerine ve bünyesinde barındırdığı dokulara göre sınıflandırılabilirler[4]. Tanımlı bir vasküler kaynağı olmayan subdermal pleksus tarafından beslenen flepler, random paternli flep olarak tanımlanmıştır[5].

Random paternli cilt flepleri, özellikle travma olmak üzere, kanser cerrahisi sonrası, doğumsal malformasyonlar ve diğer sebeplerle oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda plastik ve rekonstrüktif cerrahide son derece yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu fleplerin kullanımında en yaygın olarak karşılaşılan sorun yetersiz kan akımına bağlı olarak flep distalinde görülen iskemik nekrozdur[6]. Kan

desteğine bağılı olarak flep distalinde kısmi veya tam kat nekrozlar görülebilmektedir. Flep distalinde görülen nekroz, sekonder iyileşmeye bırakılabilmesine rağmen çoğu zaman ikincil bir cerrahi müdahale ihtiyacı oluşturmaktadır. Random paternli cilt fleplerinin kanlanması arttırmak ve iskemi-reperfüzyon hasarının üstesinden gelmek, flep distal nekrozunu azaltabilmek için son derece önemlidir. Geçmişten günümüze dek bu problemin üstesinden gelebilmek adına birçok teknik tanımlanmıştır. Bu amaçla kullanılan iki basamaklı bir işlem olan cerrahi geciktirme (delay fenomeni), iskemik ön koşullandırma, vasküler implantasyon ile flep prefabrikasyonu gibi cerrahi işlemlerin yanı sıra pratik uygulamada daha çok sempatolitik, vazodilatör, kalsiyum kanal blokörü, antikoagülan, serbest radikal temizleyici antioksidan ilaçlar ve büyüme faktörleri (bFGF, PDGF, TGF, VEGF) kullanılmıştır[7-11].

Koroner arter hastalığının toplumun büyük bir kesimini etkilemesinden dolayı miyokard revaskülarizasyon yöntemleri de o denli gelişmiştir. Fakat bu gelişmelere rağmen, koroner arter hastalarının bir kısmı tamamen revaskülarize edilememekte ve stabil angina ile yaşamlarına devam etmektedir. Stabil angina hem yaşam kalitesini hem de yaşam beklentisini etkilemesi açısından önemlidir. Klasik antianginal ilaçlardan olan nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler temelde miyokardın oksijen tüketimini azaltarak veya vazodilatasyon yaparak miyokard gerilimini azaltıp kanlanmasını arttırarak etki gösterirler. 2006 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan ranolazin, bir piperazin türevi olmak üzere, klasik antianginal ilaçların etki mekanizmalarından farklı olarak “selektif geç sodyum akım blokeri” olarak değerlendirilmektedir[12]. Aksiyon potansiyelinin plato fazında aktiflenen geç sodyum kanalları, hipoksi ve iskemi durumunda aktivitesi yaklaşık olarak 2-4 kat artarak hücre içi sodyum artışı ve bunun sonucunda hücre içi kalsiyum artışına sebep olan ana etmendir. Yapılan hayvan çalışmaları ranolazinin erken sodyum kanallarına kıyasla geç sodyum kanallarını 38 kat daha kuvvetli bloke ederek hücre içi kalsiyum birikimini azalttığı, nihayetinde de diyastolik gerilimin azalmasına ve koroner kan akımının iyileşmesine sebep olduğu gösterilmiştir[13]. Aksiyon potansiyelinde, ranolazinin bloke ettiği geç sodyum kanalları, sodyum akımının çok

küçük bir kısmına etki ettiğinden dolayı, ilacın iskemi durumuna özgü bir mekanizması olduğu düşünülebilir[14].

Bu çalışmada, piperazin türevi olan ranolazinin, flep çalışmalarında standart hale gelmiş olan, geciktirme fenomeni ve çeşitli farmakolojik ajanların flep yaşayabilirliği üzerindeki etkilerinin araştırılması için tanımlanan sıçan sırtından hazırlanan 3x9 cm (en/boy) boyutlarındaki random dolaşım paternli modifiye Mcfarlane deri fleplerinin yaşayabilirliği üzerindeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmektedir. Ranolazin ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Ranolazinin kardiyak etkileri dışında, kan şekeri üzerine etkisi, antiinflamatuvar etkisi, antioksidan etkisi üzerine çalışmalar mevcut iken, tek başına flep yaşayabilirliğine etkisi üzerine çalışma bulunmamaktadır[15-18]. Yapılan bu çalışmada, ranolazinin, iskemi durumunda geç sodyum kanallarını inhibe ederek hücre içi sodyum artışını ve buna bağlı olarak da sodyum-kalsiyum iyon değişimi sonucu hücre içi kalsiyum birikimini engelleyerek sıçan sırtında oluşturulan random dolaşım paternli kaudal bazlı deri flebi yaşayabilirliğini doz bağımlı olarak arttırabileceği öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FLEP NEDİR?

Flep, kendine ait vasküler sistemi bulunan çeşitli dokuların tek olarak veya kompozit olarak bünyesinde bulunduğu doku parçasıdır[19]. Greft ise, flebin tam aksine, kendine ait bir vasküler sistemi bulunmayıp, transfer edildiği bölgeden beslenirler. Flepler içerik olarak sadece cilt ve cilt altı dokudan herhangi bir cilt, kas, kemik, yağ doku veya fasya kombinasyonunu içerebilen kompozit dokulara çeşitlilik gösterebilirler[20].

Flepler rekonstrüktif, estetik veya fonksiyonel amaçlarla kullanılabilirler. Fleplerin kullanım alanları; alıcı sahadaki kötü vaskülarize alanı kapatma, özellikle yüzde olmak üzere tam kat defektlerin rekonstrüksiyonu, altta yatan dokuların sonradan onarılması gereken durumlar, fonksiyonel motor ünite olarak ve alıcı sahadaki enfeksiyonu kontrol etmek gibi durumlardır. Ek olarak flepler, “benzer benzeri ile onarılmalıdır” prensibine dayanılarak olası defekt rekonstrüksiyonunda estetik amaçlarla da tercih edilmektedirler[19, 21, 22].

2.2. FLEP TARİHÇESİ

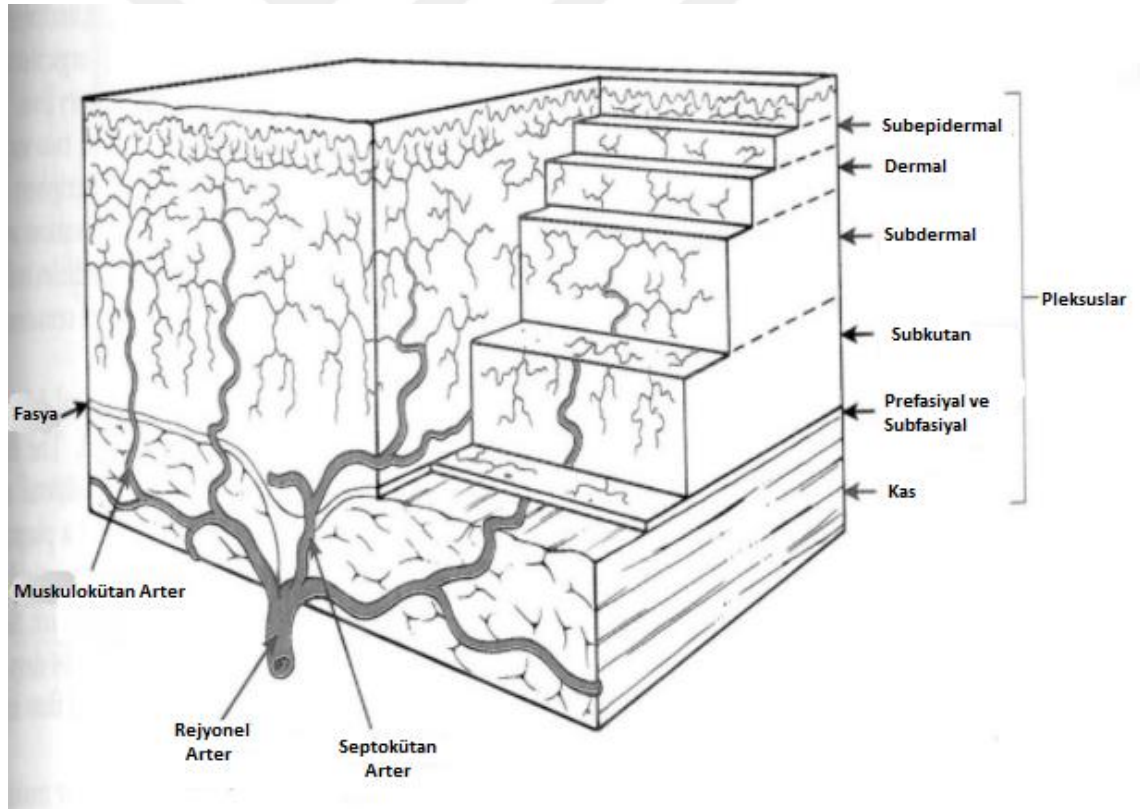
Rekonstrüktif plastik cerrahide fleplerin kullanımı milattan önce 600’lü yıllara dayanmaktadır. Bilinen ilk flep uygulaması Sushruta Samhita tarafından uygulanmış olup, nazal defekte yönelik yüz ve alından flep ile rekonstrüksiyon uygulanmıştır[3]. Daha sonra 1597 yılında Venedik’te Tagliacozzi tarafından yapılan 2 aşamalı distal tabanlı kol flebi yayımlanmıştır[23]. Bu bilgiler 19. yüzyıla kadar neredeyse unutulmuş olup, İngiliz cerrah Carpue tarafından hastalara alın flebi başarıyla uygulanmıştır. Sonrasında sırasıyla, 1906 yılında Tansini tarafından mastektomi sonrasında latissimus dorsi ada flebi, 1946 yılında Stark tarafından osteomiyelit kaynaklı defektlere yönelik kas flepleri, 1963 yılında McGregor tarafından orta ve alt yüz defektlerine yönelik temporalis flebi, 1965 yılında Bakamjian tarafından alt yüz ve oral defektlere yönelik deltopektoral flep, 1981 yılında Ponten tarafından septokütanöz perforatör flepleri tanımlanmıştır[24-26]. Yine 1970’lerden itibaren,

anatomik bilgilerin hızlı bir şekilde artış göstermesi, plastik cerrahideki flep uygulamalarında önemli değişikliklere ve gelişmelere sebep olmuştur.

2.3. DERİNİN KANLANMASI

Vücudun en geniş organı olan derinin en görevi homeostazisi sağlamak amacıyla ısı regülasyonu oluşturmaktır. Bu görev özellikle dermal ve subdermal pleksustaki vasküler ağ ile sağlanmaktadır.

Derinin beslenmesi buldukları katmana göre en yüzeyle subepidermal pleksus olmak üzere derine doğru gidildikçe sırasıyla dermal pleksus, subdermal pleksus, subkutan pleksus, prefasiyal pleksus ve subfasiyal pleksus aracılığı ile gerçekleşmektedir[27] (Şekil 1).



Şekil 1. Derinin vasküler anatomisi

Kutanöz arterler direkt olarak bölgesel damardan veya kasları besleyen bölgesel arterin dallarından köken alır. Bu arterler derin fasyayı sarar ve dış tabakanın altında farklı yollarda seyirlerini sürdürürler. Sonrasında kutanöz perforatörler oluşturmak amacıyla izledikleri yollara göre derin fasyayı delerler, seyirlerini sürdürürler iken hem derin fasyayı hem de derin fasya üzerindeki yağ tabakasının vaskülaritesinden sorumlu olan dalları verirler ve nihayetinde subdermal pleksusa ulaşarak deriyi besleyecek perforatörler verirler.

2.4. ANJİYOZOM KAVRAMI

Anjiyozom, kaynak bir arter tarafından beslenen en yüzeyseldeki dokudan yani deriden en derindeki dokuya kadar uzanan üç boyutlu kompozit doku bloğudur[28, 29]. Deri, kemik, kas ve diğer yumuşak dokulardan oluşan bu kompozit bloklar bir yapbozun parçaları gibi birbirleri ile iç içe geçmiş yapıya sahiptir. Birbirleri ile yakın komşuluk içinde bulunan anjiyozomlar, farklı seviyelerde bulunan anastomozlarla birbirleri ile bağlantıları mevcuttur. Bu bağlantıları sağlayan damarlara “choke” damarlar adı verilmektedir[30] (Şekil 2 ve 3).



Şekil 2. Anjiyozomlar

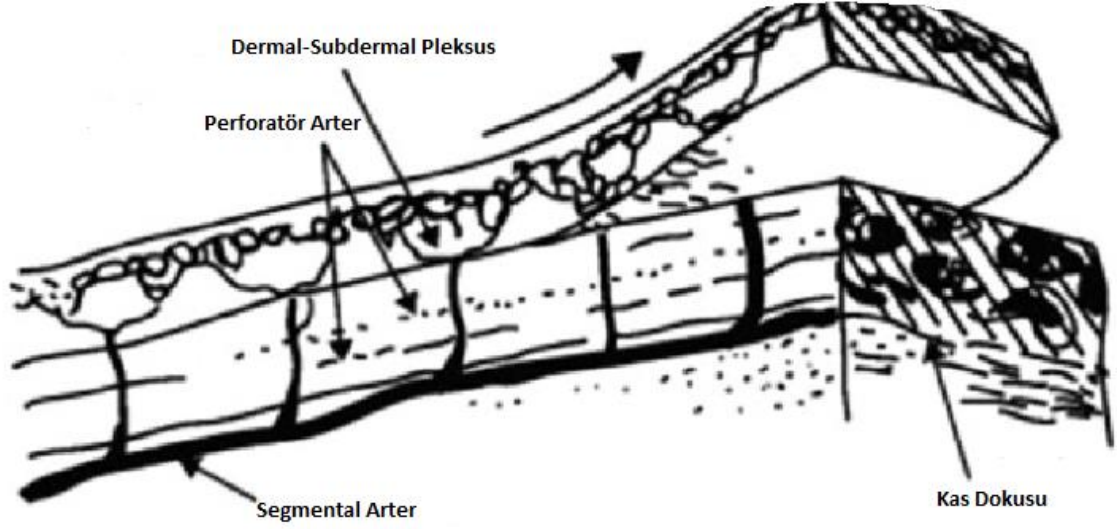


Şekil 3. 'Choke' anastomoz ve gerçek anastomoz

2.5. FLEPLERİN SINIFLANDIRILMASI ve REKONSTRÜKSİYON MERDİVENİ

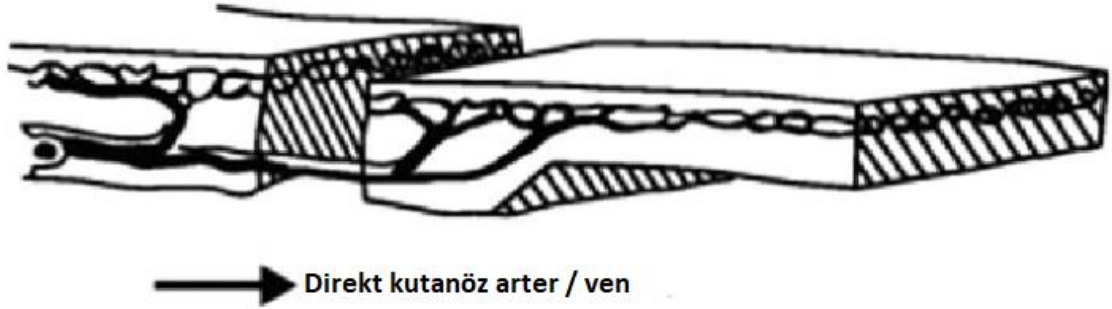
Flepler dolaşım paternlerine, içeriklerine, komşuluklarına, transfer ediliş şekillerine göre sınıflandırılabilirler.

Dolaşım paternlerine göre flepler random ve aksiyel flepler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Random flepler, kanlanması direkt olarak adı bilinen bir vasküler kaynaklı olmayan, primer olarak subdermal plexus aracılığı ile beslenen fleplerdir[5]. Bu fleplerin uzunluk:genişlik oranları donör saha kan akım özelliklerine göre değişmekle birlikte alt ekstremitede yaklaşık olarak 1:1 oranında, yüzde ise yaklaşık olarak 6:1 oranında olabilmektedir[31] (Şekil 4).



Şekil 4. Random pattern deri flebi anatomisi

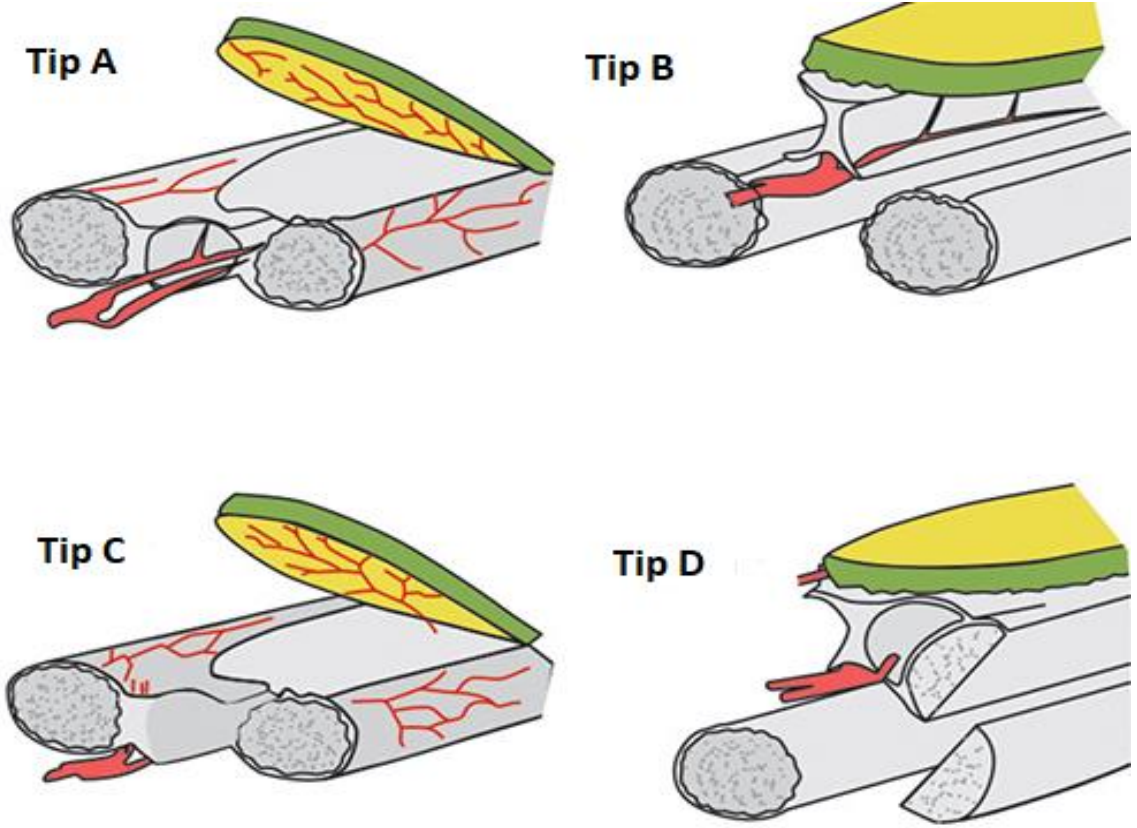
Aksiyel flepler ise, subkutan dokuda flep aksı boyunca adı bilinen bir arterin geçtiği direkt, içinden ya da yanındaki fasyadan geçen damar tabanlı olarak fasiyokütan veya septokütan ve kas yoluyla cilde ulaşan perforatör tabanlı olarak muskulokutanöz flepler olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar[32] (Şekil 5).



Şekil 5. Aksiyel pattern deri flebi anatomisi

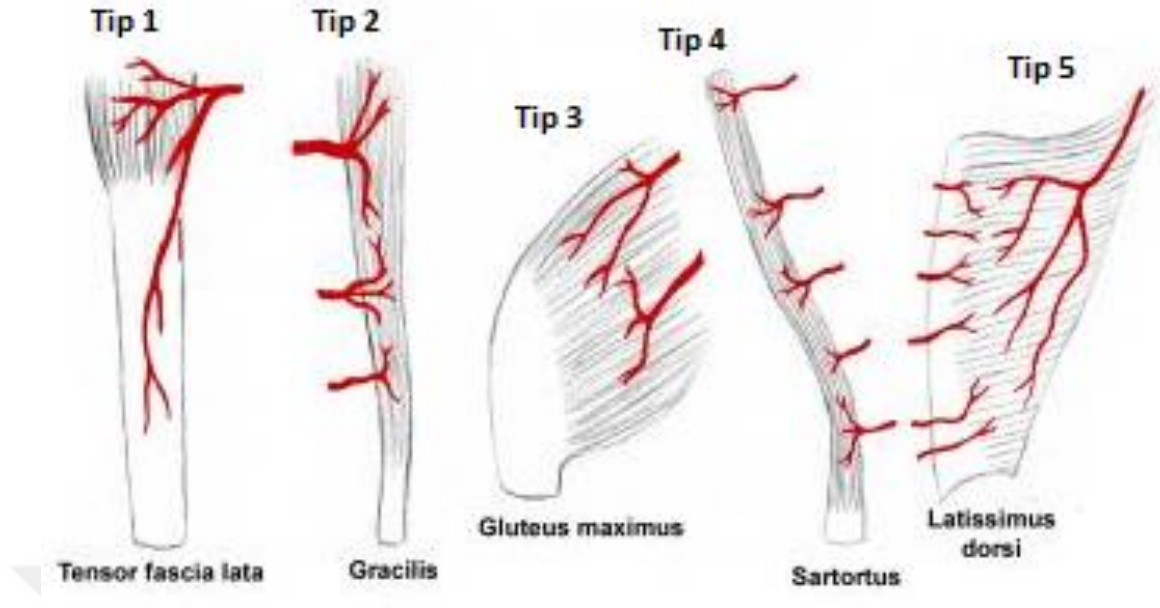
Fasiyokütan flepler Tip A, Tip B, Tip C, Tip D olmak üzere Cormack ve Lamberty tarafından sınıflandırılmıştır. Flep tabanında çok sayıda farklı fasiyokütan damar varsa Tip A, flep boyunca tek bir fasiyokütan damar varsa Tip B, flep tabanında

çok sayıda perforan mevcut ise Tip C ve şayet flep bünyesinde kemik mevcut ise Tip D olarak sınıflandırılmaktadır[33] (Şekil 6).



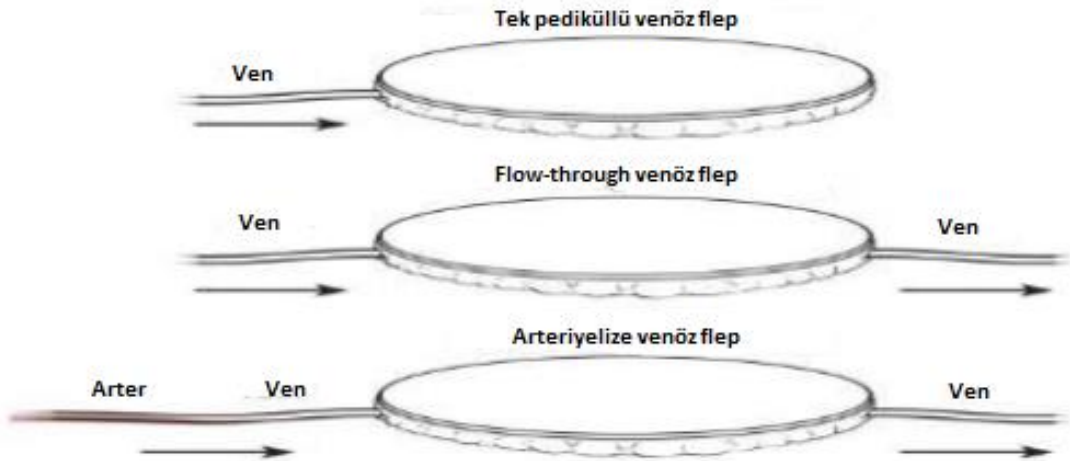
Şekil 6. Cormack ve Lamberty fasyokutan flep sınıflandırması

Muskulokutanöz flepler ise vasküler pedikül sayıları ve özelliklerine göre Mathes ve Nahai tarafından sınıflandırılmıştır. Flep beslenmesi tek vasküler pedikül tarafından sağlanıyorsa Tip 1, bir adet dominant pedikül ve ilave olarak küçük damar pedikülü tarafından sağlanıyorsa Tip 2, iki adet dominant pedikül tarafından sağlanıyorsa Tip 3, çok sayıda segmental pedikül tarafından sağlanıyorsa tip 4, bir dominant pedikül ve ilave olarak segmental pedikül tarafından sağlanıyorsa Tip 5 olarak tanımlanır[34] (Şekil 7).



Şekil 7. Mathes ve Nahai muskulokutanöz flep sınıflandırması

Ek olarak venöz tabanlı olarak hazırlanan, cerrahi sonrası venöz konjesyon görülme potansiyeli daha çok olan venöz flepler mevcuttur. Bu flepler de Thatte ve Thatte tarafından üç gruba ayrılmıştır. Tip 1 venöz fleplerde flep, tek venöz pedikül beslenmekte, Tip 2 venöz fleplerde flep, flep aksı boyunca uzanan ve flep bir ucundan girip diğer tarafından çıkan ven tarafından beslenmektedir. Tip 3 venöz flepler ise arteriyelize venöz flep olarak tanımlanmaktadır[35] (Şekil 8).

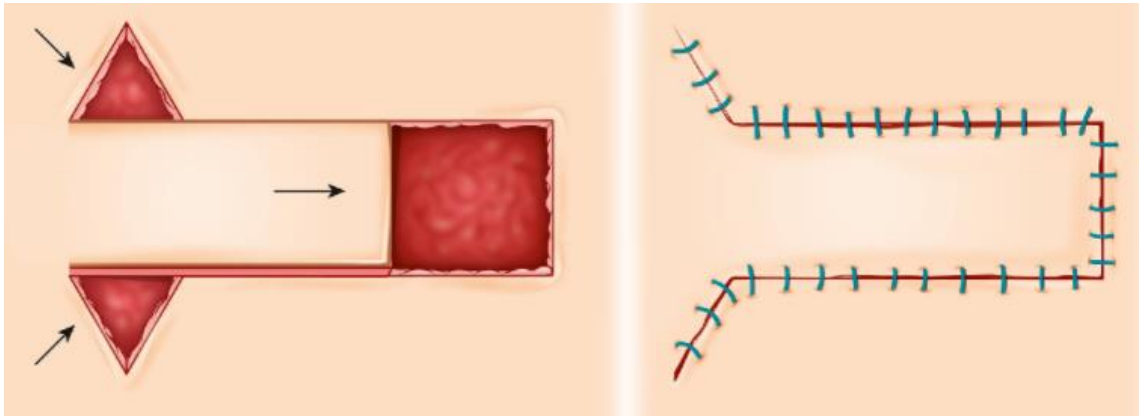


Şekil 8. Thatte ve Thatte venöz flep sınıflandırması

İçeriğine göre flepler bünyesinde barındıkları doku parçasına göre isim alırlar, örneğin flep sadece cilt içeriyorsa kutanöz, sadece kemik içeriyorsa osseöz, eğer hem kas hem cilt içeriyorsa da osseokütanöz olarak isimlendirilir[36].

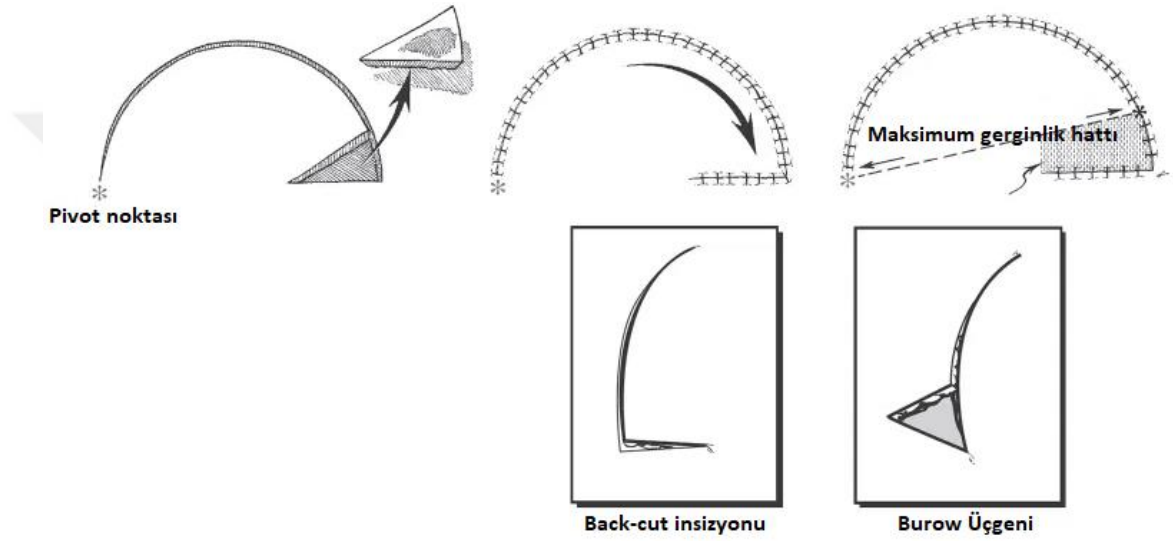
Komşuluk durumuna göre ise flepler, eğer flep defekt yakınında bitişik dokudan hazırlanıyorsa lokal flep olarak isimlendirilir. İlerletme flebi, transpozisyon flebi, rotasyon flepleri lokal fleplere örnek olarak verilebilir. Flep defektin bitişiğinden değil falan defekte benzer vücudun aynı bölgesinden hazırlanıyorsa bölgesel flep ismini alır. Bölgesel fleplere örnek olarak interpolasyon flepleri, nazal rekonstrüksiyon için kullanılan alın flebi verilebilir. Pediküllü uzak flepler, vasküler pedikülü mevcut olup pedikülü aracılığı ile verici sahaya ilişkisini devam ettirmekte olup vücudun uzak bir bölgesinden kaldırılan fleplerdir. Serbest uzak flepler ise, verici saha ile tüm bağlantıları ayrılan ve mikrocerrahi teknikleri ile alıcı sahaya arter, ven anastomozu ve gerekli durumlarda sinir koaptasyonu ile adapte edilen fleplere verilen isimdir[37].

Bir diğer flep sınıflandırma şekli, fleplerin transfer ediliş biçimlerine bağlı olarak yapılan sınıflandırmadır. İlerletme flebi, flebin tamamen cildin elastikiyetine bağlı olarak yer değiştirmesi sonucunda defektin onarılmasını sağlayan fleplerdir. Bu tip fleplerde rotasyon ve transpozisyon hareketi görülmez. İlerletme tek taraflı veya gerekli durumlarda çift taraflı olarak yapılabilmektedir[22] (Şekil 9).



Şekil 9. İlerletme flebi

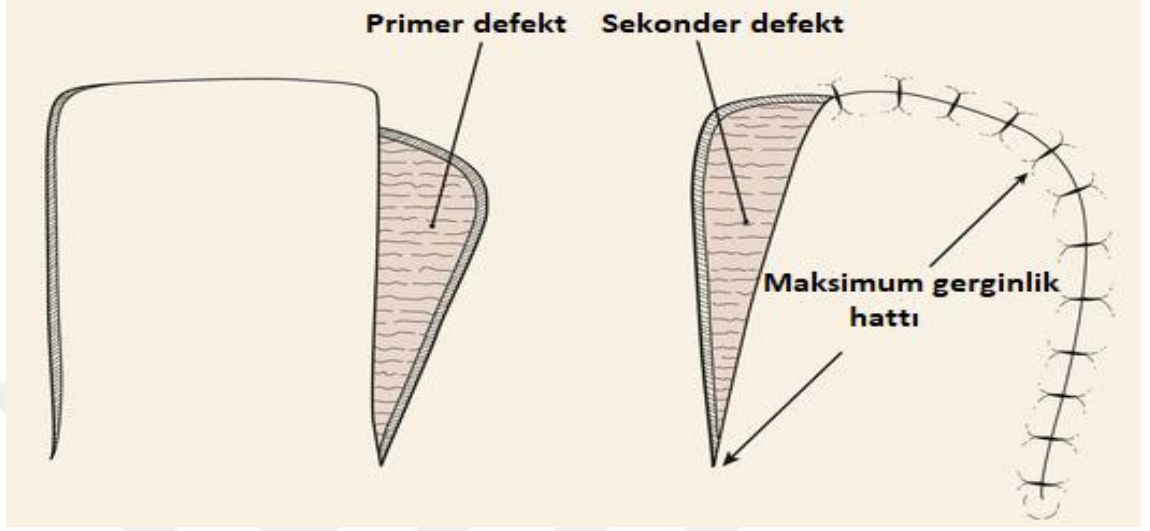
Rotasyon flebi ise, flebin defekti kapatmaya yönelik olarak defekt yakınındaki pivot bir noktadan defekte doğru dönme hareketi yapabilen fleplerdir. Rotasyon flepleri semisirküler flepler olup, verici saha onarımı için deri grefti gerekebilir veya primer sütürasyon ile kapatılabilir. Rotasyon fleplerinde, flep hareketini artırmak amacıyla flep pivot noktasına yakın olarak “Burrow Üçgen” olarak adlandırılan üçgen şeklinde deri adası çıkartılabilir veya flep dolaşımını bozma potansiyeli olan gerginlik durumunda ise pivot noktasında flep tabanında ‘back-cut’ insizyonu yapılabilir[19] (Şekil 10).



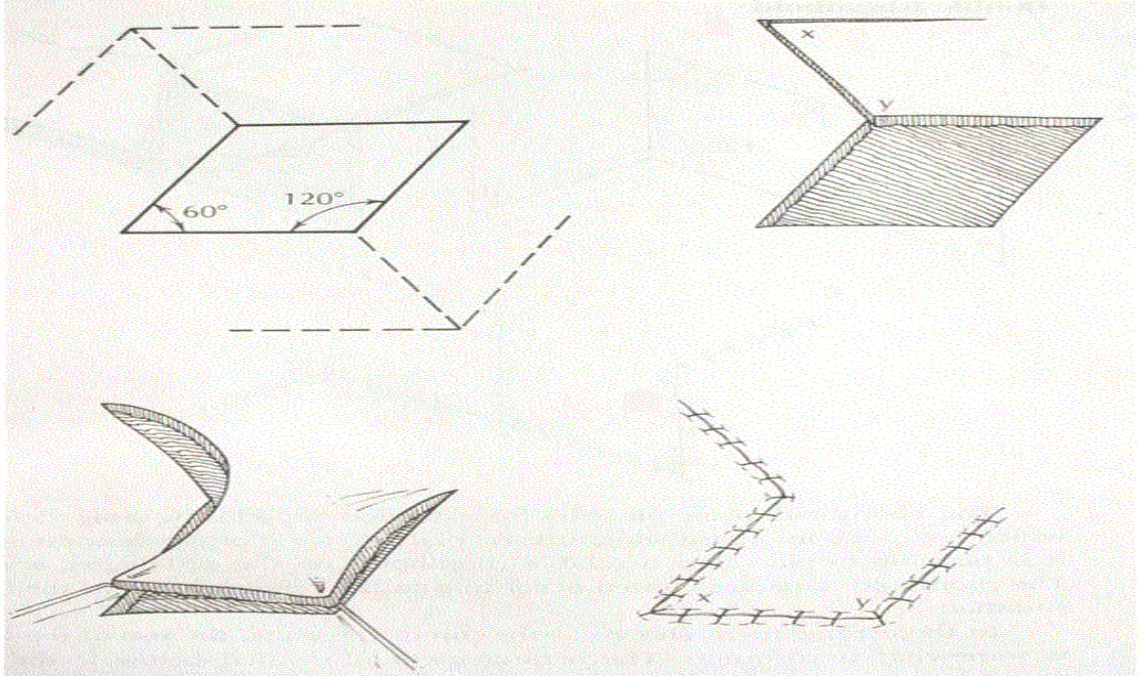
Şekil 10. Rotasyon flebi, “Burrow üçgeni” ve ‘back-cut’ insizyonu

Dörtgen veya kare şeklindeki flebin yakınındaki defekti onarmaya yönelik olarak pivot nokta çevresinde döndürme hareketi yapabilen flepler transpozisyon flebi olarak isimlendirilir. Flep hazırlanan saha primer onarım, deri grefti veya ilk flebe dik olacak şekilde sekonder bir flep yöntemleri ile onarılabilmektedir[38]. Flep döndürüldükçe, en gergin nokta flebin rotasyon arkının yarıçapında olmaktadır, flebin ilerletilen ucu yeterli uzunlukta olmalıdır. Bu tip fleplere örnek olarak, paralelkenar şekline sahip veya paralelkenar haline getirilebilen defektler için planlanan Limberg flebi, iki transpozisyon flebinden oluşan ve ilk transpozisyon flebinin defekt onarımında kullanıldığı, ikinci transpozisyon flebinin ise ilk flebin transpozisyonu ile oluşan defektin onarımı için kullanıldığı bilobe flep, skar revizyonunda ve skar kontraktürü

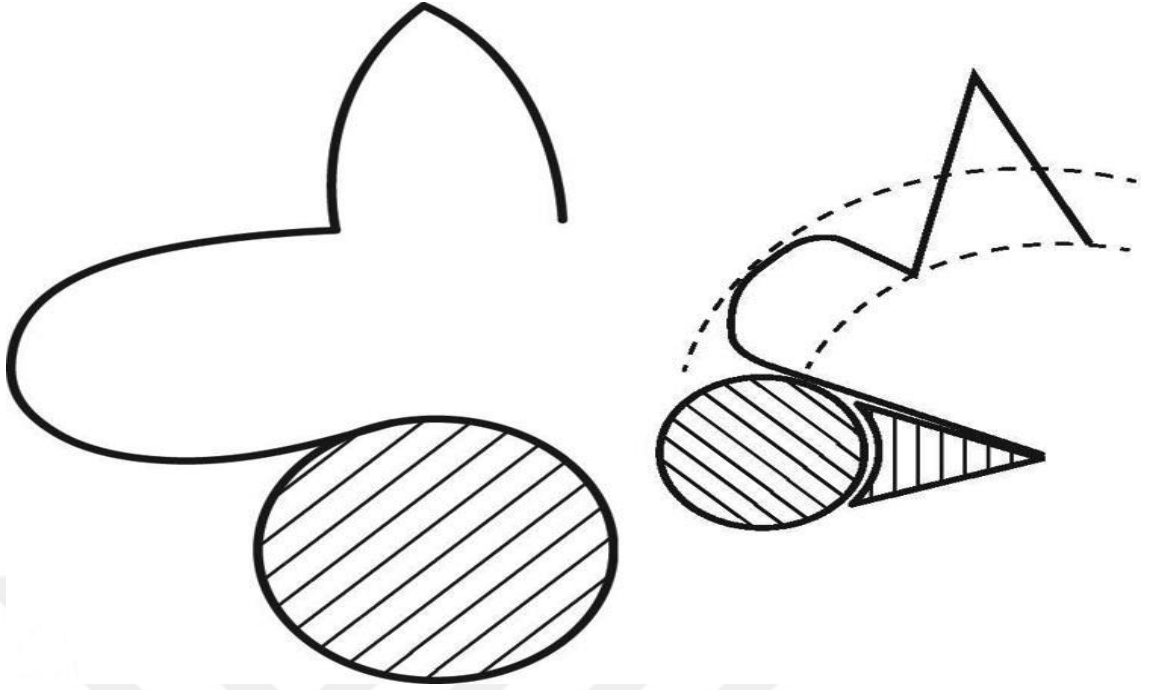
durumunda ek uzunluk sağlamak amacıyla planlanan, temel olarak iki üçgen flebinin transpozisyonunu içeren Z plasti yöntemi verilebilir[39-41] (Şekil 11, 12, 13 ve 14) (Tablo 1).



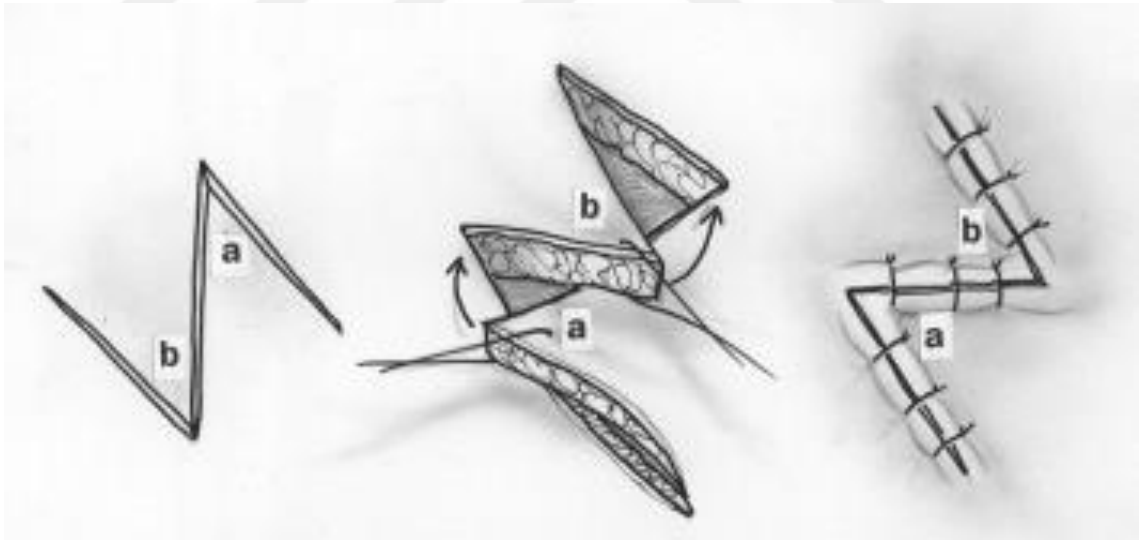
Şekil 11. Transpozisyon flebi



Şekil 12. Limberg flebi



Şekil 13. Bilobe flep

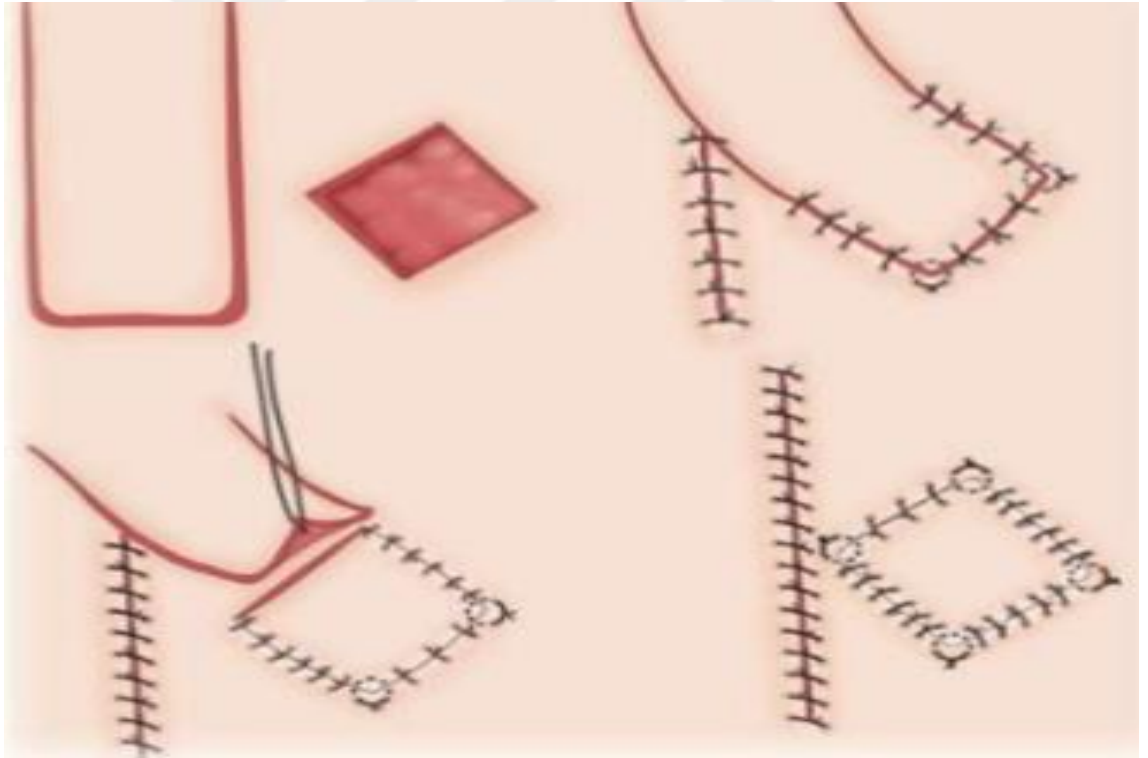


Şekil 14. Z plasti

Tablo 1. Z plasti bacakları arasındaki açı ile uzunluk kazancı arasındaki ilişki

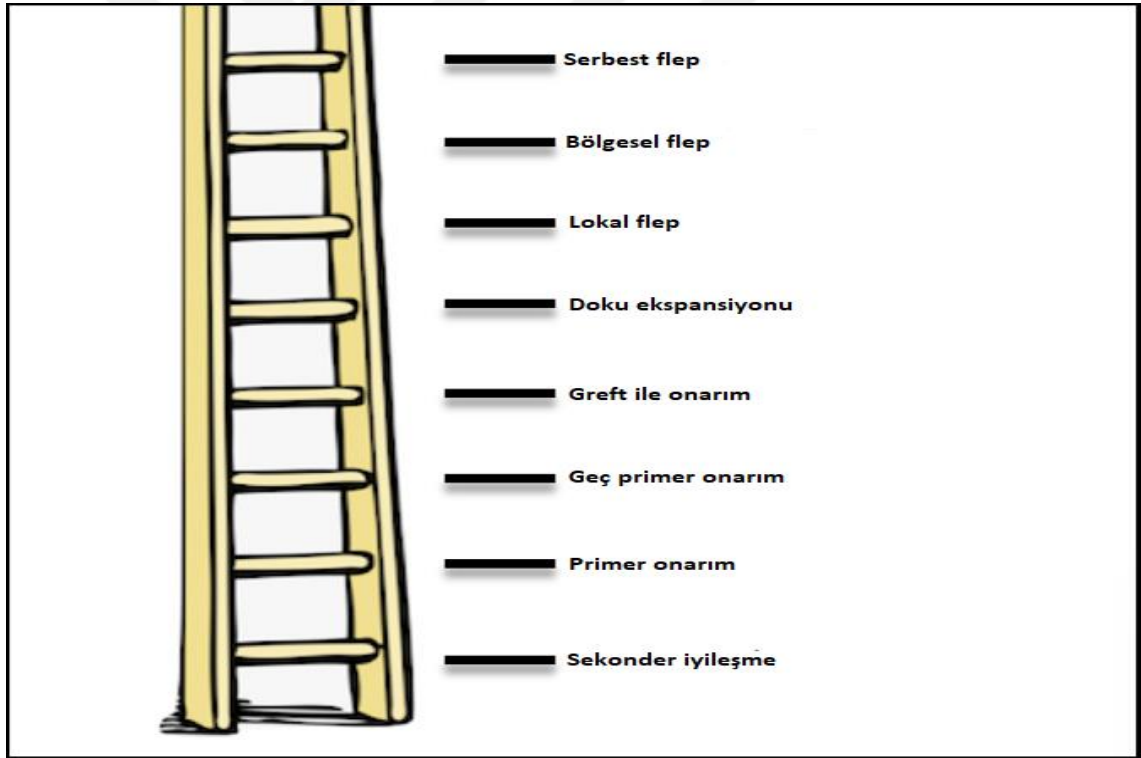
Z plasti açısı	Net Uzunluk Kazancı %
30°-30°	25
45°-45°	50
60°-60°	75
75°-75°	100
90°-90°	125

Son olarak, eğer defektin hemen yakınındaki dokular flep hazırlamaya uygun değilse ile bu durumda flep arada normal doku bırakılarak biraz daha uzakta hazırlanabilir, hazırlanan bu flep normal doku parçası üzerinden defekte adapte edilir, bu tip flepler interpolasyon flep olarak isimlendirilmektedir[42] (Şekil 15).



Şekil 15. İnterpolasyon flebi

Doku defekti değerlendirilip tedavi planlandığında, defekt veya yara gerek kutanöz gerekse daha komplike olsun, yönetim en basit teknikten başlanıp “rekonstrüksiyon merdiveni” içinde daha kompleks tekniklere doğru ilerlenmelidir. Rekonstrüksiyon merdiveni sırasıyla en basitten en komplike tekniğe doğru; sekonder iyileşme, primer onarım, greft ile onarım, doku ekspansiyonu, lokal flep ile onarım, bölgesel flep ile onarım, uzak flep ile onarım ve serbest flep ile onarım basamaklarını içerir. Böylece herhangi bir defekte yönelik uygulanabilecek en basit prosedür uygulanıp başarısız olması durumunda diğer ‘cankurtaran botu’nun bulunması demektir. Bununla birlikte pek çok durumda merdivenin daha üst basamakları tercih edilmektedir, bundan dolayı da serbest flepler ‘rekonstrüktif merdivenin asansörü’ olarak nitelendirilirler[1] (Şekil 16).



Şekil 16. Rekonstrüktif merdiven

2.6. FLEP KAN AKIMI DÜZENLENMESİ

Fleplerde özellikle cilt düzeyinde kan akımının düzenlenmesi lokal ve sistemik olmak üzere iki kademede gerçekleşir. Sistemik kontrol de kendi içinde humoral ve nöral regülasyon olmak üzere iki seviyede gerçekleşir, bu iki seviyeden daha baskın olanı ve sempatik lifler aracılığı ile düzenlenen nöral regülasyon sistemidir. Alfa adrenerjik reseptörler ve arteriovenöz anastomoz alanlarda bulunan serotonerjik reseptörler vazokonstriksiyon, tam aksine beta adrenerjik reseptörler ise vazodilatasyona sebep olurlar[26]. Tüm bu reseptörler, arteriol ve arteriovenöz anastomoz seviyesinde bulunan vasküler düz kas tonusunu düzenlerler.

Humoral düzenleme ise, sistemik etki gösteren maddelerin reseptörlere bağlanması sonrasında gerçekleşir. Sistemik vazokonstriktörler; epinefrin, norepinefrin, serotonin, tromboksan A2, prostaglandin F2, sistemik vazodilatörler; prostaglandin E, prostaglandin I2, histamin, bradikinin, lökotrien C4-D4[43].

İskelet kası gibi yüksek metabolik miktarının olduğu dokularda kan akımının lokal kontrolü yani otoregülasyonu son derece önem taşımaktadır. Hiperkapni, hipoksi, asidoz olması durumunda lokal vazodilatasyona, doku perfüzyon basıncının artması miyojenik refleks sonucunda kapiller akımı sabit tutmak amacıyla vazokonstriksiyona sebep olur. Yine lokal hipotermi vazokonstriksiyona, tam tersi durum yani lokal hipertermi vazodilatasyona sebep olmaktadır[44].

Kas fleplerinde de cilt flepleri gibi kan akımı regülasyonu birkaç ayırım dışında hemen hemen aynı konsepte sahiptir. Kapiller dansite oranı cilde kıyasla kaslarda daha fazladır. Yine kasların daha yüksek oranda metabolik ihtiyaç olmasından dolayı otoregülasyon daha önemlidir[44]. Epinefrin ciltte vazokonstriksiyon oluşturmasının aksine kaslarda vazodilatasyona sebep olur.

Flep elevasyonu sonrasında sempatik innervasyonda ani kayıp ve buna bağlı olarak da vazokonstriksiyona sebep olan nörotransmitterlerin spontan salınımına uğraması söz konusu olur. Doku beslenmesinden sorumlu damarların da elevasyon ile birlikte fiziksel ayrılması sonucunda, flep periferi akut olarak iskemiye maruz kalır[45,

46]. Özellikle flep elevasyonu sonrasında ilk 24 saatte mikrosirkülasyon seviyesinde görülen değişiklikler flep yaşayabilir olan alanı belirleyecektir[27, 47]. Flep distal uçta görülen hemodinamik değişiklikler ilk 6-12 saatte yaklaşık olarak %20 azalma, 1-2 hafta içinde normalin yaklaşık olarak %75'ine ulaşma ve 3-4 hafta içinde normal kan akım seviyesine ulaşma şeklindedir.

2.7. FLEP BAŞARISIZLIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ

Flep cerrahisi rutin olarak konjenital malformasyonların rekonstrüksiyonunda, yaralanma sonrası ve tümör rezeksiyonu sonrasında oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanılabilir. Flep tipinden bağımsız olarak iskemik nekroz flep başarısızlığına sebep olabilmektedir. Nekroza yönelik tekrarlayan cerrahi işlemler uygulamak, hem zaman alıcı hem son derece maliyetli hem de verici saha morbiditesini arttıran işlemlerdir. Bundan dolayı flep nekrozunun patofizyolojisini anlamak ve mümkün olduğunca nekrozu önlemeye yönelik çözümler oluşturmak son derece faydalı olacaktır.

Flep başarısızlığının ana sebebinin vazospazm ve tromboz olduğu konusunda genel bir konsensüs mevcuttur. Özellikle cerrahi travma ve yetersiz beslenme durumu hem vazospazmı hem de trombozu tetikleyebilmektedir. Endotelden kaynaklı prostaglandin I₂ ve nitrik oksit vazodilatasyon ve platelet agregasyon inhibisyonuna, yine endotel kaynaklı tromboksan A₂ ve endotelin-1 vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Fizyolojik şartlarda bu mediatörler denge halinde bulunup yeterli doku perfüzyonuna sebep olurlar. Cerrahi travma ile birlikte bu denge bozulabilmektedir[48, 49]. Travma durumunda sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin vazokonstriksiyona ve platelet agregasyonuna sebep olur, ayrıca trombositlerden de lökotrienler, sitokinler ve tromboksan A₂ salınarak vazokonstriksiyona sebep olur. Bu vazokonstriktör maddeler, flep distalindeki perfüzyon basıncı düşük olduğundan dolayı flep distalinde konsantrasyonu daha yüksektir. Ek olarak travma etkisiyle vazodilatatör maddelerin salınımı azalır, eritrositlerin yıkımıyla oluşan hemoglobin potansiyel vazokonstriktör olarak hareket eder. Sonuç olarak artan vazokonstriktör ve protrombotik maddeler flepte vazokonstriksiyonu daha da artırır. İskemik kan damarlarının reperfüzyon ile platelet,

nötrofil ve endotel hücreleri tarafından süperoksit radikalleri üretimi olur ve reperfüzyon sırasında bu radikaller damar duvarına zarar verebilirler[50].

Serbest flep cerrahisinde flep verici sahadan alıcı sahaya taşınması durumunda sıcak iskemiye maruz kalmaktadır. Kas dokusu 2-2,5 saat, cilt 6-8 saat sıcak iskemiye dayanabilmektedir. Artmış iskemi süresi serbest oksijen radikal miktarını artırırken, adenozin trifosfat (ATP) miktarının azalmasına bağlı olarak hasara sebep olmaktadır[51].

Uzamış iskemi sırasında ATP kademeli olarak katabolize olur ve katabolizasyon sonrasında hipoksantin oluşur, aynı zamanda sitozolik kalsiyum miktarı da artar. Artan kalsiyum miktarı sitozolik proteazı aktive eder, sitozolik proteaz ksantin dehidrogenaz enziminin ksantine oksidaz enzimine dönüşmesine sebep olur. Hipoksantin dahil olduğu reaksiyonlar sonucunda ksantin ve en potent sitotoksin olan hidrosil oluşmaktadır. Ratlarda yapılan çalışmada iskemiye maruz kalan cilt ve kaslarda oksijen radikallerinin ana kaynağının hipoksantin / ksantin olduğu gösterilmiştir[52].

Nötrofillerin iskemi-reperfüzyon hasarında önemli rolü olduğuna inanılmaktadır. Nötrofiller nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aracılığı ile serbest oksijen radikalleri üretmekte ve bunun sonucunda da doku hasarı gelişmektedir. Miyeloperoksidaz enzimi nötrofillerde yüksek miktarda bulunan hidrojen peroksidi hipokloremitik aside çevirir, hipoklorik asitin iyonizasyonu ile oluşan hipoklorid de sitotoksik etkiye sahiptir.

İskemi sırasında mitokondriyal ATP sentezi durmakta, glikolizle hücrenin enerji ihtiyacı karşılanmaya başlanır. Sonuçla ATP azalır, laktat, hücre içi hidrojen iyonu birikimi ve hücre içinde asidoz oluşur. Artan hidrojen iyonu, sodyum-hidrojen pompasını aktive ederek, hücre içi hidrojen hücre dışına, hücre dışı sodyum hücre içine alınmaya başlanır ve böylece hücre için pH değeri yükseltilmeye çalışılır. Hücre içi artan sodyum miktarı, sodyum-kalsiyum pompasını aktive ederek hücre içi kalsiyum miktarı yükselir. Artan kalsiyum miktarı, hücre içinde sitozolden mitokondri içine

girerek mitokondri geçirgenliğini artırır ve böylece ATP sentezi bozulur ve hücre nekrozu görülür. Reperfüzyonda da hücre dışı hidrojen iyonu düşmesi sodyum-hidrojen pompasını yeniden aktive eder, yeniden hücre içi sodyum artar ve buna bağlı olarak sodyum-kalsiyum pompası aktive olarak hücre içi kalsiyum miktarını artırır ve nihayetinde mitokondriyal kalsiyum artması, ATP sentezi azalması ve hücre ölümü ile sonuçlanır[54].

İskemi sırasında endotel ve parankim hücrelerinin şişmesi, kapiller lümenin daralması, kan hücrelerinin intravasküler agregasyonu ve sonunda intravasküler akımın tıkanması, intertisyel alana sıvı geçişi sonrasında ödem gözlenir. Bu durum *no-reflow* fenomenine sebep olur ve flep nekrozu ile sonuçlanır. Bu fenomenin olası mekanizmaları; serbest oksijen radikallerinin endotel ve parankim hücre hasarına yol açması, hücre membran hasarlanması sonrasında hücre içi kalsiyum miktarının artması, araşidonik asit metabolizma değişikliklerine bağlı olarak vazodilatör ve antitrombotik maddelerin üretiminin azalması ve vazokonstriktör, trombotik maddelerin daha fazla üretilmesi sayılabilir[53].

2.8. FLEP CERRAHİSİNDE KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Flep nekrozunun sebepleri, vazospazm, tromboz ve iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Flep nekrozunu engellemek ve/veya minimuma indirmek için bu sebeplerin tedavisine yönelik ajanlar flep cerrahisinde kullanılabilir.

Heparin, aspirin, dekstran mikrocerrahi prosedürleri sonrasında yaygın olarak kullanılan antikoagülanlardır. Heparinin düşük doz kullanıldığında anastomoz hattında trombüs formasyonunu azalttığını bunun yanısıra hematoma formasyonu ve intraop kanama oranını artırmadığını gösteren çalışmalar mevcut fakat düşük doz heparinin mikrovasküler yatakta tromboz üzerinde de belirgin etkisi bulunmamaktadır[55, 56]. Aspirinin plateletlerden tromboksan A2 salınımını azalttığı ve endotelden prostaglandin I2 salınımını artırarak antitrombotik etki göstermektedir. Böylece aspirin kullanımı mikrosirkülasyonu artırır ve anastomoz hattında trombozu azaltmaktadır ve düşük doz kullanımı postoperatif dönemde hematoma sebep

olmamaktadır[57-59]. Düşük molekül ağırlıklı dekstran-40 ve dekstran-20'in volüm genişletici ve antitrombotik etkisi bilinmektedir[60]. Dekstran-40 flep cerrahisinde kan akımını arttıran ve trombosit agregasyonunu azaltan en popüler dekstrandır. Dekstran-40'ın anafilaksi, pulmoner ve serebral ödem ve renal yetmezlik gibi istenmeyen yan etkileri mevcuttur. Bundan dolayı dextrans-40'ın kullanımında son derece dikkatli olmak gerekmektedir.

Mikrocerrahide topikal antispazmodik olarak kullanılabilen en popüler ajanlar; papaverin, nifedipin ve lidokaindir. Papaverin özellikle kasılma sonrasında damar düz kasından salınan opiyat alkaloididir. Papaverin, cAMP'nin yıkılmasını sağlayan fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek cAMP miktarının artmasına sebep olur, artan cAMP de vazodilatasyona sebep olur[61]. Nifedipin kalsiyum kanal blokörü olup, arteriyel düz kaslarda kalsiyum girişini engelleyerek düz kasta genişlemeye sebep olur[62]. Lidokain sodyum-kalsiyum iyon pompasını inhibe ederek hücre içi kalsiyum miktarının düşmesine ve bunun sonucunda da vazodilatasyona sebep olmaktadır.

Bu ajanların yanı sıra, rekonstrüktif plastik cerrahide flep cerrahisi ve flep yaşayabilirliğinin artırılması konuları son derece önemli yer tuttuğundan dolayı, flep yaşayabilirliğini arttırmaya yönelik birçok ajan kullanılmıştır. Sonuçları çelişkili olsa da antienflamatuar etkili olan, doku ödemi azaltan ve membran stabilizasyonu gibi olumlu etkileri olan steroidler, sentetik bir prostaglandin I2 analogu olan ilioprost bu ajanlardan sadece birkaçıdır[63, 64].

2.9. CERRAHİ GECİKTİRME KAVRAMI

Geciktirme uygulamasının amacı, flepin dolaşımını arttırarak flep yaşayabilirliğini garanti altına almaktır. Geciktirme uygulamasının nekrozu engellemek için muhtemel iki mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki, flebin kan akımının azaltılarak flebin iskemiye toleransının arttırılması, ikincisi ise mevcut kan akımını flebin daha fazla iskemik bölgelerine akışını sağlayarak flep vaskülaritesini arttırmaktır[65, 66].

Cerrahi geciktirme iki farklı şekilde uygulanabilir. Standart cerrahi geciktirme uygulamasında, çizimi yapılan flebin cilt adasının periferinden insizyon ve distalden elevasyonu ile yapılmaktadır. Stratejik cerrahi geciktirme uygulaması ise, flebin her iki tarafında pedikül oluşturacak şekilde paralel insizyonlar yapılır, takiben flep bipediküllü flep şeklinde eleve edilerek tekrar verici sahaya suture edilir, 2-3 hafta sonra flep distal ucu kesilerek alıcı sahaya adapte edilir[67].

Geciktirme uygulaması tarihsel olarak önemli bir konudur, fakat flep yaşayabilirliğine daha çok katkısı olan tekniklerin gelişmesi ile daha az kullanılmaktadır. Geciktirme uygulamasının dezavantajları; iki basamakla cerrahi gerektirmesi, cerrahi sayısının artması sebebi ile maliyetin artması ve hasta motivasyonunun düşmesi, flepte oluşan skar sebebiyle flep hareketinin azalma ihtimali ve flep pedikülüne zarar verme ihtimali sayılabilmektedir.

2.10. SIÇAN SIRTI FLEPLERİ

Sıçan deri flebi araştırmalarının en yaygın olarak yapıldığı denektir. Sıçan derisinde insan derisinden farklı olarak dermal tabakanın hemen altında bulunan *pannikulus karnozus* tabakası mevcuttur. Bu tabaka kas yapısındadır, alttaki derin kas fasyasına gevşek üstteki dermiş tabakasına ise sıkı biçimde yapışmış durumdadır[68].

1965 yılında Robert McFarlane tarafından tanımlanmış olan kranial tabanlı yarımada şekilli sıçan sırt deri flebi geciktirme fenomenini araştırmak için tasarlanmıştır. Random dolaşım paternine sahip bu olan bu flep modeli kolay hazırlanabilmesi ve hemen hemen standart bir nekroz alanı bulunması sebebi ile son derece yaygın olarak kabul görmüş fakat zamanla flep vasküler temelin daha net anlaşılması ile araştırmalarda yerini aksiyel tasarımlı deri fleplerine bırakmıştır[69].

McFarlane tarafından tanımlanan orijinal tanıma göre sırttaki yarımada flebinin sabit anatomik noktaları flep kranial tabanlı olmak üzere; her iki skapula ve posterior iliak çıkıntılar arasındaki bölgedir. Hayvan büyüklüğüne göre boyut olarak değişiklik gösterebilen bu fleplerdeki nekroz alanlarının da tutarlı olmaması sebebi ile, %22 ile %50 arasında değişebilmesi sebebi ile, önce flepler kaudal tabanlı ve 1:3

en:boy oranında tasarlandı daha sonra da değişik boyutlarda flepler kullanılmıştır. Roger Khouri nekroz oranını daha tutarlı hale getirmek ve istatistiksel olarak da daha tutarlı sonuçlar elde etmek amacıyla 3 cm enindeki flepleri tasarlamıştır[70].

Sıçan sırtında yarımada deri flebi eleve edilirken, flep kenarları pannikulus karnozus tabakası da flepe dahil olacak şekilde insize edilir, sonrasında flep yarımada şeklinde avasküler gevşek anatomik plandan kaldırılır, sonrasında flep tekrar aynı yerine adapte edilir. Sıçanlarda deri flebi çalışması yapılırken epidermis mitotik aktivitesinin flep yaşayabilirliğine etkisi olduğu, özellikle 25-30 derece arasındaki ısılarda epidermal yenilenme zamanının 9 güne kadar kısalabildiği ve yine dişi hayvanlarda mevcut hormonal siklusun flep dolaşımını etkileyerek flep yaşayabilirliğini etkilediğini göz önünde bulundurmak önemlidir[71].

2.11. RANOLAZİN

Ranolazine kullanımı 2006 yılında onaylanmış olan, angina tedavisinde kullanılan, piperazin türevi anti-iskemik ilaçtır[72]. Kalbin oksijen sunum ve talebindeki dengesizlik kaynaklı bu semptomlar miyokardiyal oksijen ihtiyacın azaltılması veya miyokardiyal kan akımının artırılmasına yönelik tedaviler ile giderilmektedir. Miyokardiyal oksijen ihtiyacının azaltılmasına yönelik kullanılan ajanlar; beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar, potasyum kanal açıcılar ve sinüs nod inhibitörleri, miyokardiyal kan akımının artırılmasına yönelik ajanlar ise; kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar ve potasyum kanal açıcılarıdır[73].

Miyokardiyal iskemi, ATP akışının azalmasına bağlı olarak kardiyak miyositlerdeki kontraksiyon-relaksasyonda görevli proteinlerin enerji desteğinin azalması sonucunda görülmektedir. Aynı zamanda miyozit iyon homeostazında da görevli olan bu proteinlerin işlevselliğinin bozulması sonucunda, hücre iyon konsantrasyon dengesi bozularak iskemi sonrasında miyokardiyal hasar izlenmektedir[74].

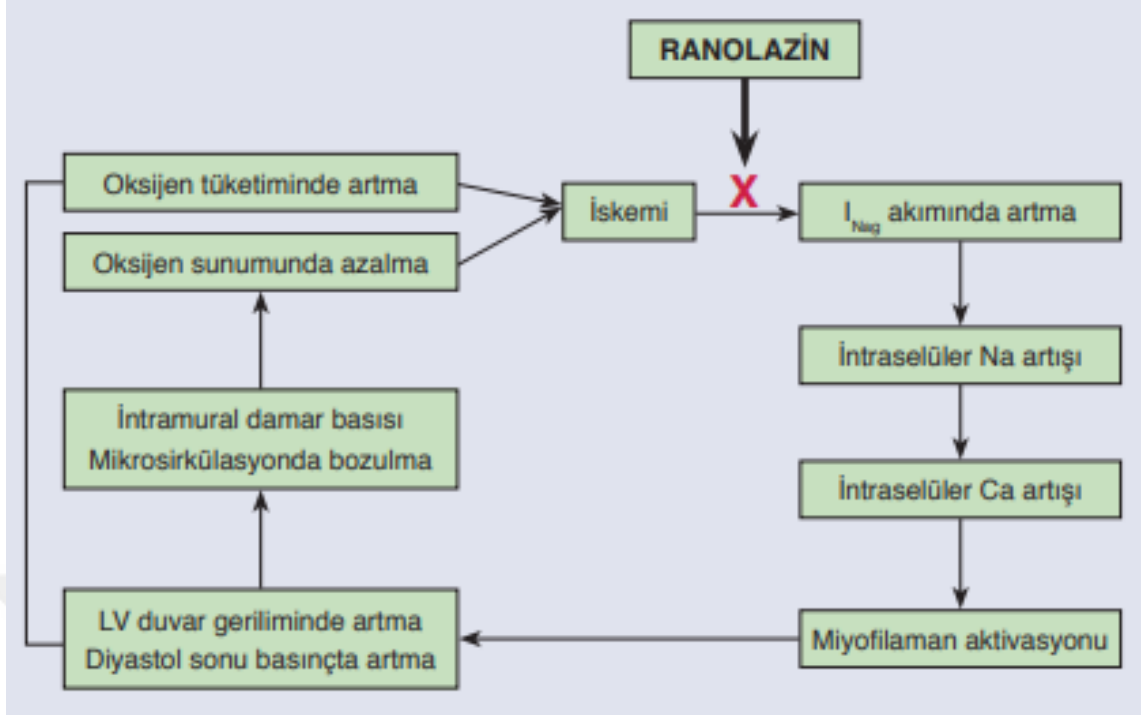
Ranolazin hakkındaki antianginal mekanizmasını açıklamaya yönelik olarak kabul edilen ilk görüş ilacın ‘metabolik modülatör’ olduğu yönünde olmasına rağmen

bugün için güncel olarak kabul edilen görüş, ilacın antianginal etki mekanizmasının ‘selektif geç sodyum kanal blokeri’ olduğu yönündedir[75].

Kalp kası olan miyokartta, aksiyon potansiyelinin hızlı çıkış fazından sorumlu olan hızlı sodyum kanalı ve aksiyon potansiyelinin plato fazında görevli olan geç sodyum kanalı olmak üzere iki adet sodyum akımı bulunmaktadır. Hızlı sodyum akımı, total sodyum akımının büyük bir kısmından sorumlu olup, ranolazin geç sodyum kanalını hızlı sodyum kanalına kıyasla yaklaşık olarak 38 kat daha kuvvetli bir şekilde bloke etmektedir[76].

Miyokart iskemisi durumunda hipoksi kaynaklı olarak geç sodyum kanalı artması sonucunda hücre içi sodyum artmakla birlikte, hücre içi sodyum artışının diğer sebepleri sodyum-potasyum ATPaz aktivitesinin azalması ve sodyum-hidrojen değiştirici aktivasyonu sayılabilmektedir[76]. Nihayetinde iskemi durumunda miyokartta hücre içi sodyum miktarının artması, sodyum-kalsiyum değiştirici aktivasyonu ile sonuçlanır, böylece sodyum hücre dışına çıkarılmaya çalışılırken, hücre içi kalsiyum miktarı artar. Hücre içi kalsiyum miktarının artması sonucunda kardiyak siklüste diyastolik fazda miyofilaman aktivasyonu kaynaklı diyastolik duvar gerilimi ve diyastol sonu basıncı yükselir. Böylece intramural damarlara basınç artarak koroner kan dolaşımı bozulur. Miyokart oksijen sunumunun azalması ve oksijen talebinin artması sonucunda iskemi daha da derinleşmektedir[75-77].

Ranolazinin geç sodyum kanal blokajı yaparak, miyokart hücre içi sodyum kanal birikimini takiben de hücre içi kalsiyum birikimini engelleyerek diyastolik disfonksiyonu önlediği düşünülmektedir. Tüm bu etkiler, fizyolojik koşullardan ziyade iskemi gibi geç sodyum akımının aktivasyonunun fazla olduğu patolojik durumlarda daha belirgindir (Şekil 17).



Şekil 17. Ranolazinin antianginal etki mekanizması

Literatürde ranolazinin kan şekeri üzerine, iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmaya yönelik etkisi, astrositler üzerinde antienflamatuar ve antioksidan etki göstererek astrositlerin yaşayabilirliğini arttırdığı, nekroz ve apoptozislerini engellediği böylece santral sinir sistemi için nöroprotektif etkilere sahip olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur[15-18].

Mevcut literatürde ranolazinin farklı dozlarda flep yaşayabilirliği üzerindeki etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışma, ranolazinin, antienflamatuar ve antioksidan etkilerinin yanı sıra iskemi durumunda geç sodyum kanallarını inhibe ederek hücre içi sodyum artışını ve buna bağlı olarak da sodyum-kalsiyum iyon değişimi sonucu hücre içi kalsiyum birikimini engelleyerek sıçan sırtında oluşturulan random dolaşım paternli kaudal bazlı deri flebi yaşayabilirliğini doz bağımlı olarak artırabileceği hipotezine dayanmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

“Sıçan sırtında oluşturulan random dolaşım paternli deri flebinde ranolazinin flep yaşayabilirliği üzerindeki etkisinin araştırılması.” isimli çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi tarafından incelenmiş ve tez olarak onaylanmış olup S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hüsnü Sakal Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)’nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 32 adet, yaşları 2 ile 4 ay arasında değişen ortalama 200-250 g ağırlığındaki erkek, Sprague Dawley cinsi sıçanlar dahil edilmiştir. Tüm hayvanların barınma koşulları uygun kafeslerde 22-24 derece ortam sıcaklığında ve 12 saatlik aydınlık-karanlık ışık döngüsü sağlanacak şekilde standardize edilmiştir. Sıçanların hepsi standart fare yemi ve musluk suyu ile beslenmiştir.

3.1. GRUPLAR

Random olarak her grupta 8 denek (n:8) olacak şekilde 4 grup oluşturulmuştur.

Grup A kontrol grubu olup, random paternli kaudal bazlı 3x9 cm en:boy oranındaki modifiye McFarlane deri flebi uygulanıp tekrar yerine adapte edilen, herhangi bir tedavi uygulanmayan ve grup bünyesindeki her bir sıçana 7 gün boyunca günlük 1 cc serum fizyolojik gastrik lavaj ile verilen grup

Grup B çalışma grubu olup, random paternli kaudal bazlı 3x9 cm en:boy oranındaki modifiye McFarlane deri flebi uygulanıp tekrar yerine adapte edilen ve grup bünyesindeki her bir sıçana 7 gün boyunca günlük 45 mg/kg ranolazin 1 cc serum fizyolojik içinde sulandırılıp gastrik lavaj ile verilen grup

Grup C çalışma grubu olup, random paternli kaudal bazlı 3x9 cm en:boy oranındaki modifiye McFarlane deri flebi uygulanıp tekrar yerine adapte edilen ve grup bünyesindeki her bir sıçana 7 gün boyunca günlük 90 mg/kg ranolazin 1 cc serum fizyolojik içinde sulandırılıp gastrik lavaj ile verilen grup

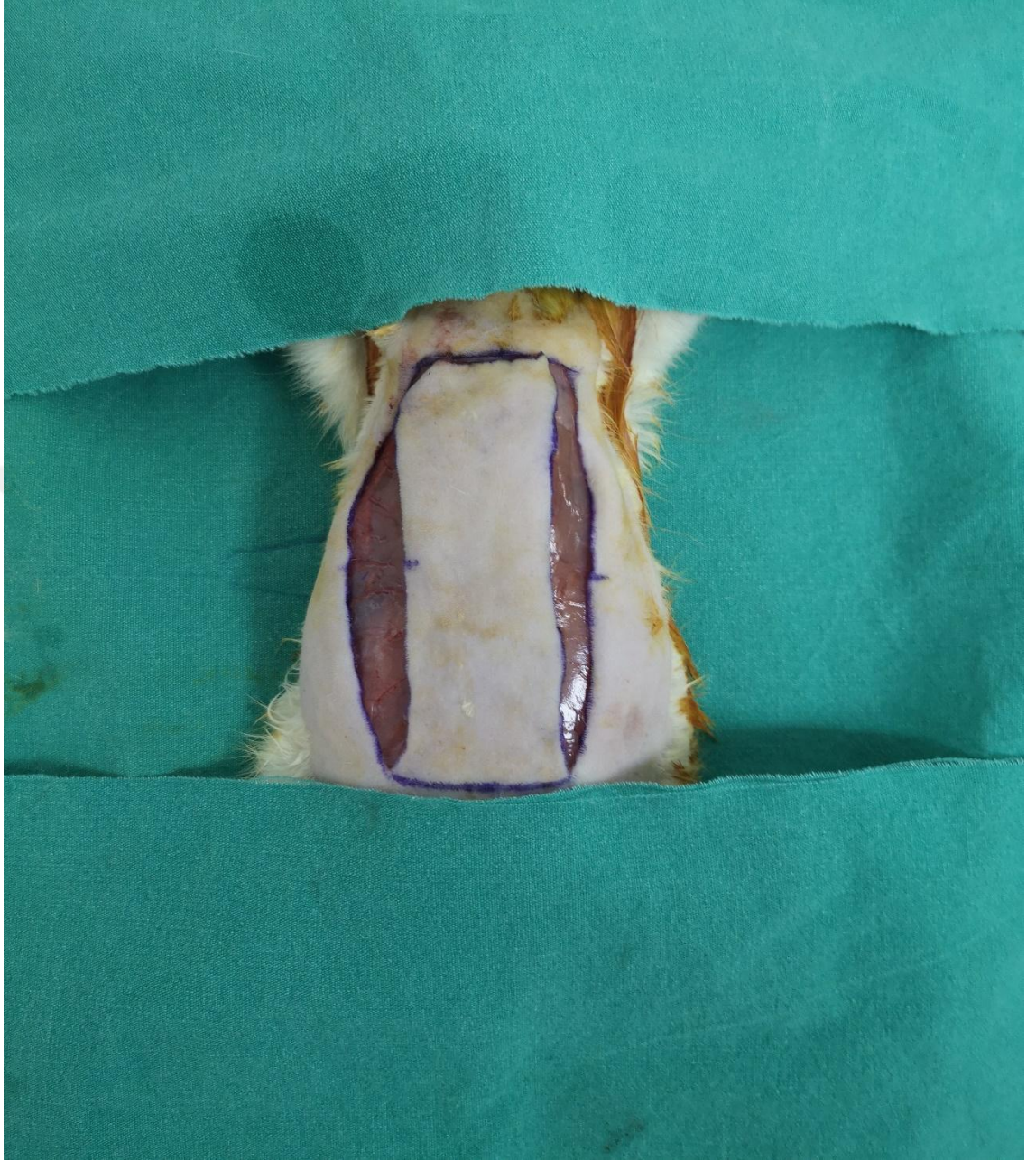
Grup D çalışma grubu olup, random paternli kaudal bazlı 3x9 cm en:boy oranındaki modifiye McFarlane deri flebi uygulanıp tekrar yerine adapte edilen ve grup bünyesindeki her bir sıçana 7 gün boyunca günlük 180 mg/kg ranolazin 1 cc serum fizyolojik içinde sulandırılıp gastrik lavaj ile verilen grup

Kontrol ve çalışma gruplarına serum fizyolojik ve ilaçlar her gün aynı saatte ve günde tek doz olarak uygulanmıştır.

3.2. CERRAHİ YÖNTEM

Sıçanlara cerrahi işlem öncesinde intramüsküler olarak 87,5 mg/mg Ketamin HCl (Ketalar® 50 mg/mL 10 ml. flakon Pfizer) ve intramüsküler olarak 12 mg/kg %2 Ksilazin HCl (Rompun® %2 25 ml flakon Bayer) verilerek anestezi sağlanmıştır.

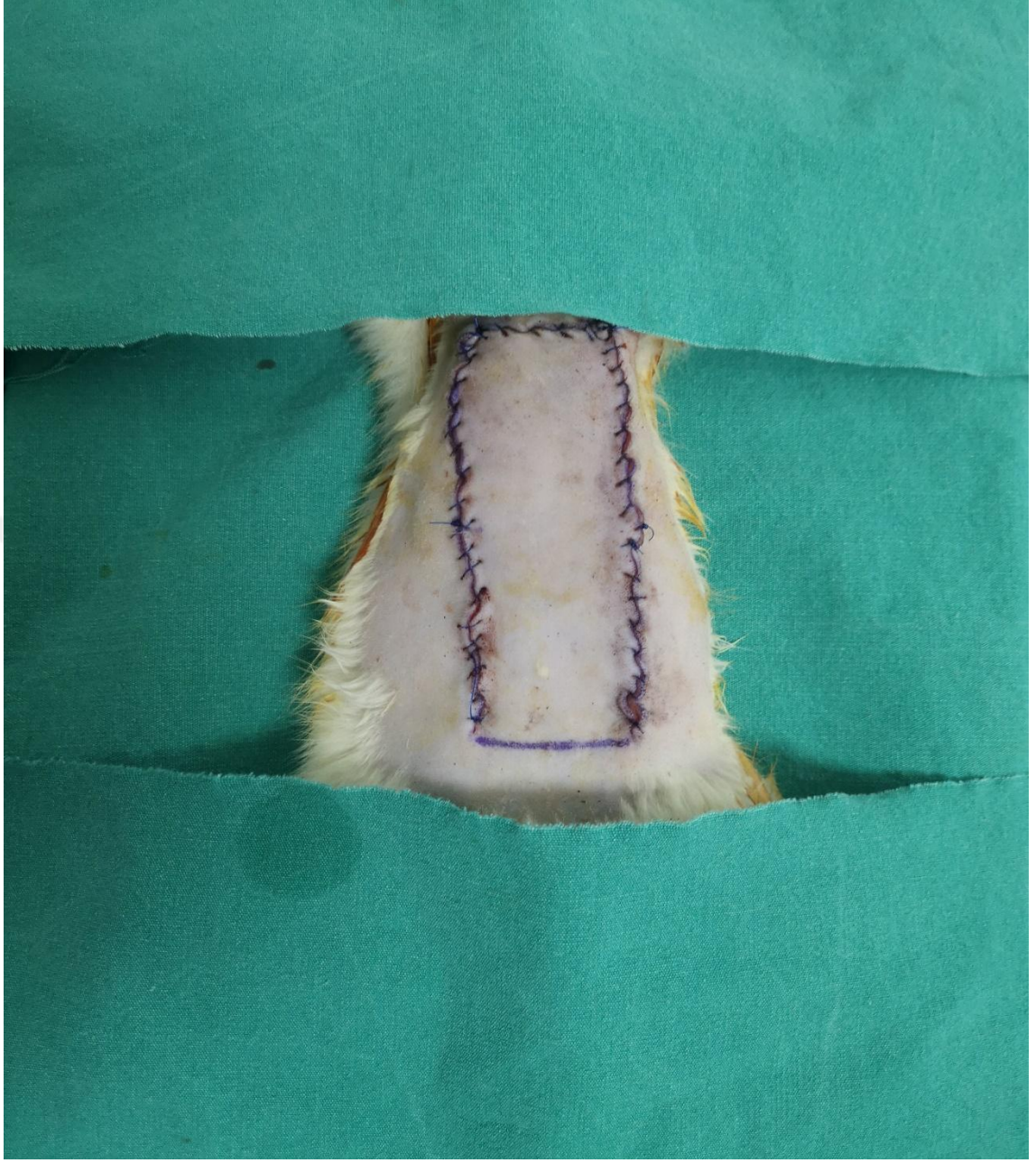
Tüm gruptaki sıçanlar pron pozisyonda ön ve arka ayakları deney tablasına tespit edilmiş, sırtları tıraşlanmış takiben povidon iyot ile antisepsi sağlanmıştır. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Sıçanların önce her iki skapula ve posterior iliyak çıkıntıları işaretlendikten sonra işaretli noktalar arasındaki alanda kaudal bazlı 3x9 cm en:boy oranındaki modifiye McFarlane flepleri tanımlamaya uygun olarak cilt, cilt altı doku ve pannikulus karnozus kası flebe dahil olacak şekilde eleve edilmiştir (Şekil 18 ve 19). Flep elevasyonu sonrasında kanama kontrolü sağlanmış ve flepler kendi yerleri 4-0 polipropilen suture ile (Propilen; Doğan) adapte edilmiştir (Şekil 20). Operasyon sonrasında tüm sıçanlar ayrı kafeslerde tutulmuşlar ve yedi gün boyunca gastrik lavaj yöntemi ile belirlenen dozlarda ilaçlar verilmiştir.



Şekil 18. McFarlane flep elevasyonu (dorsal yüz)



Şekil 19. McFarlane flep elevasyonu (ventral yüz)



Şekil 20. McFarlane flep yerine adaptasyonu

Postoperatif yedinci günde, sıçanlara aynı kombinasyon ile, ketamin HCl ve xylazine HCl ile, yeniden anestezi uygulanmıştır. Fleplerin yaşayabilirlik oranlarının değerlendirilmesi için fotoğraflar çekilmiş ve sintigrafik olarak değerlendirmeler yapılmıştır. Bu işlemler sonrasında sıçanlar yüksek doz ketamin enjeksiyonu ile

sakrifiye edilmiş, flepler bazlarından ayrılarak histopatolojik inceleme için formaldehit solüsyonu içerisinde konulmuştur.

3.3. FLEP YAŞAM ÖLÇÜMLERİ

Tüm fleplerin fotoğrafları standart olarak 1 metre mesafeden çekilmiştir. Flep fotoğrafları, çalışma ve kontrol grubuna kör olarak ve çalışmacılarından birisi (K.G.) tarafından analiz programı aracılığı ile (Digimizer, Belçika) analiz edilmiştir. Yaşayan flep oranları toplam flep yüzeyine orantılanarak sonuçlar yüzde olarak hesaplanmıştır.

3.4. RADYONÜKLİD SİNTİGRAFİK ÖLÇÜMLER

Flep elevasyonu sonrasında 7. günde deney sonlandırılmadan ve sıçanlar sakrifiye edilmeden önce cilt fleplerinin sütürleri alındı takiben donör sahadan kaldırıldı. Kurşun plakalar fleplerin hem çevrelerine hem de altlarına yerleştirildi. Radyoaktif madde ile kirlenmeyi engellemek amacı ile kurşun plakaların su geçirmez örtüleri her çekim sonrasında değiştirildi. Sıçanların kuyruk venlerine daha önceden yerleştirilen 24 G intraket aracılığı ile 0,1 ml serum fizyolojik içinde 1 mCi (37 MBq) Teknesyum perteknetat ($Tc^{99m}-PO^4$) enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında 5. dakikadan sonra kan havuzu fazında 256 x 256 matriks ile toplamda 5 dakika boyunca Gama kamera ile (Siemens eCAM, Hoffman Estates, IL, USA) pinhole kolimatör kullanılarak görüntüler elde edildi, bu görüntüler aracılığı ile flep kanlanan alanlar ölçüldü. Ek olarak flepler distallerinden kesilerek sıçanlardan ayrıldı, böylece geri plan aktivitesinin olası olumsuz etkileri giderilerek sadece flepler üzerinden sintigrafik sayımlar alınması sağlandı. Elde edilen görüntülerden yapılan ölçümlerde flebin görüntüsel olarak en:boy oranına sadık kalınarak sintigrafik görüntülerde flep tabanı üzerinden hesaplanan genişlik hesabına sadık kalınarak çizilen flep görüntüsü üzerinden yaşayan flep alanı hesaplandı. Hesaplama toplam flep alanının yüzdesi olarak yapıldı (Şekil 21).



Şekil 21. Radyonüklid sintigrafik ölçüm

3.5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Sıçanların sakrifiye edilmesini takiben flepler eksize edilerek formaldehit solüsyonları içinde patoloji bölümüne gönderildiler. Tespit edilen doku örneklerini formalinden uzaklaştırmak amacıyla akarsuda bir gece yıkandı. Ardında rutin patolojik doku takibine alınarak dereceli alkol (50%, 75%, 96%, 100%) ve ksilol serilerinden geçirildi ve parafinde blokladı. Hazırlanan bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler Leica RM 2125 RT ile ilk üç kesit ve her onuncu kesitler lamlara alındı. Hazırlanan preparatlar alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek hematoksilin eozin (HE) ve trikrom boyamaları yapıldı. Tüm örnekler yüksek çözünürlüklü ışık mikroskobunda (Olympus DP-73 camera, Olympus BX53-DIC microscope; Tokyo, Japan) incelendi. Bu incelemeler sırasında değerlendirilen parametreler damarlanma sayısı, inflamasyon, ödem ve nekroz skorları oldu. Vaskülarizasyon için sağlıklı geçiş bölgesindeki X10 büyütme alanı içinde papiller dermiste yer alan damarlar sayıldı ve ortalaması alındı. İnflamasyon, ödem ve nekroz için skorlama sistemi; 0:Yok, 1:Hafif,

2:Orta, 3:Şiddetli ve 4:Çok Şiddetli olarak yapıldı. Bütün analizler aynı patolog tarafından (N.Y.) çalışma ve kontrol gruplarına kör olarak yapıldı..

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS Statistics 23.0 for Windows programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, 1. çeyreklik ve 3. çeyreklik değerleri ile verilmiştir. Kategorik değişkenler için dağılımları göstermek amacıyla pasta grafikleri ile yüzdeler verilmiştir. Çalışmada A, B, C ve D gruplarındaki denekler eşit sayıda ve 8 adettir ($n < 30$). Bu durumda, sürekli değişkenler bakımından karşılaştırmalar yapılırken normallik varsayımının her grup için sağlanmaması nedeni ile Kruskal-Wallis testi ile gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu durumlarda ise bu farklılığın hangi ilaç doz düzeylerinden kaynaklı olduğunu tespit etmek için Dunn-Bonferroni ikili karşılaştırma testleri yapılmıştır. Analiz sonuçlarında $P < 0.05$ olan durumlarda İstatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğu dikkate alınmıştır.

3.7. ETİK DURUM

Bu deneysel çalışma için S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi hayvan deney çalışmaları etik kurulundan izin alındı (Tarih: 26/11/2020 Toplantı No: 0063 Karar: 639). Bu deneysel, prospektif ve kör çalışmada kullanılan hayvanların hakları “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”(https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals) prensipleri doğrultusunda korunmuştur.

4. SONUÇLAR

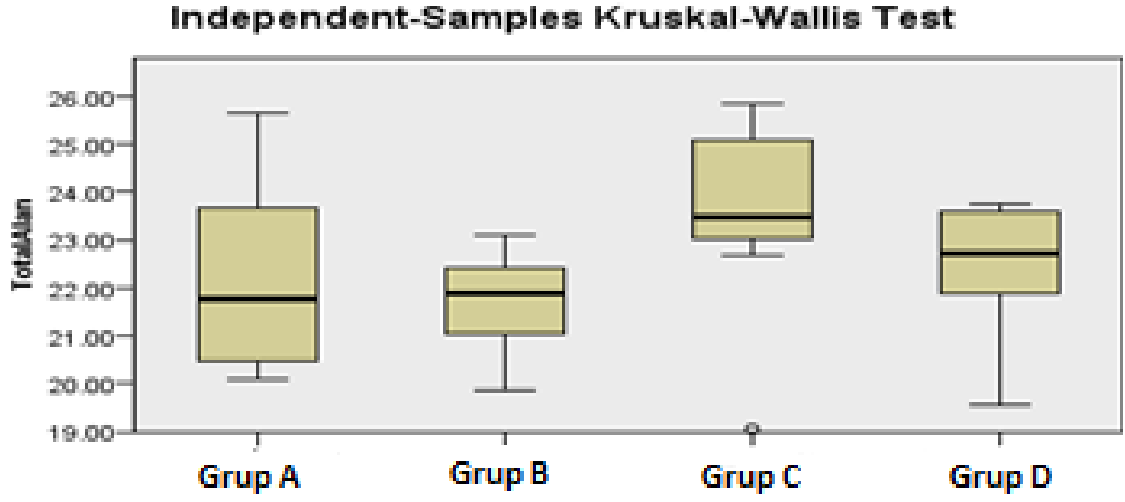
4.1. FOTOĞRAF ALAN HESAPLAMASI SONUÇLARI

Tüm fleplerin fotoğrafları operasyon sonrası 7. günde standart olarak 1 metre mesafeden çekilmesini takiben analiz programı aracılığı ile (Digimizer, Belçika) analizi yapılmıştır. Yapılan dijital ölçümlerle; total flep alanı (cm²), yaşayan flep alanı (cm²), ve yaşayan flep alanı yüzdesi (%), (yaşayan flep alanı / total flep alanı) x 100) parametreleri hesaplanmıştır (Şekil 22).

Grup A' da ortalama total flep alanı 22,188 cm², Grup B'de ortalama total flep alanı 21,701 cm², Grup C'de ortalama total flep alanı 23,505 cm², Grup D'de ortalama total flep alanı 22,463 cm² olarak hesaplanmıştır. Grup A, B, C ve D'de bulunan deneklerin total flep alanları Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırılmış ve P-değeri=0.137>0.05 bulunmuştur. Yani, deneklerin total alanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Grafik 1).

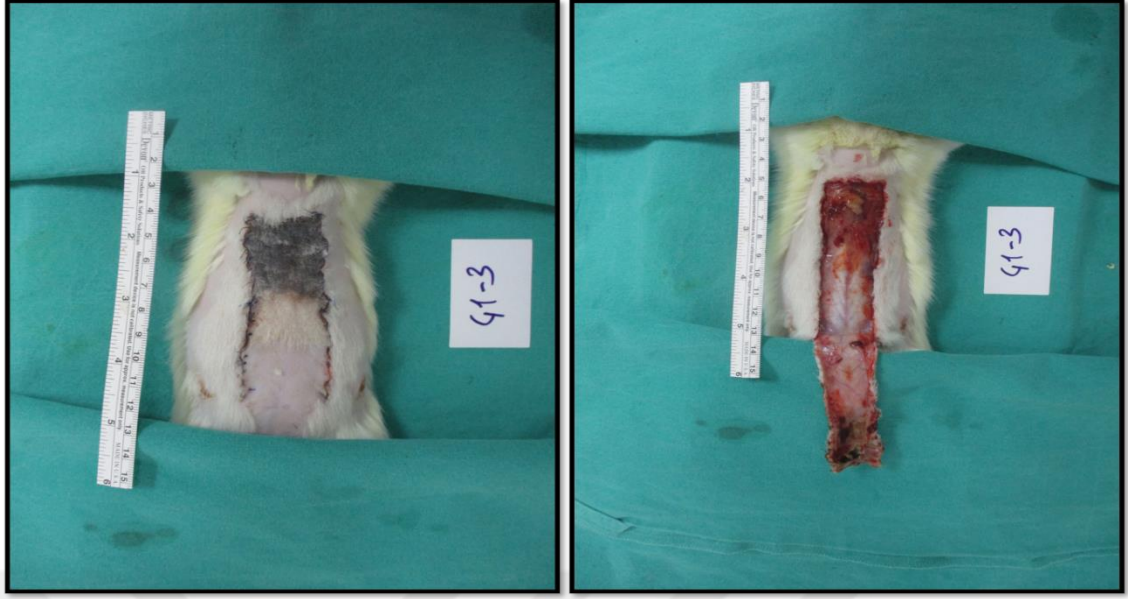


Şekil 22. Grup A, denek no:2, postoperatif 7. Gün



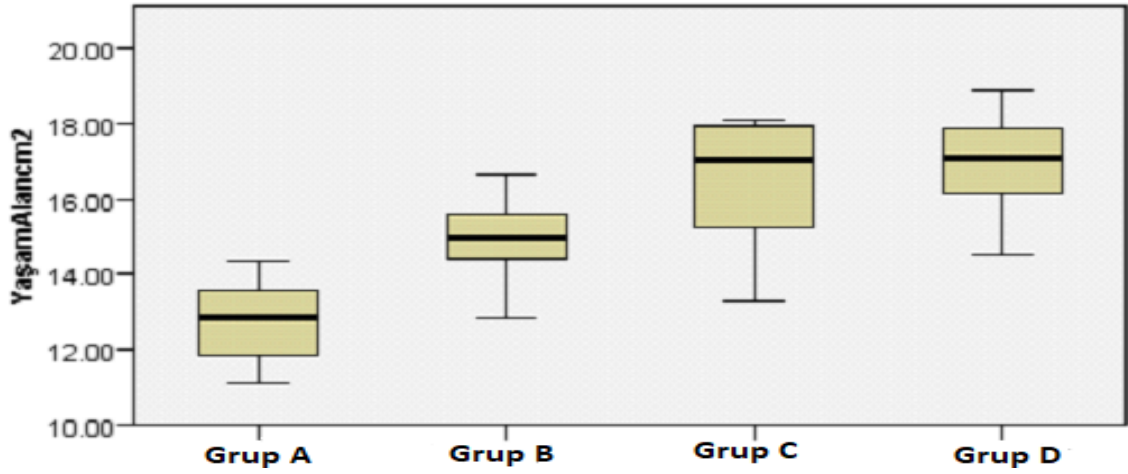
Grafik 1. Grup A, B, C ve D toplam flep alanları

Grup A'da ortalama yaşıyan flep alanı $12,7548 \text{ cm}^2$, Grup B'de ortalama yaşıyan flep alanı $14,9533 \text{ cm}^2$, Grup C'de ortalama yaşıyan flep alanı $16,494 \text{ cm}^2$, Grup D'de ortalama yaşıyan flep alanı $16,7599 \text{ cm}^2$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 23). Grup A, B, C ve D'deki deneklerin yaşıyan alanları(cm^2) Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırılmış ve $P=0.000<0.05$ bulunmuştur. Yani, deneklerin yaşıyan alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Yaşıyan alanlardaki bu farklılığın hangi dozlarda olduğunu anlamak için Post hoc karşılaştırmaları yapıldığında, C ve D gruplarındaki ilaç dozuna maruz kalan denekler için 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p\text{-değeri}=0.002<0.05$ ve $p\text{-değeri}=0.001<0.05$) (Grafik 2).



Şekil 23. Grup B, denek no:3, postoperatif 7. Gün

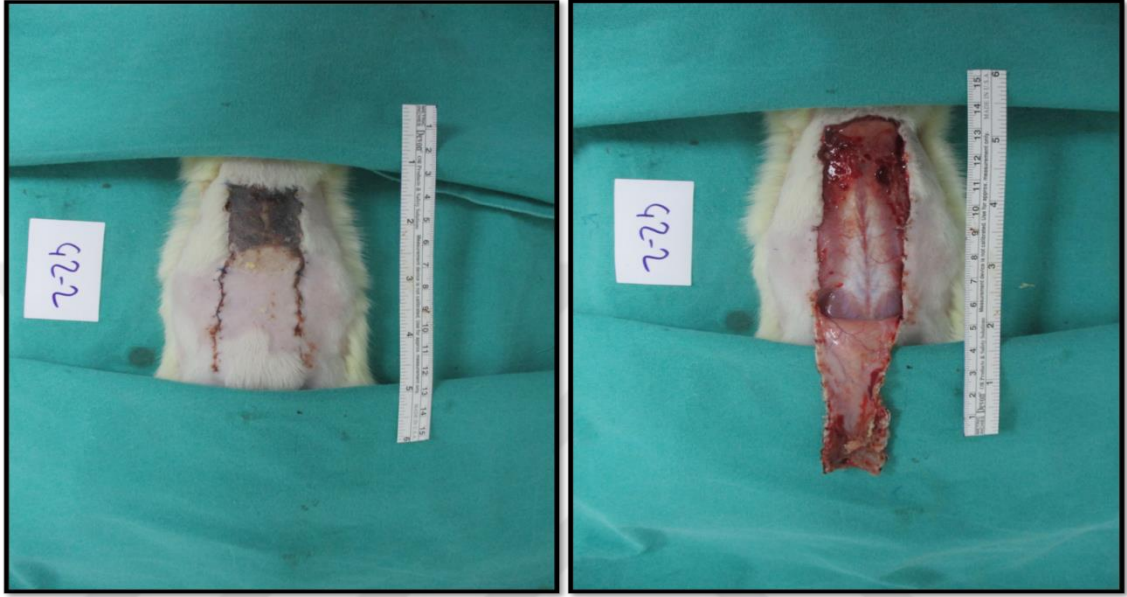
Independent-Samples Kruskal-Wallis Test



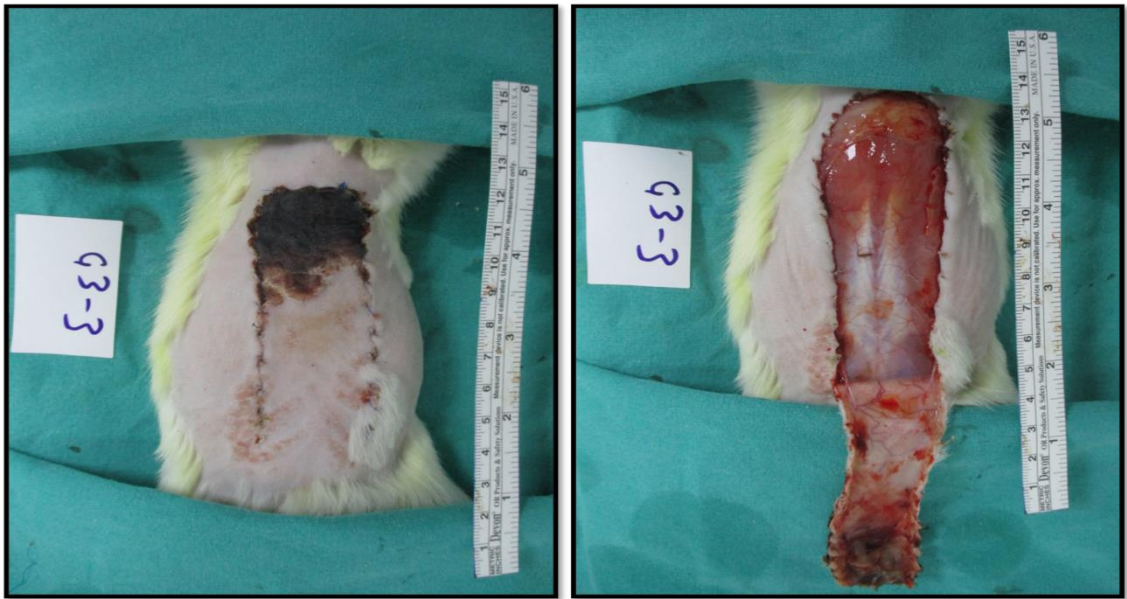
Grafik 2. Grup A, B, C ve D ortalama yaşayan flep alanları

Grup A'da ortalama yaşayan flep alanı %57,486, Grup B'de ortalama yaşayan flep alanı %68,908, Grup C'de ortalama flep yaşayan alanı %70,174, Grup D'de ortalama flep yaşayan alanı %74,603 olarak hesaplanmıştır (Şekil 24 ve 25). Grup A, B, C, ve D'de bulunan deneklerin ortalama yaşayan alan yüzdeleri Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırılmış ve $P=0.000 < 0.05$ bulunmuştur. Yani, deneklerin yaşam alan

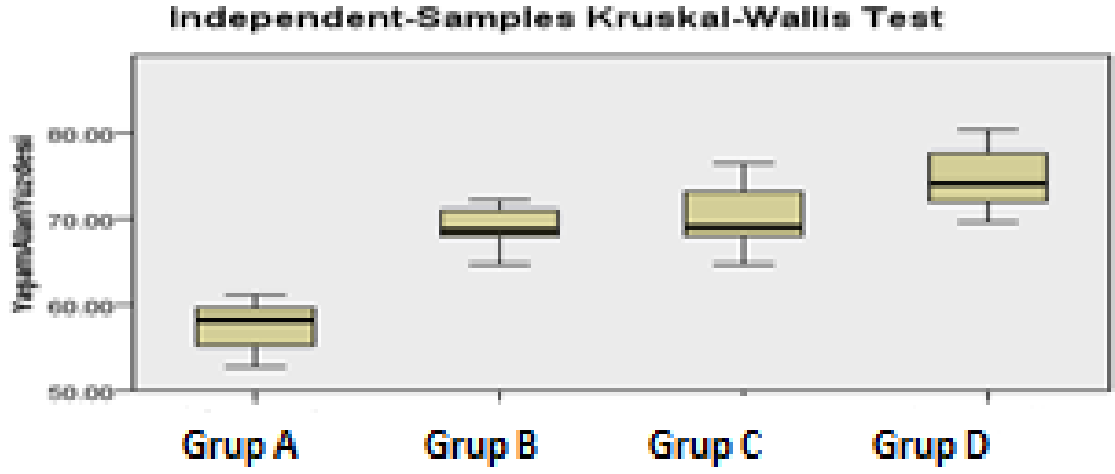
yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Ortalama yaşayan alan yüzdelilerindeki bu farklılığın hangi dozlarda olduğunu anlamak için Post hoc karşılaştırmaları yapıldığında, Grup C ve Grup D grubundaki denekler için 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p -değeri=0.016<0.05 ve p -değeri=0.000<0.05) (Grafik 3).



Şekil 24. Grup C, denek no:2, postoperatif 7. Gün



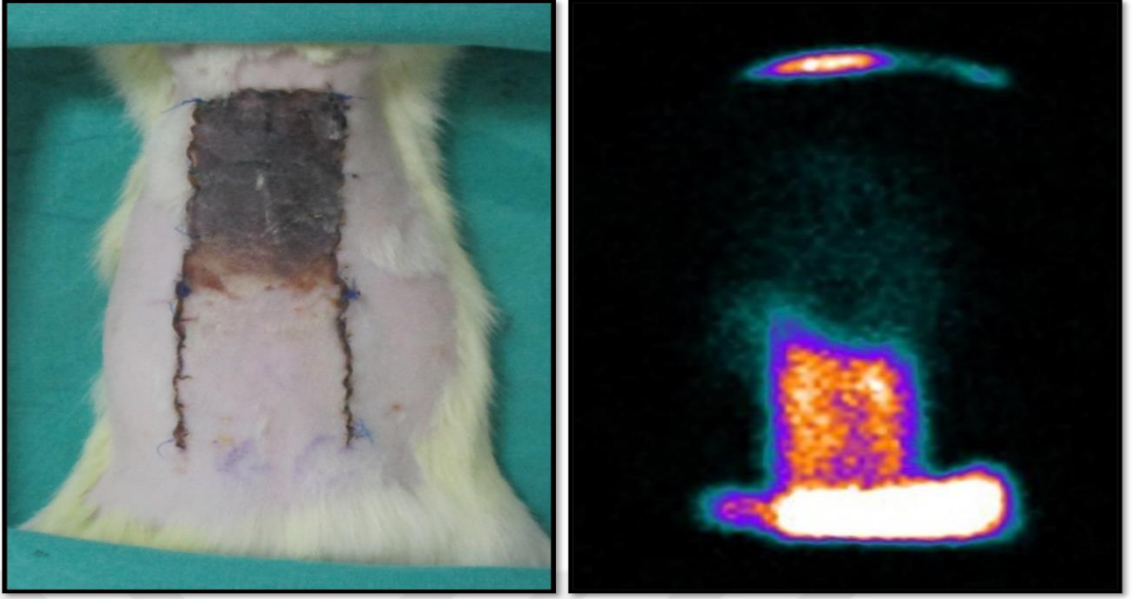
Şekil 25. Grup D, denek no:3, postoperatif 7. Gün



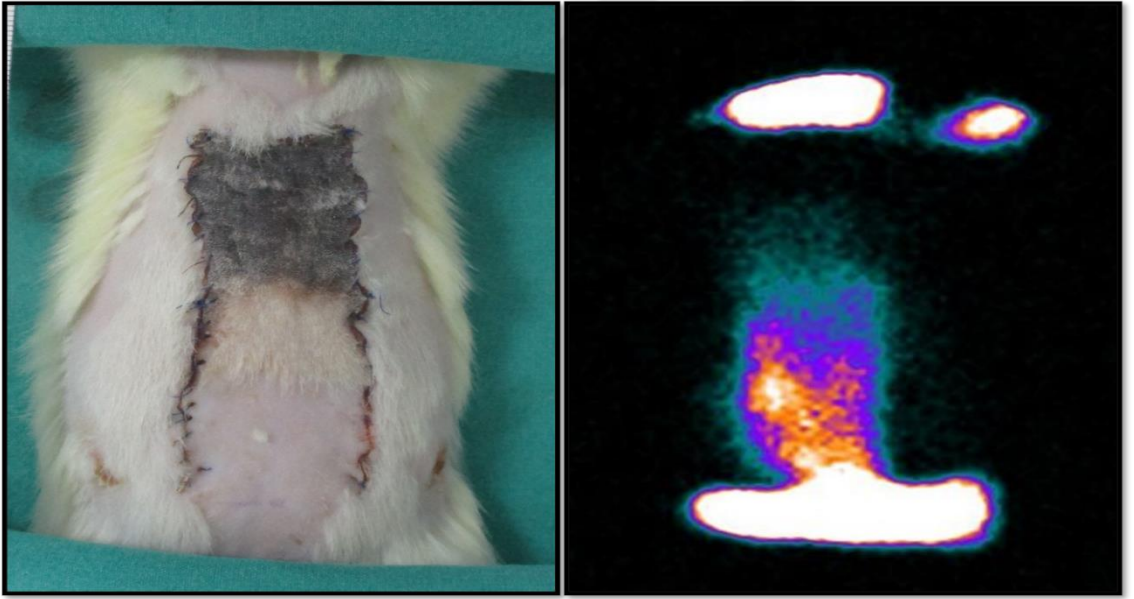
Grafik 3. Grup A, B, C ve D ortalama flep yaşayan alan yüzdeleri

4.2. SİNTİGRAFİ ALAN HESAPLAMA SONUÇLARI

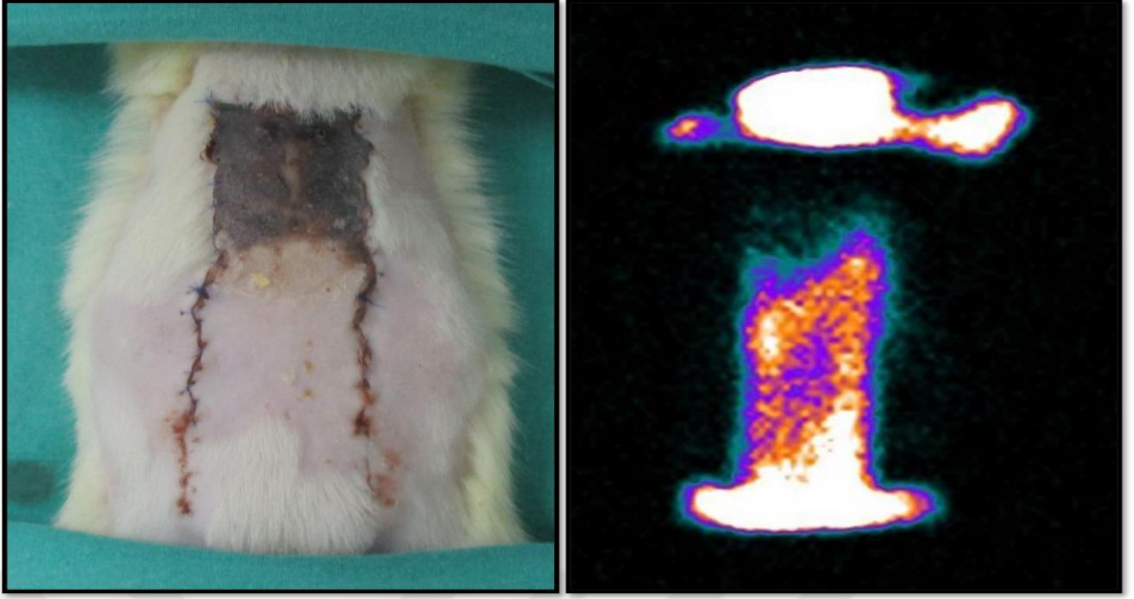
Sintigrafik alan hesaplamaları sonucunda Grup A'daki ortalama yaşayan flep alanı %61,57, Grup B'deki ortalama yaşayan flep alanı %71,04, Grup C'deki ortalama yaşayan flep alanı %70,21, Grup D'deki ortalama yaşayan flep alanı %73,85 olarak bulunmuştur (Şekil 26-29). Grup A, B, C, D grubundaki deneklerin sintigrafi yüzdeleri Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırılmış ve P-değeri=0.003<0.05 bulunmuştur. Yani, deneklerin sintigrafi yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Sintigrafi yüzdeleri için bu farklılığın hangi dozlarda olduğunu anlamak için Post hoc karşılaştırmaları yapıldığında, Grup D'deki denekler için 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p-değeri=0.001<0.05) (Grafik 4) (Tablo 2).



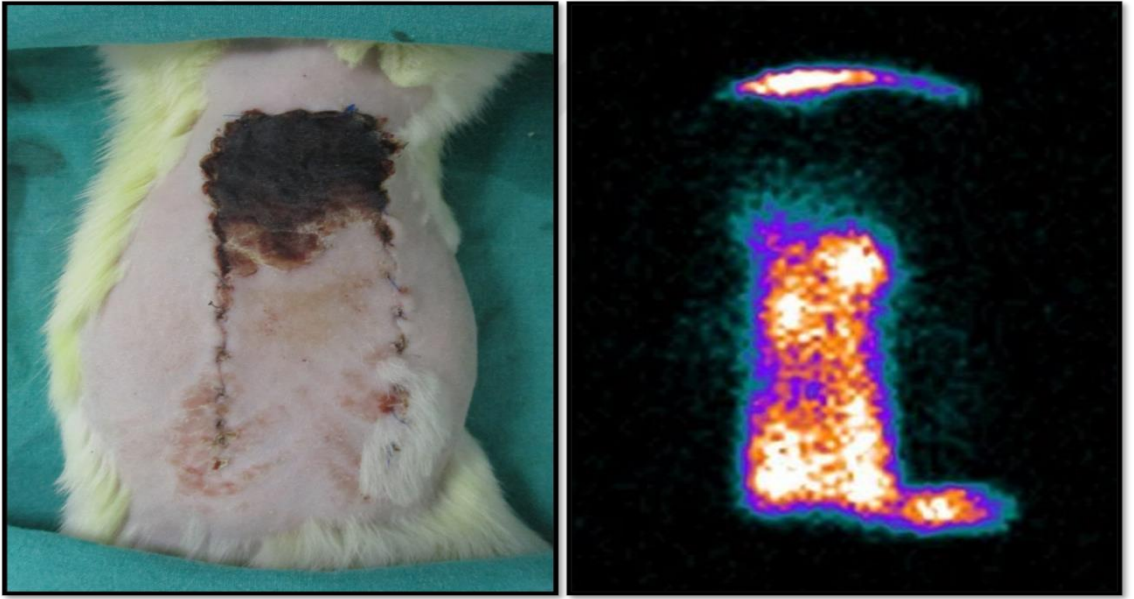
Şekil 26. Grup A sintigrafik görüntü



Şekil 27. Grup B sintigrafik görüntü

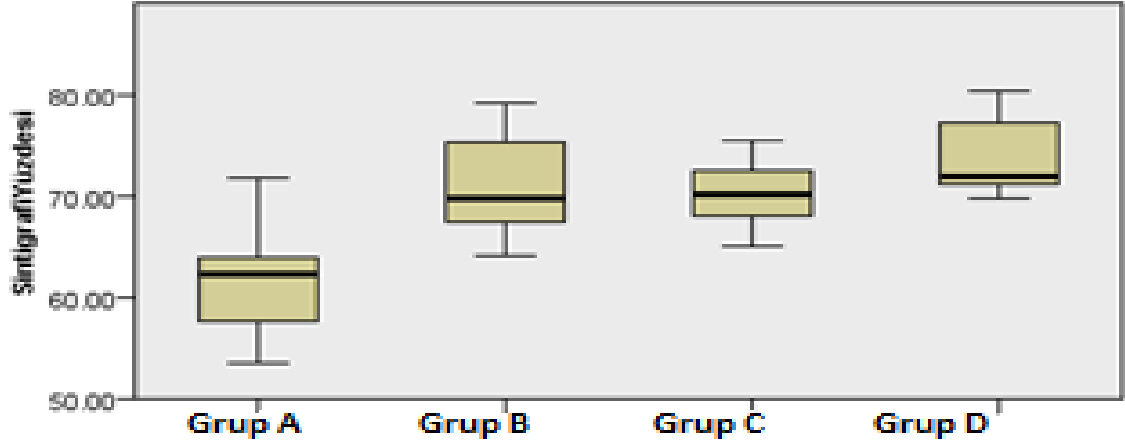


Şekil 28. Grup C sintigrafik görüntü



Şekil 29. Grup D sintigrafik görüntü

Independent-Samples Kruskal-Wallis Test



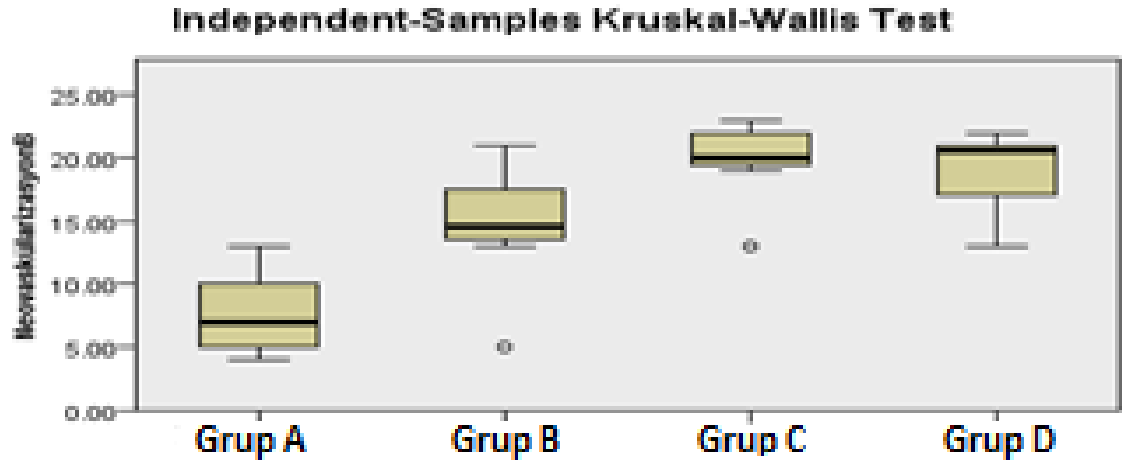
Grafik 4. Grup A, B, C ve D ortalama yaşayan alan sintigrafik yüzdeleri

Tablo 2. Tüm grupların total flep alanları, yaşayan flep alanları, yaşayan flep alan yüzdeleri, yaşayan flep sintigrafik alan yüzdeler ve neovaskülarizasyon sayılarının karşılaştırılması

		Kontrol	Grup1	Grup2	Grup3	p-değeri
Total alan(cm2)	Ort±std	22.188±2.070	21.701±1.042	23.505±2.121	22.463±1.421	0.137
	Md(Q1-Q3)	21.762(20.428-24.186)	21.870(20.968-22.583)	23.477(22.854-25.333)	22.711(21.603-23.626)	
Yaşayan alan (cm2)	Ort±std	12.737±1.113	14.924±1.160	16.490±1.721	16.963±1.386	0.000
	Md(Q1-Q3)	12.821(11.757-13.698)	14.967(14.228-15.791)	17.059(15.196-17.934)	17.097(16.009-17.917)	
Yaşayan alan (%)	Ort±std	57.486±2.891	68.908±2.364	70.174±4.146	74.603±3.843	0.000
	Md(Q1-Q3)	58.270(54.798-71.108)	68.535(67.915-71.108)	69.035(67.923-74.673)	73.970(71.473-78.728)	
Sintigrafik (%)	Ort±std	61.576±5.701	71.040±5.182	70.205±3.377	73.854±3.903	0.003
	Md(Q1-Q3)	62.240(56.390-64.465)	69.835(67.035-75.760)	70.095(67.770-73.115)	71.930(71.100-77.50)	
Neovaskülarizasyon (adet)	Ort±std	7.625±3.204	14.625±4.749	19.875±3.091	19±3.464	0.000
	Md(Q1-Q3)	7(5-10.5)	14.5(13.25-18.25)	20(19.25-22)	20.5(15.5-21)	

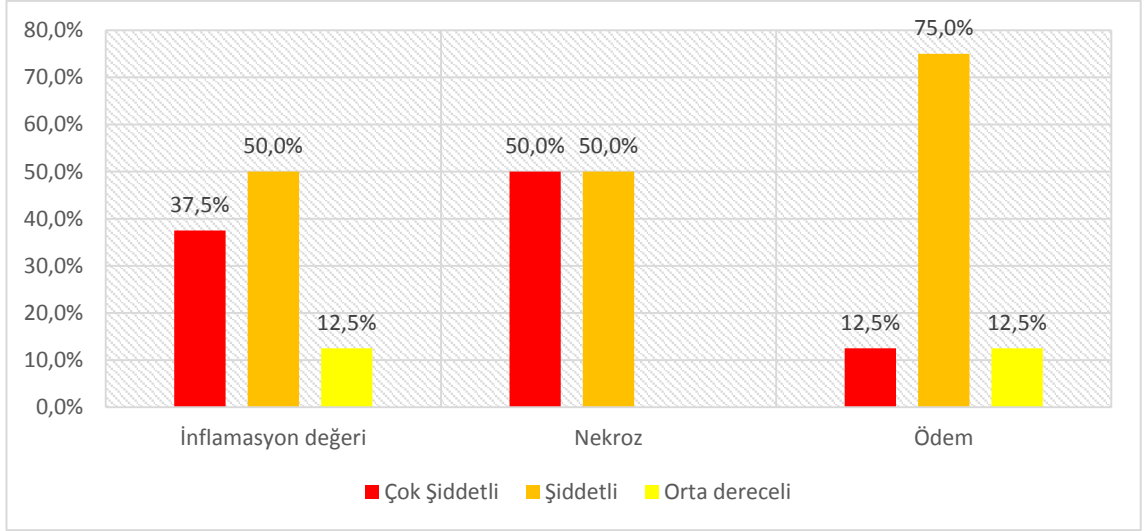
4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Histopatolojik değerlendirme sonucunda sağlıklı geçiş bölgesindeki neovaskularizasyon sayısı adet olarak Grup A'da ortalama 7,625, Grup B'de 14,625, Grup C'de 19,875, Grup D'de 19 olarak hesaplanmıştır. Grup A, B, C ve D'deki deneklerin neovaskularizasyon sayıları Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırılmış ve $P=0.000<0.05$ bulunmuştur. Yani, deneklerin neovaskularizasyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Neovaskularizasyon sayıları için hangi dozlarda bu farklılığın olduğunu anlamak için Post hoc karşılaştırmaları yapıldığında, Grup C ve D'deki denekler için 0.05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p\text{-değeri}=0.001<0.05$ ve $p\text{-değeri}=0.002<0.05$) (Grafik 5).

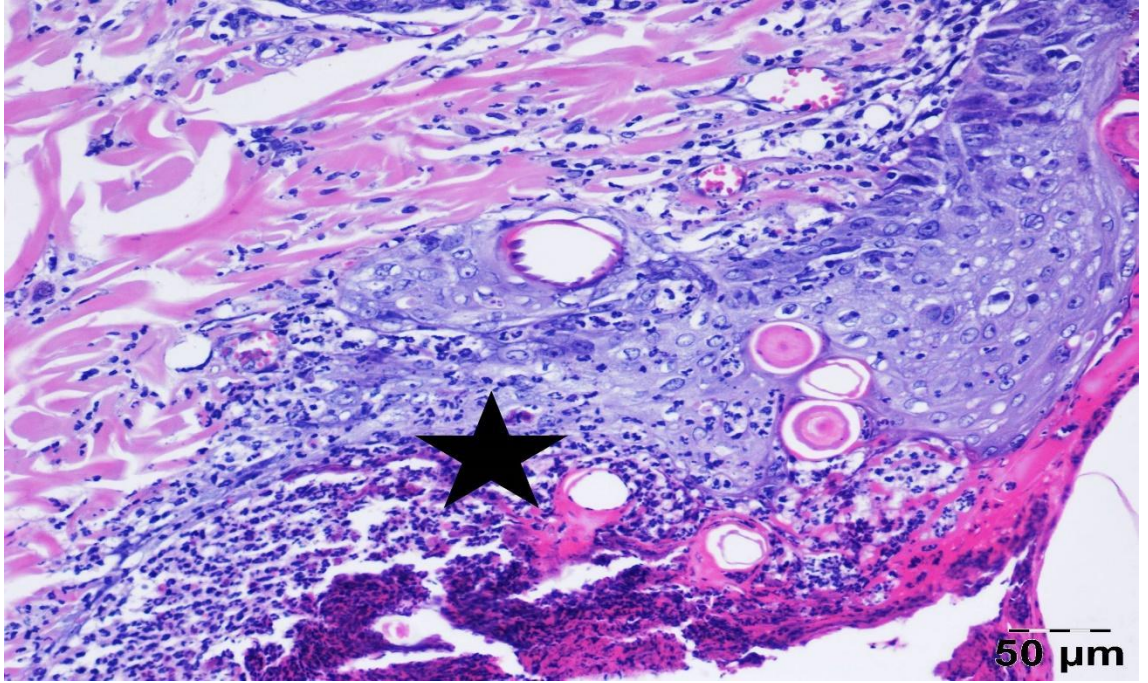


Grafik 5. Grup A, B, C ve D neovaskularizasyon (adet) dağılımları

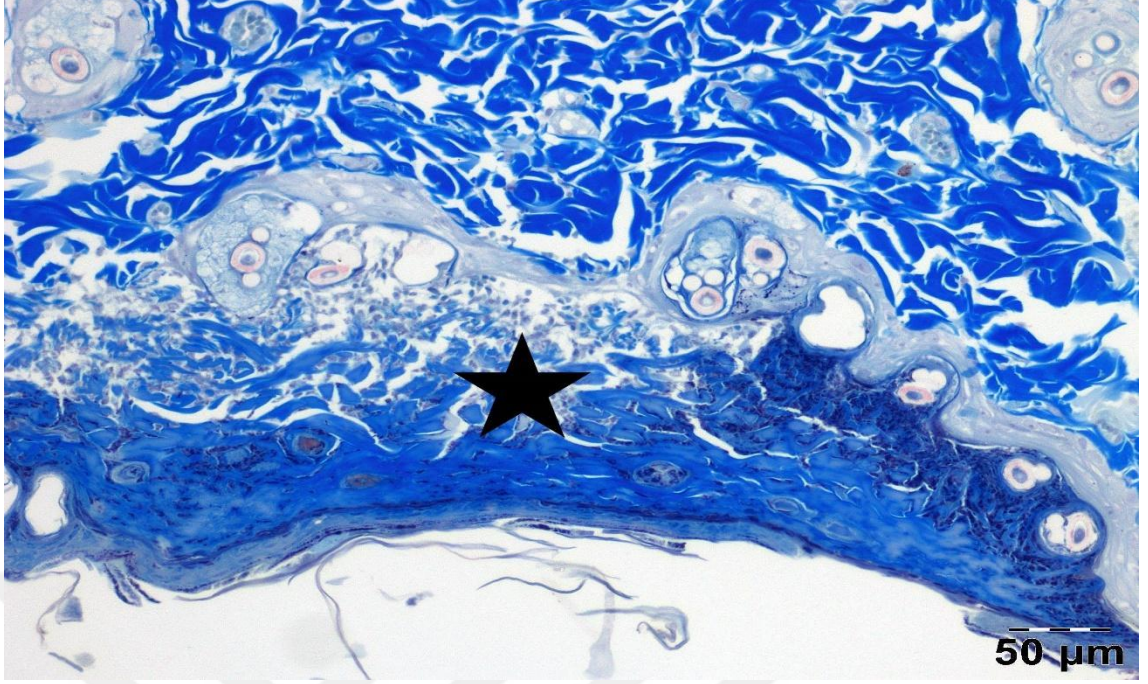
Histopatolojik değerlendirme sonrasında sağlıklı geçiş bölgesinde inflamasyon, ödem ve nekroz parametreleri de değerlendirilmiştir. İnflamasyon, ödem ve nekroz parametreleri için skorlama sistemi; 0:Yok, 1:Hafif, 2:Orta, 3:Şiddetli, 4:Çok Şiddetli olarak yapılmıştır. Grup A'daki deneklerin %37,5'inde çok şiddetli, %50'sinde şiddetli ve %12,5'inde orta derecede inflamasyon, %12,5'inde çok şiddetli, %75'inde şiddetli, %12,5'inde ise orta derecede ödem, %50'sinde çok şiddetli, %50'sinde şiddetli nekroz saptanmıştır (Grafik 6, Şekil 30 ve 31).



Grafik 6. Grup A inflamasyon, nekroz ve ödem yüzdeleri

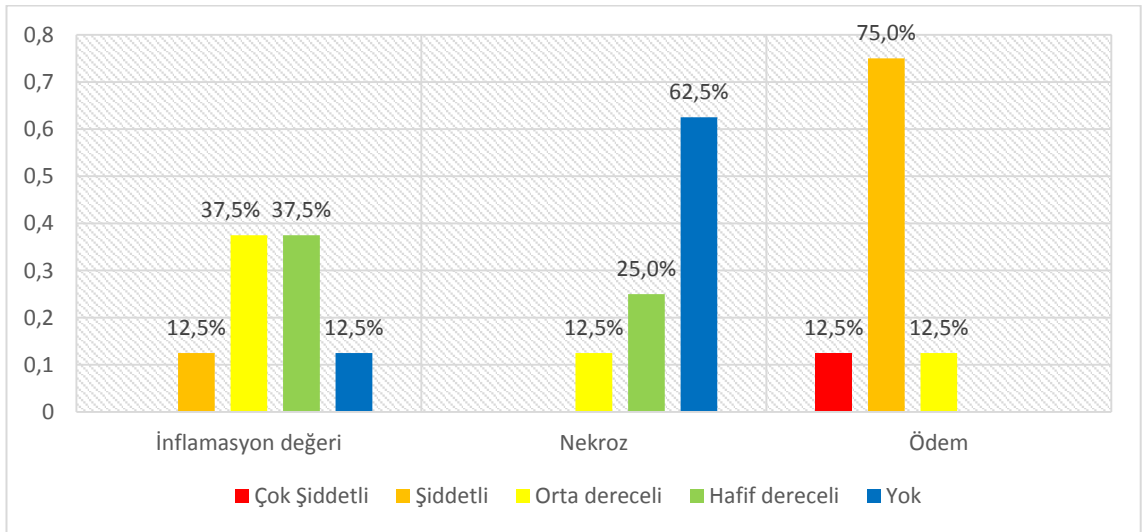


Şekil 30. Grup A, hematoxilen-eozin boyama, yıldız ile işaretli alan şiddetli nekroz, inflamasyon ve ödem alanını göstermektedir.

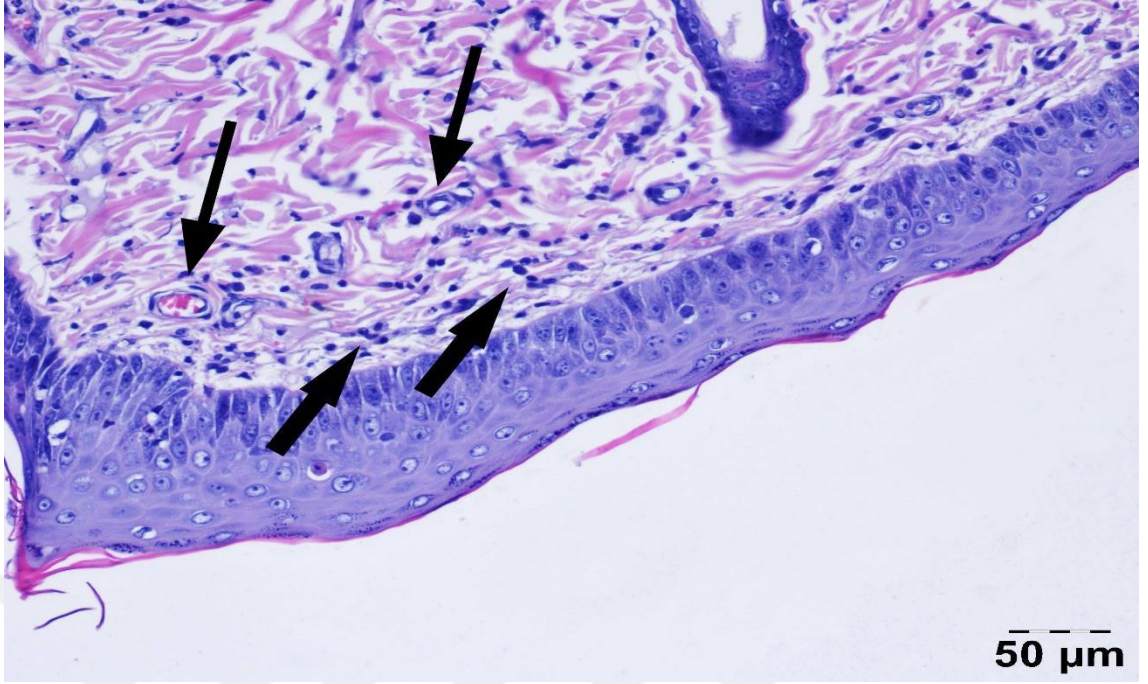


Şekil 31. Grup A, masson trikrom boyama, yıldız ile işaretli alan şiddetli nekroz, inflamasyon ve ödem alanını göstermektedir.

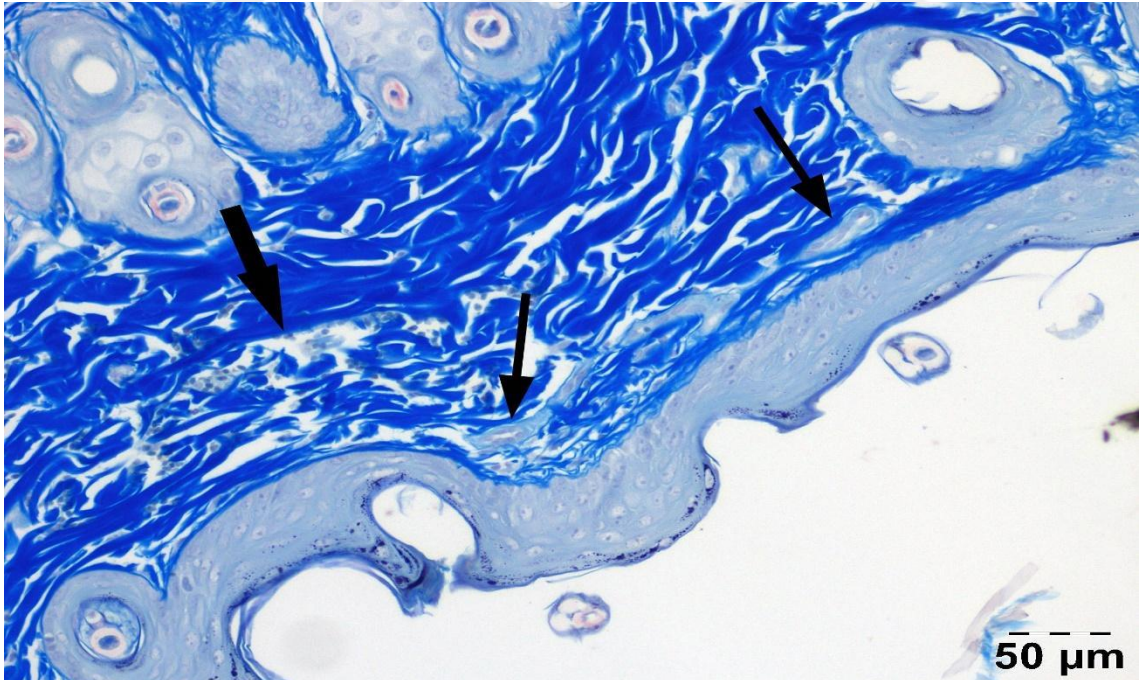
Grup B'deki deneklerin %12,5'inde şiddetli, %37,5'inde orta derece, %37,5'inde hafif derece inflamasyon saptanmış olup deneklerin %12,5'inde inflamasyon saptanmamıştır. Aynı gruptaki deneklerin %12,5'inde çok şiddetli, %75'inde şiddetli, %12,5'inde orta derecede ödem, %12,5'inde orta derece ve %25'inde de hafif derecede nekroz saptanmış olup, deneklerin %62,5'inde nekroz lehine bulguya rastlanmamıştır (Grafik 7, Şekil 32 ve 33).



Grafik 7. Grup B inflamasyon, nekroz ve ödem yüzdeleri

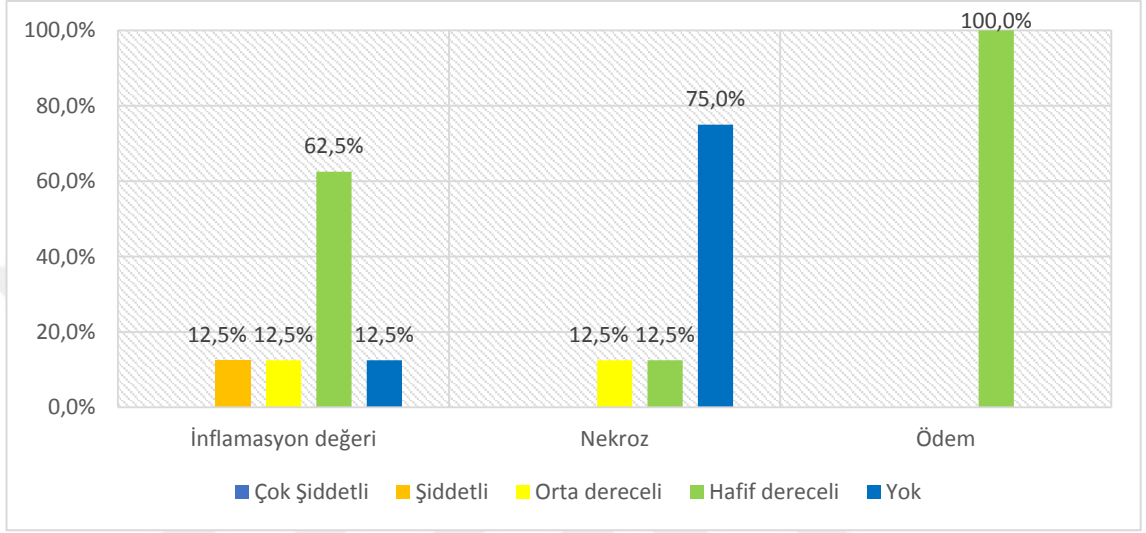


Şekil 32. Grup B, hematoksilen-eozin boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanları, kalın ok ise inflamasyon alanlarını göstermektedir.

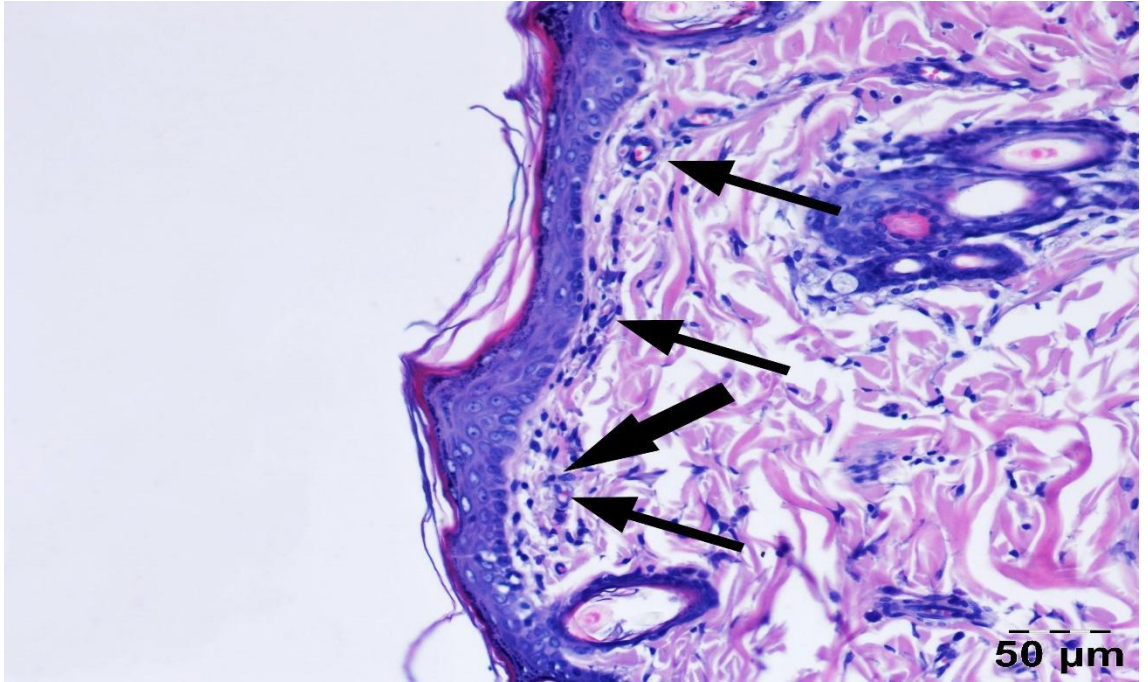


Şekil 33. Grup B, masson trikrom boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanları, kalın ok ise inflamasyon alanlarını göstermektedir.

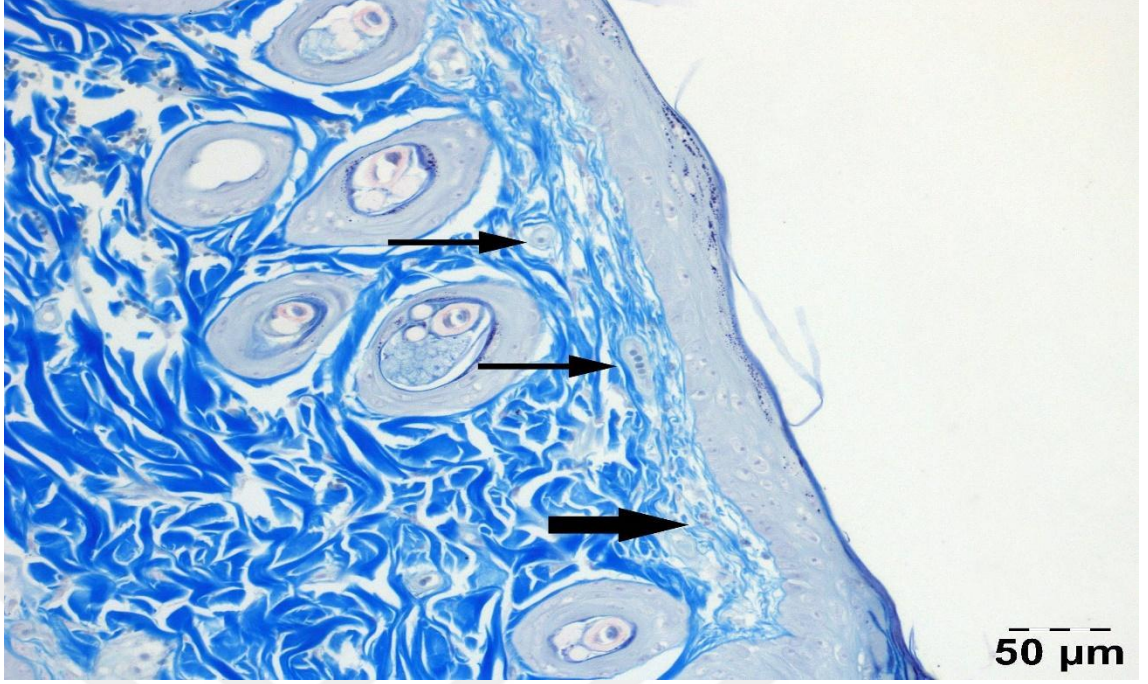
Grup C'deki deneklerin %12,5'inde şiddetli, %12,5'inde orta derecede, %62,5'inde hafif derecede inflamasyon tespit edilmiş olup deneklerin %12,5'inde inflamasyon saptanmamıştır. Aynı gruptaki deneklerin tamamında hafif derecede ödem, %12,5'inde orta derecede, %12,5'inde hafif derecede nekroz saptanmış olup deneklerin %75'inde nekroz lehine bulguya rastlanmamıştır (Grafik 8, Şekil 34 ve 35).



Grafik 8. Grup C inflamasyon, nekroz ve ödem yüzdeleri

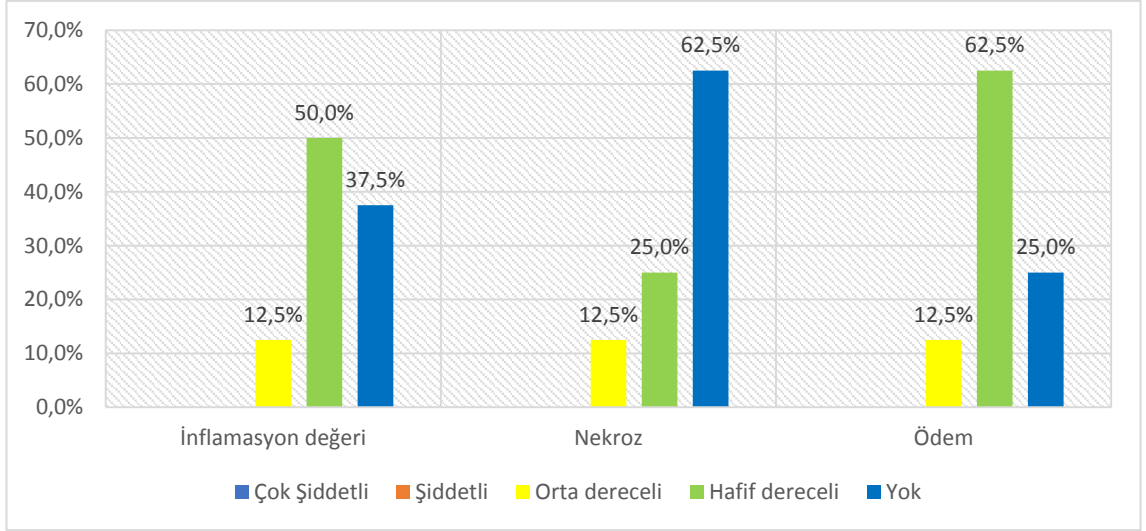


Şekil 34. Grup C, hematoxilen-eozin boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanları, kalın ok ise inflamasyon alanlarını göstermektedir.

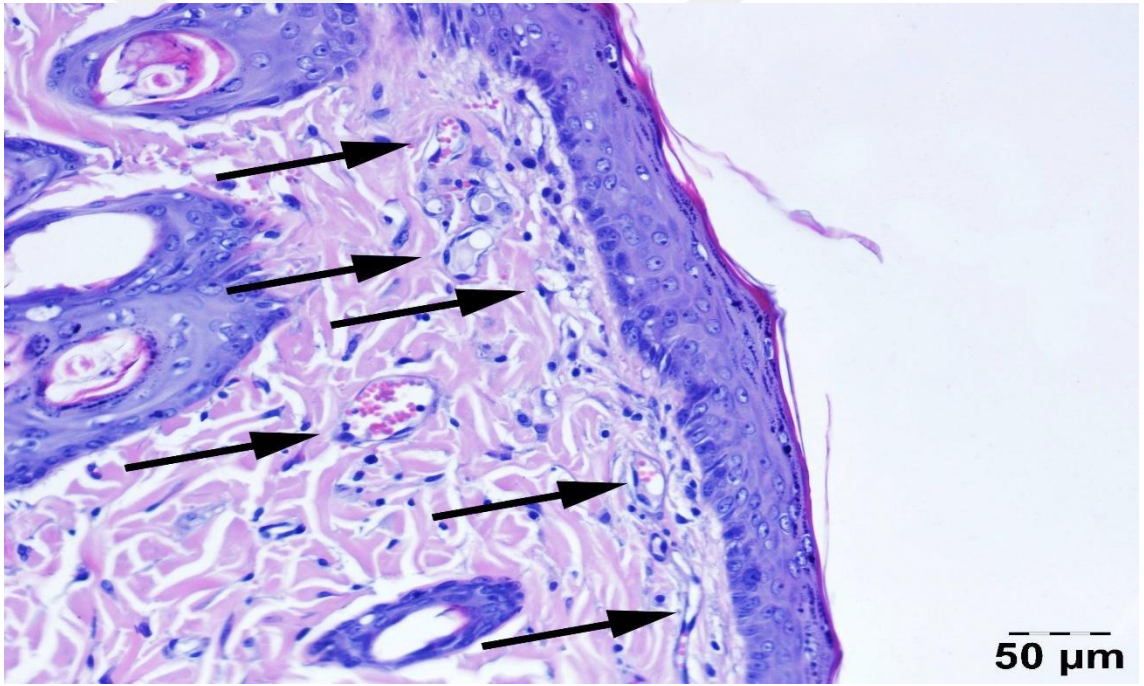


Şekil 35. Grup C, masson trikrom boyama, ince ok neovaskularizasyonlu alanları, kalın ok ise inflamasyon alanlarını göstermektedir.

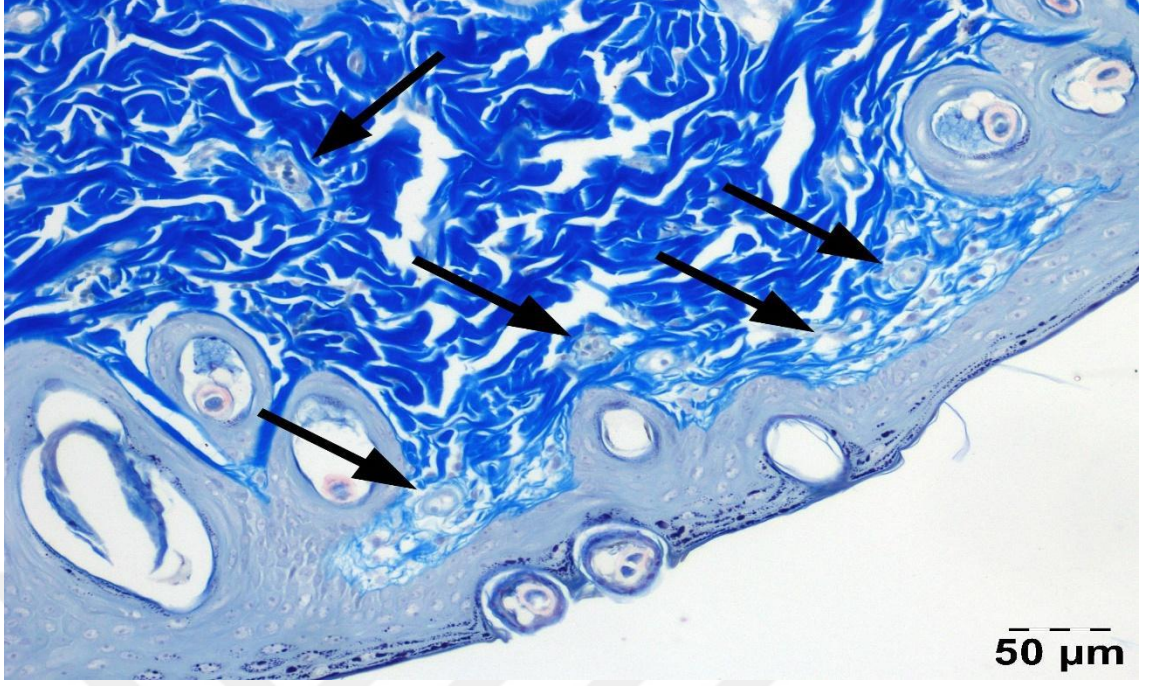
Grup D'deki deneklerin %12,5'inde orta derecede, %50'sinde hafif derecede inflamasyon bulgularına rastlanılmış olup deneklerin %37,5'inde inflamasyon saptanmamıştır. Grup D'deki deneklerin %12,5'inde orta derecede, %62,5'inde hafif derecede ödem tespit edilmiştir, deneklerin %25'inde ödem tespit edilmemiştir. Aynı gruptaki deneklerin %12,5'inde orta derecede, %25'inde hafif derecede nekroz bulgusu saptanmış, %62,5'inde nekroz bulgusu saptanmamıştır (Grup 9, Şekil 36 ve 37).



Grafik 9. Grup D inflamasyon, nekroz ve ödem yüzdeleri



Şekil 36. Grup D, hematoksilen-eozin boyama, ince ok neovaskülarizasyonlu alanlarını göstermektedir.



Şekil 37. Grup D, masson trikrom boyama, ince ok neovaskularizasyonlu alanları göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Flep cerrahisi tanım olarak çeşitli dokuların tek olarak veya kompozit olarak kendisine ait vasküler sistemi ile birlikte bir noktadan başka bir noktaya transferidir. Flep cerrahisi tarih öncesi çağlardan itibaren birçok defektin onarımı amacıyla kullanılmış olup bilinen ilk kullanım alanı burun rekonstrüksiyonu amacıyla[3]. Fleplerin sınıflandırmasında birçok farklı kriter kullanılmaktadır, beslenmesine göre flepler eğer tanımlı bir vasküler kaynakları yoksa ve beslenmeleri subdermal pleksus tarafından sağlanıyorsa random paternli flep, adı bilinen bir arter tarafından besleniyorsa aksiyel paternli flep olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar[5].

Plastik ve rekonstrüktif cerrahlar tarafından random paternli cilt flepleri, travma başta olmak üzere, doğumsal malformasyonlar, kanser cerrahisi sonrasında ve başka sebeplerle oluşan defektlerin onarımında yaygın olarak kullanılırlar. Genel olarak kan desteği yetersizliğine bağlı olarak flep distallerinde görülen nekrozlar, random paternli fleplerin kullanım alanlarını kısıtlayan en önemli sorundur[6]. Çoğunlukla ikincil cerrahi müdahale ihtiyacı duyan bu problem üstesinden gelmek için geçmişten günümüze birçok teknik ve farmakolojik ajan denenmiştir. Flep kanlanmasını artırmak ve iskemi-reperfüzyon hasarının üstesinden gelmek, bu çabanın merkezini oluşturur. Cerrahi geciktirme, vasküler implantasyon ile flep prefabrikasyonu, vasküler implantasyon gibi cerrahi işlemler veya vazodilatör, kalsiyum kanal blokörü, serbest radikal temizleyici antioksidan ilaçlar, büyüme faktörleri (bFGF, PDGF, TGF, VEGF), sempatotik veya antikoagülan ajanlar bu amaçla kullanılmıştır[7-11].

Koroner arter hastalığı prevalansı gittikçe artan, dünyada mortalite ve morbiditenin en önde gelenlerinden nedenlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde çoğunluğu asemptomatik olmak üzere yaklaşık olarak 16 milyon koroner arter hastasının mevcut olduğu düşünülmektedir[78]. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı istatistiklere göre 2007 yılında dünyadaki ölümlerin yaklaşık olarak %33,7'si kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır[79]. Kardiyovasküler

hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite kaynaklı maliyetin de son derece yüksek olmasından dolayı bu hastalıkların önemini bir kat daha arttırmaktadır.

Koroner arter hastalıklarının bu denli önemli olmasından dolayı miyokarda yönelik revaskülarizasyon stratejilerinin de o denli gelişmesine sebep olmuştur. Fakat tüm bunlara rağmen, bu hasta grubunun bir kısmında revaskülarizasyon tamamen sağlanamamakta ve “angina pektoris” adı verilen göğüs, çene, omuz, sırt ve kolda rahatsızlık ya da ağrı hissi ile karakterize, miyokart iskemisi kaynaklı semptomlar devam etmektedir. Özellikle 45-74 yaş arasında, yaşla artmakla birlikte yaklaşık olarak %0,1-20 arasında angina pektoris ortaya çıkmaktadır. Angina pektoris hem yaşam kalitesini hem de yaşam beklentisini etkilemesi açısından son derece önemlidir. Angina pektoris semptomlarını gidermeye yönelik başlıca üç grup ilaç kullanılmaktadır; nitratlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve ranolazindir[80]. Organik nitratlar, antianginal olarak son derece uzun yıllardır kullanılmakla birlikte, dilaltı tablet veya sprey, oral tablet, transdermal ve intravenöz kullanım için uygun ticari şekilleri mevcuttur. Bu ilaç grubunun antianginal etkisi, venodilatasyon, ard yükü azaltma ve koroner dilatasyon şeklindedir. Bir diğer antianginal ilaç grubu olan beta blokerler ise daha çok beta-1 reseptörlerini bloke ederek kalp hızı ve kontraktiliteyi azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar. Kalsiyum kanal blokerleri ise miyokart ve düz kas hücrelerine kalsiyum girişini inhibe ederler, damarlarda vazodilatasyona sebep olurlar ve miyokard kontraktilitesini azaltırlar.

Ranolazinin ilk olarak 2006 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. Piperazinin türevi olarak ranolazinin başlangıçta metabolik modülatör olduğu, yağ asitlerinin beta oksidasyonunu engellediği, miyokardın ATP üretimini glikoz oksidasyonu yönüne kaydırarak daha etkin ATP üretimine sebep olduğu düşünülmüştür[14]. Daha sonra yapılan çalışmalarda ranolazinin, klasik antianginal ilaçlardan farklı olarak etki mekanizmasının “selektif geç sodyum kanal blokeri” olarak değerlendirilmiştir[12]. Miyokartta, aksiyon potansiyelinin farklı fazlarında aktivitesi belirgin olan, total sodyum akımının büyük miktarından sorumlu olan hızlı ve çok daha az sodyum akımından sorumlu geç sodyum kanalı olmak üzere iki adet

sodyum kanalı bulunmaktadır. Ranolazinin etkinliği total sodyum akımının çok daha azından sorumlu olan geç sodyum kanalı üzerindedir[72, 76]. İskemi durumunda geç sodyum kanalı aktivitesi belirgin olarak artmakta ve buna bağlı olarak da hücre içi sodyum miktarı artmaktadır. Artan hücre içi sodyum miktarının dengelenmesi amacıyla sodyum-kalsiyum değiştiricisi aktive olur ve nihayetinde hücre içi sodyum hücre dışına, karşılığında da hücre dışı kalsiyum hücre içine alınmaya başlanır. Hücre içi kalsiyum miktarı artması da miyokarda kontraktilite azalması ve diyastolik gerilim artması sonucunda mekanik disfonksiyon, ATP tüketiminin artması ve ATP üretiminin azalması sonucunda oksijen arz-talep dengesinde bozulma ile sonuçlanmaktadır[74]. Ranolazin, geç sodyum kanallarını inhibe ederek hücre içi sodyum artışını ve buna bağlı olarak da sodyum-kalsiyum iyon değişimi sonucunda hücre içi kalsiyum birikimini engeller. Beta bloker, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar gibi diğer antianginallerden farklı olarak etkisi hemodinamik parametrelerden bağımsızdır[81].

Calderon-Sanchez ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu çalışmada, ranolazinin iskemi-reperfüzyon hasarı görülen yetişkin sıçan kardiyak miyozitlerindeki kalsiyum homeostazisi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda, iskemi-reperfüzyon hasarı görülen miyozitlerde diyastolik kalsiyum konsantrasyonlarının artmış olduğu, ranolazin ile birlikte diyastolik kalsiyum konsantrasyonunun azaldığı, sarkoplazmik retikulum kalsiyum miktarının arttığı gözlenmiştir. Hücresel düzeyde izlenen bu etkiler neticesinde, ranolazinin, iskemi-reperfüzyona maruz kalan kardiyomiyositlerde, ancak sadece iskemi sırasında uygulandığında faydalı etkiler göstereceği sonucuna varılmıştır[82].

Dehina ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada, ranolazin ve bir beta bloker olan propranololün tek başına ve kombine kullanımı ile domuzlarda iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Tüm gruplarda kalp hızı, monofazik aksiyon potansiyeli süresi, sol ventrikül basıncının zaman türevinin tepe noktası gibi parametreler ile birlikte histopatolojik inceleme ile mitokondrilerin yapısal ve fonksiyonel açıdan değerlendirilmişlerdir. Sonuç olarak, iskemi-reperfüzyon hasarından önce ranolazin ile propranololün tek tek veya kombine olarak kullanımının olası tüm zararlı sonuçları önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır.

Ranolazin ve propranololün koruyucu etkilerinin hücre içi kalsiyum miktarı artışını engellemesi ve sonucunda mitokondriyal hasarın önlenmesine bağlı olduğu düşünülmüştür[83].

Aldakkak ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada, ranolazin tedavisi ile birlikte iskemi öncesi ve reperfüzyonun farklı zamanlarda mitokondriyal seviyelerdeki etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak, ranolazinin hücre içi kalsiyum miktarını ve oksidatif stresi azalttığı, iskemi-reperfüzyon hasarına karşı mitokondriyal bütünlüğü iyileştirdiği düşünülmüştür[84].

Zhao ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış olduğu çalışmada, ranolazinin doz bağımlı olarak sıçanların kardiyak miyozitlerindeki iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki etkisi incelenmiştir. 32 sıçan ile yapılan ve kardiyak parametrelerin değerlendirildiği çalışma sonucunda, doza bağımlı olarak ranolazinin miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu saptanmıştır[85].

Virsolvy ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada, ranolazinin bilinen antianginal etki mekanizmalarına ek olarak vazodilatasyon yapıcı etki mekanizmasını da ortaya koymak istemişlerdir. Çalışma, voltaj bağımlı sodyum kanallarının arterlerde mevcut olup vazokonstriksiyon yapıcı etkilerinin olması ve ranolazinin bu kanalları inhibe ederek vazodilatasyon yapıcı etkisinin olduğu hipotezine dayandırılmıştır. Sonuç olarak, ranolazinin hem alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı yapması hem de düz kas hücrelerindeki voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe etmesi, vazodilatasyon yapıcı etkisine katkıda bulunabilmektedir[86].

Çalışmamızda, ranolazinin flep yaşayabilirliği üzerine etkisini araştırmak üzerine sıçan sırtlarından random paternli kaudal bazlı 3x9 cm en:boy oranında modifiye McFarlane flebi eleve edilip tekrar yerine adapte edilmiş, takiben 7 gün boyunca gastrik lavaj ile kontrol grubuna günlük serum fizyolojik, çalışma gruplarına ise 45 mg/kg, 90 mg/kg, 180 mg/kg ranolazin 1 cc serum fizyolojik içinde sulandırılıp verilmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarına serum fizyolojik ve ilaçlar her gün aynı saatte ve günde tek doz olarak uygulanmıştır. Postoperatif 7. Günde, fleplerin

yaşayabilirlik oranlarının saptanması için standart olarak 1 metre mesafeden fotoğraflar çekilmiş, sintigrafik olarak değerlendirilmiş ve sıçanların sakrifikasyonlarından sonra flepler bazlarından eksize edilerek histopatolojik incelemelerde bulunulmuştur.

Çekilen standart fotoğrafların analizi ile total flep alanı (cm²), yaşayan flep alanı (cm²), yaşayan flep alan yüzdesi (%), $(\text{yaşayan flep alanı} / \text{total flep alanı}) \times 100$ parametreleri hesaplanmıştır. Yapılan analizler sonucunda total flep alanları Grup A, B, C ve D için sırasıyla ortalama 22,188 cm², 21,701 cm², 23,505 cm² ve 22,463 cm² olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Yaşayan flep alanı Grup A, B, C ve D için sırasıyla ortalama 12,7548 cm², 14,9533 cm², 16,494 cm² ve 16,7599 cm² olarak hesaplanmış olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ranolazin dozu artışıyla birlikte 90 mg/kg ve 180 mg/kg doz grubundaki ortalama yaşayan alan artışı daha belirgindir. Yaşayan flep yüzdesi ise $(\text{yaşayan flep alanı} / \text{total flep alanı}) \times 100$ formülü ile hesaplanmış olup Grup A, B, C ve D için sırasıyla ortalama %57,486, %68,908, %70,174 ve %74,603 olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ve yine yapılan analizlerde etkinliğin özellikle 90 mg/kg ile 180 mg/kg ranolazin grubunda daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Sintigrafik alan hesaplama sonucunda Grup A, B, C ve D’de ortalama yaşayan flep alanları sırasıyla %61,57, %71,04, %70,21 ve %73,85 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, yüksek doz yani 180 mg/kg ranolazin grubunda bu farkın daha belirgin olduğu tespit edilmiştir.

Flep postoperatif 7. günde bazlarından eksizyonu sonrasında histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Fleplerin sağlıklı geçiş bölgelerinden yapılan değerlendirmelerde neovaskülarizasyon sayısı adet olarak Grup A, B, C ve D’de sırasıyla ortalama 7,625, 14,625, 19,875 ve 19 olarak bulunmuş, grupların neovaskülarizasyon sayıları arasında, Grup C ve D’de daha belirgin olmak üzere, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Neovaskülarizasyon sayılarına ek olarak inflamasyon ödem ve nekroz parametreleri de değerlendirilmiştir. Bu parametreler için

kullanılan skorlama sistemi; 0:Yok, 1:Hafif, 2:Orta, 3:Şiddetli ve 4:Çok Şiddetli olarak yapılmıştır. Her üç parametre şiddeti de çalışma gruplarında, kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak saptanmıştır. Ranolazin doz artışı ile birlikte inflamasyon, ödem ve nekroz şiddeti azalmıştır.

Tüm bu verilerin sonucunda kurulan hipotez ile uyumlu olarak ranolazinin, sıçan sırtından hazırlanan kaudal bazlı random dolaşım paternli deri flep yaşayabilirliğini istatistiksel anlamlı olarak arttırmaktadır. Çalışmamızda özellikle artan dozlarda ranolazin verilmesi ile birlikte flep yaşayabilirliği de artmaktadır. Selektif bir geç sodyum blokeri olan ranolazinin literatürde farklı çalışmalarda hücre içi kalsiyum miktarını azaltıcı etkisi, antiinflamatuvar etkisi, arterlerdeki voltaj bağımlı sodyum kanalı blokajına bağlı olarak vazodilatasyon yapıcı etkisi, oksidatif stresi azaltıcı etkisi, iskemi-reperfüzyon hasarına karşı mitokondriyal bütünlüğü iyileştirici etkisi gösterilmiştir. Hipotezimiz dahilinde ranolazinin flep yaşayabilirliğine olan katkı mekanizmasının, bahsi geçen mekanizmalardan bir veya birden fazlasının kombinasyonu şeklinde etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız, ranolazinin flep yaşayabilirliğini arttırabiliyor olduğunu göstermesinin yanısıra bu etkisini artan dozlarda daha belirgin yapabiliyor olduğunu da gösterdiğinden dolayı, bu konuda önemli bir çalışma özelliğinde olduğunu düşünmekteyiz.

Flep cerrahisinin en önemli sorunu olan flep yaşayabilirliğinin arttırılması amacıyla ranolazin etken maddesinin klinik olarak kullanılmaya geçilmeden önce, özellikle artan dozlarla birlikte yan etki profilinin detaylı olarak incelenmesi, minimum ve maksimum etkinlik dozunun belirlenebilmesi, farklı zaman periyotlarındaki kullanımına bağlı olarak etkinlik derecesinin tayin edilebilmesi ve flep yaşayabilirliği üzerindeki etki mekanizmasının net olarak ortaya konulabilmesi amacıyla daha geniş çaplı ve ileri araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ranolazin verilen gruplardaki sıçanlarda yaşayan flep alanları, yaşayan flep yüzdeleri, yaşayan flep sintigrafik alan ölçümleri ve sağlıklı geçiş bölgesinden hazırlanan preparatlardaki neovaskülarizasyon sayıları istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Bununla birlikte, incelenen parametrelerdeki iyileşmeler, doz artışı ile birlikte daha belirgin olmuştur. Yine çalışma gruplarında inflamasyon, ödem ve nekroz skorları daha düşük olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar dahilinde ranolazin etken maddesinin flep cerrahisi açısından plastik cerrahi alanında kıymetli bir molekül olabilme potansiyeline sahiptir. Ranolazinin, klinik olarak kullanılmadan önce etki profilinin incelenmesi için daha geniş kapsamlı ve ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Simman, R., Wound closure and the reconstructive ladder in plastic surgery. *J Am Col Certif Wound Spec*, 2009. 1(1): p. 6-11.
2. Rohrich, R.J., G.W. Cherry, and M. Spira, Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg*, 1984. 73(6): p. 943-8.
3. Champaneria, M.C., A.D. Workman, and S.C. Gupta, Sushruta: father of plastic surgery. *Ann Plast Surg*, 2014. 73(1): p. 2-7.
4. Ciresi, K.F. and S.J. Mathes, The classification of flaps. *Orthop Clin North Am*, 1993. 24(3): p. 383-91.
5. McGregor, I.A. and G. Morgan, Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg*, 1973. 26(3): p. 202-13.
6. GÜRsoy, K., et al., Effect of concentrated growth factor on random pattern skin flap viability: experimental study. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 2020.
7. Fatemi, M., et al., The Effect of Enoxaparin and Clopidogrel on Survival of Random Skin Flap in Rat Animal Model. *World journal of plastic surgery*, 2012. 1: p. 64-70.
8. Freedman, A.M., G.L. Hyde, and E.A. Luce, Failure of Pentoxifylline to Enhance Skin Flap Survival in the Rat. *Annals of Plastic Surgery*, 1989. 23(1): p. 31-34.
9. Huang, N., et al., Vasorelaxation Effect and Mechanism of Action of Vascular Endothelial Growth Factor-165 in Isolated Perfused Human Skin Flaps. *The Journal of surgical research*, 2010. 172: p. 177-86.
10. Nichter, L.S. and M.W. Sobieski, Efficacy of Verapamil in the Salvage of Failing Random Skin Flaps. *Annals of Plastic Surgery*, 1988. 21(3): p. 242-245.
11. Schein, O., M. Westreich, and A. Shalom, Effect of intradermal human recombinant copper-zinc superoxide dismutase on random pattern flaps in rats. *Head Neck*, 2013. 35(9): p. 1265-8.
12. Cavallino, C., et al., New Anti-Anginal Drugs: Ranolazine. *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry*, 2015. 13(1): p. 14-20.
13. Özdemir, M., Ranolazin: mechanism of antianginal effects. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 2016. 44(0): p. 8-12.
14. Anderson, J.R. and J.J. Nawarskas, Ranolazine. A metabolic modulator for the treatment of chronic stable angina. *Cardiol Rev*, 2005. 13(4): p. 202-10.
15. Amrani, F.B., et al., Anti-inflammatory and antioxidant effects of ranolazine on primary cultured astrocytes. *Critical Care*, 2014. 18: p. P447-P447.
16. Greiner, L., K. Hurren, and M. Brenner, Ranolazine and Its Effects on Hemoglobin A1C. *Ann Pharmacother*, 2016. 50(5): p. 410-5.

17. Lisi, D., et al., The Effect of Ranolazine on Glycemic Control: a Narrative Review to Define the Target Population. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019. 33(6): p. 755-761.
18. Naveena, R., et al., Effect of anti-inflammatory activity of ranolazine in rat model of inflammation. *Indian J Med Res*, 2018. 148(6): p. 743-747.
19. Starkman, S.J., C.T. Williams, and D.A. Sherris, Flap Basics I: Rotation and Transposition Flaps. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2017. 25(3): p. 313-321.
20. McFarlane, R.M. and R.E. Wermuth, The use of hyperbaric oxygen to prevent necrosis in experimental pedicle flaps and composite skin grafts. *Plast Reconstr Surg*, 1966. 37(5): p. 422-30.
21. Reckley, L.K., J.J. Peck, and S.B. Roofe, Flap Basics III: Interpolated Flaps. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2017. 25(3): p. 337-346.
22. Shew, M., J.D. Kriet, and C.D. Humphrey, Flap Basics II: Advancement Flaps. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2017. 25(3): p. 323-335.
23. Benkler, M., et al., Early Pediatric Nasal Reconstruction Utilizing the Tagliacozzi Flap. *J Craniofac Surg*, 2019. 30(7): p. 2073-2075.
24. Wei, Z.R. and S.S. Chang, [Brief introduction of perforator flap]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2019. 35(7): p. 481-485.
25. Reddy, P., Q.G. Nguyen, and I. Shimizu, Island Pedicle Flap-Its Place in History. *JAMA Dermatol*, 2018. 154(6): p. 683.
26. Yan, W.H., et al., Natural History of Seroma Following the Immediate Latissimus Dorsi Flap Method of Breast Reconstruction. *Chin Med J (Engl)*, 2018. 131(14): p. 1674-1679.
27. Daniel, R.K. and C.L. Kerrigan, Skin Flaps: An Anatomical and Hemodynamic Approach. *Clinics in Plastic Surgery*, 1979. 6(2): p. 181-200.
28. Taylor, G.I., et al., The anatomical (angiosome) and clinical territories of cutaneous perforating arteries: development of the concept and designing safe flaps. *Plast Reconstr Surg*, 2011. 127(4): p. 1447-59.
29. Taylor, G.I. and J.H. Palmer, The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*, 1987. 40(2): p. 113-41.
30. Toshiharu, M., et al., 040 The Function of 'Choke Vessels' to the Blood Flow: Angiographic and Laser Flow-Graphic Study on the Rat Flap Model. *Wound Repair and Regeneration - WOUND REPAIR REGEN*, 2004. 12.
31. Kruter, L. and T. Rohrer, Advancement Flaps. *Dermatol Surg*, 2015. 41 Suppl 10: p. S239-46.
32. Mankin, K.T., Axial Pattern Flaps. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2017. 47(6): p. 1237-1247.
33. Lamberty, B.G. and G.C. Cormack, Fasciocutaneous flaps. *Clin Plast Surg*, 1990. 17(4): p. 713-26.
34. Mathes, S.J. and B.S. Alpert, Advances in muscle and musculocutaneous flaps. *Clin Plast Surg*, 1980. 7(1): p. 15-26.
35. Thatte, M.R. and R.L. Thatte, Venous flaps. *Plast Reconstr Surg*, 1993. 91(4): p. 747-51.

36. Wu, F., et al., The Microsurgical Calcaneus Osteocutaneous Fillet Flap After Traumatic Amputation in Lower Extremities: Flap Design and Harvest Technique. *Ann Plast Surg*, 2019. 83(2): p. 183-189.
37. Valauri, F.A., B.S. Alpert, and H.J. Buncke, Free-flap free flap. *Plast Reconstr Surg*, 1989. 84(1): p. 133-5.
38. Blake, B.P., C.J. Simonetta, and I.A. Maher, Transposition Flaps: Principles and Locations. *Dermatol Surg*, 2015. 41 Suppl 10: p. S255-64.
39. Sisti, A., et al., Limberg Flap for Surgical Treatment of Melanoma. *Plast Reconstr Surg*, 2016. 138(3): p. 565e-6e.
40. Okland, T.S., et al., The Bilobe Flap for Nasal Reconstruction. *Facial Plast Surg*, 2020. 36(3): p. 276-280.
41. Hundeshagen, G., et al., Tissue Rearrangements: The Power of the Z-Plasty. *Clin Plast Surg*, 2017. 44(4): p. 805-812.
42. Schultz, T.A., K. Cunningham, and J.S. Bailey, Basic flap design. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2014. 26(3): p. 277-303.
43. Secomb, T.W., Theoretical models for regulation of blood flow. *Microcirculation*, 2008. 15(8): p. 765-75.
44. Clifford, P.S., Local control of blood flow. *Advances in Physiology Education*, 2011. 35(1): p. 5-15.
45. Yan, H., et al., The Effect of Hemodynamic Remodeling on the Survival of Arterialized Venous Flaps. *PloS one*, 2013. 8: p. e79608.
46. Sasaki, G.H. and C.Y. Pang, Experimental evidence for involvement of prostaglandins in viability and acute skin flaps: effects on viability and mode of action. *Plast Reconstr Surg*, 1981. 67(3): p. 335-40.
47. Porto da Rocha, R., et al., Effects of a vitamin pool (vitamins A, E, and C) on the tissue necrosis process: experimental study on rats. *Aesthetic Plast Surg*, 2002. 26(3): p. 197-202.
48. Mori, A., et al., Involvement of prostaglandin I₂ in nitric oxide-induced vasodilation of retinal arterioles in rats. *Eur J Pharmacol*, 2015. 764: p. 249-255.
49. Mazolewski, P.J., et al., Role of the thromboxane A₂ receptor in the vasoactive response to ischemia-reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg*, 1999. 104(5): p. 1393-6.
50. van den Heuvel, M.G.W., et al., Review: ischaemia–reperfusion injury in flap surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2009. 62(6): p. 721-726.
51. Eckert, P. and K. Schnackerz, Ischemic Tolerance of Human Skeletal Muscle. *Annals of plastic surgery*, 1991. 26: p. 77-84.
52. Senel, O., et al., Oxygen free radicals impair wound healing in ischemic rat skin. *Ann Plast Surg*, 1997. 39(5): p. 516-23.
53. May, J.W., et al., The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plastic and reconstructive surgery*, 1978. 61(2): p. 256-267.

54. Kalogeris, T., et al., Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *International review of cell and molecular biology*, 2012. 298: p. 229-317.
55. Shalom, A., T. Friedman, and M. Westreich, Effect of aspirin and heparin on random skin flap survival in rats. *Dermatol Surg*, 2008. 34(6): p. 785-90; discussion 790.
56. Shalom, A. and M. Westreich, Effect of high dose and low dose aspirin on survival of random pattern flaps in rats. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery / Nordisk plastikkirurgisk forening [and] Nordisk klubb for handkirurgi*, 2001. 35: p. 117-21.
57. Fichter, A.M., et al., Impact of different antithrombotics on the microcirculation and viability of perforator-based ischaemic skin flaps in a small animal model. *Scientific reports*, 2016. 6: p. 35833-35833.
58. Akan, M., et al., Effects of clopidogrel and high dose aspirin on survival of skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 2005. 39(1): p. 7-10.
59. Shalom, A., M. Herbert, and M. Westreich, Effect of aspirin on random pattern flap survival in rats. *European Journal of Plastic Surgery*, 2000. 23: p. 21-24.
60. Disa, J.J., et al., Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis. *Plast Reconstr Surg*, 2003. 112(6): p. 1534-9.
61. Yu, J.T., A.J. Patel, and C.M. Malata, The use of topical vasodilators in microvascular surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011. 64(2): p. 226-8.
62. Weinzwieg, N., F. Lukash, and J. Weinzwieg, Topical and systemic calcium channel blockers in the prevention and treatment of microvascular spasm in a rat epigastric island skin flap model. *Ann Plast Surg*, 1999. 42(3): p. 320-6.
63. Riza Ercocen, A., et al., THE EFFECTS OF L-ARGININE AND ILOPROST ON THE VIABILITY OF RANDOM SKIN FLAPS IN RATS. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 1998. 32(1): p. 19-25.
64. Kuru, B., et al., Efficacy of postoperative steroids on ischemic skin flap survival in rats. *European Journal of Plastic Surgery*, 2003. 26: p. 79-81.
65. Hamilton, K., et al., The Delay Phenomenon: A Compilation of Knowledge across Specialties. *Craniofacial trauma & reconstruction*, 2014. 7(2): p. 112-118.
66. Myers, M.B., G. Cherry, and M.B. Myers, MECHANISM OF THE DELAY PHENOMENON. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1969. 44(1).
67. Cho, B.-C., et al., The Effects of Surgical and Chemical Delay Procedures on the Survival of Arterialized Venous Flaps in Rabbits. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1998. 102(4).
68. Conoyer, J.M. and J.M. Toomey, Dorsal skin flaps in rats as an experimental model. *Surg Forum*, 1979. 30: p. 510-1.
69. Briggs, P.C., The McFarlane flap. *Plast Reconstr Surg*, 1987. 80(3): p. 472-3.

70. Körlof, B. and O. Ugland, Flaps and flap necrosis. Improving the circulation in skin flaps with Complamin and with Dicoumarol: animal experiments. *Acta Chir Scand*, 1966. 131(5): p. 408-12.
71. Hammond, D.C., et al., The dorsal skin-flap model in the rat: factors influencing survival. *Plast Reconstr Surg*, 1993. 91(2): p. 316-21.
72. Belardinelli, L., C. Antzelevitch, and H. Fraser, Inhibition of late (sustained/persistent) sodium current: A potential drug target to reduce intracellular sodium-dependent calcium overload and its detrimental effects on cardiomyocyte function. *European Heart Journal Supplements*, 2004. 6: p. 3-7.
73. Messerli, F.H., et al., Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. *European heart journal*, 2006. 27(23): p. 2902-3; author reply 2903.
74. Hasenfuss, G. and L.S. Maier, Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol*, 2008. 97(4): p. 222-6.
75. Aslam, S. and D. Gray, Ranolazine (Ranexa®) in the treatment of chronic stable angina. *Advances in Therapy*, 2010. 27(4): p. 193-201.
76. Belardinelli, L., J.C. Shryock, and H. Fraser, Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine. *Heart (British Cardiac Society)*, 2006. 92 Suppl 4(Suppl 4): p. iv6-iv14.
77. Conti, C.R., Inhibition of sodium-dependent calcium overload to treat myocardial ischemia. *Clin Cardiol*, 2006. 29(4): p. 141-3.
78. Roger, V.L., et al., Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2011. 123(4): p. e18-e209.
79. Sun, Z.H., Y. Cao, and H.F. Li, Multislice computed tomography angiography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol*, 2011. 8(2): p. 104-13.
80. Mody, P., et al., Antianginal Agents for the Management of Stable Ischemic Heart Disease: A Review. *Cardiol Rev*, 2016. 24(4): p. 177-89.
81. Arat-Ozkan, A., Ranolazin: Sık sorulan sorular/klinik uygulamada merak edilenler. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 2016.
82. Calderón-Sánchez, E.M., et al., Cardioprotective Effect of Ranolazine in the Process of Ischemia-reperfusion in Adult Rat Cardiomyocytes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016. 69(1): p. 45-53.
83. Dehina, L., et al., Protective effects of ranolazine and propranolol, alone or combined, on the structural and functional alterations of cardiomyocyte mitochondria in a pig model of ischemia/reperfusion. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014. 28(3): p. 257-67.
84. Aldakkak, M., et al., Ranolazine reduces Ca²⁺ overload and oxidative stress and improves mitochondrial integrity to protect against ischemia reperfusion injury in isolated hearts. *Pharmacol Res*, 2011. 64(4): p. 381-92.

- 85.** Zhao, K.-x., et al., Protective effects of ranolazine preconditioning on myocardial ischemia reperfusion injury in rats. *Chinese Journal of cardiovascular Rehabilitation Medicine*, 2018. 27(2): p. 149-154.
- 86.** Virsolvy, A., et al., Antagonism of Nav channels and α 1-adrenergic receptors contributes to vascular smooth muscle effects of ranolazine. *Sci Rep*, 2015. 5: p. 17969.



EK.1.



T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0063

26.11.2020

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Sıçan sırtında oluşturulan random dolaşım paternli deri flebinde ranolazinin flep yaşabilirliği üzerindeki etkisinin araştırılması.

SORUMLU ARAŞTIRMACI : Ast.Dr.Semih ÖZTÜRK. Tıpta Uzmanlık Tezi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi **Plastik Rekonstrüktif ve Cerrahi Kliniği**
(Ast.Dr.Semih Öztürk, Uzm.Dr.Koray Gürsoy, Doç.Dr.Gökhan Koca, Vet.Hk.Doç.Dr.Nihat Yumuşak, Prof.Dr.Meliha Korkmaz, Prof.Dr.Uğur Koçer)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):

KARAR:

639.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.

Prof.Dr.Uğur KOÇER

Doç.Dr.Gökhan KOCA
(Raportör)

Doç.Dr.Nezih SUNGUR

Veteriner Hek. Cengiz TALAYIN
(Raportör ve Kurul Secreteri)

Ahmet Zeki GÜLER
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)

Gülcan BAŞEĞMEZ
(Sivil Üye)

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Semih Öztürk

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dil: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

1. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği (2017- Devam ediyor)
2. Ankara Üniversitesi Kardiyoloji A.B.D. (2014-2017)
3. Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, (2006-2014)
4. Afyonkarahisar Anadolu Öğretmen Lisesi, (2002-2006)

III- Mesleki Deneyim

1. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara (2017- Devam ediyor)
2. Ankara Üniversitesi Kardiyoloji A.B.D., Ankara (2014-2017)