



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ PLASTİK,
REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**OMEPRAZOLÜN RANDOM PATERNLİ SIÇAN FLEP
MODELİNDE FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilmi ŞEN

Ankara 2014



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ PLASTİK,
REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**OMEPRAZOLÜN RANDOM PATERNLİ SIÇAN FLEP
MODELİNDE FLEP YAŞAYABİLİRLİĞİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilmi ŞEN

**Danışman
Op. Dr. Melike ORUÇ**

Ankara 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin süresince iyi bir plastik cerrah olabilmem için her konuda bana destek veren, yol gösteren ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Uğur KOÇER'e ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli tez danışmanım Dr. Melike ORUÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Kliniğimizde eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Gürcan ARSLAN, Doç. Dr. Ahmet TERZİOĞLU, Doç. Dr. Nezih SUNGUR ve Başasistan Dr. Yüksel KANKAYA, Uzm. Dr. Koray GÜRSOY ve Uzm. Dr. Mert ÇALIŞ'a,

Bilgi ve deneyimlerini aktarmanın yanında her zaman bana destek olan değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Gürhan ULUSOY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve eğitimimde emeği geçen Prof. Dr. Yusuf Kenan ÇOBAN, Doç. Dr. Muhammet URALOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Halit BAYKAN ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÖZKÖSE'ye

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte aynı ortak kaderi paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve bana her zaman her konuda destek olan kliniğimiz hemşireleri ve diğer çalışanlarına,

Sintigrafik çalışmalar esnasında fikir alışverişinde bulunduğum, çalışmamın yürütülmesi hususunda yol gösteren ve önemli katkıları olan Dr. Gökhan KOCA'ya,

Gayretleri, yardımları ve özverili çalışmalarından dolayı hastanemiz deney hayvanları laboratuvarı çalışanlarına,

Çalışmanın patolojik değerlendirme aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen sağlık memuru Mehmet SAĞIR'A,

Beni büyütüp bugünlere getiren, hayatın her kademesinde yardımlarını esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve eşimin annesi, babası ve kardeşlerine,

Her daim yanımda olan, hayat arkadaşım, fedakar, sevgili eşime ve asistanlığın doğası gereği yeteri kadar zaman ayıramadığım çocuklarıma,

Çok teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	x
ÖZET	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DERİ	3
2.1.1. Deri Anatomisi	3
2.1.2. Deri Kan Akımı	4
2.1.3. Deri Kan Akımının Düzenlenmesi	7
2.1.4. Flep Kaldırıldıktan Sonra Oluşan Fizyolojik Değişiklikler	8
2.1.5. Flep Kaldırıldıktan Sonra Oluşan Metabolik Değişiklikler	10
2.1.6. Anjiogenez	11
2.1.7. Flep Nekrozu	13
2.1.8. Nitrik Oksit.....	17
2.2. FLEPLER.....	17
2.2.1. Tanımlar	17
2.2.2. Fleplerin Tarihi Gelişimi	18
2.2.3. Fleplerin Sınıflandırılması	19
2.2.4. Deri Fleplerinin Sınıflandırılması	20
2.2.4.1. Kanlanmalarına (Vasküler Anatomiye) Göre Sınıflandırılması	20
2.2.4.1.1. Random Paternli (Rastgele Dolaşimli) Flepler.....	20
2.2.4.1.2. Aksiyel Paternli (Arteryel Dolaşimli) Flepler	20
2.2.4.2. Hareket Şekline Göre Sınıflandırılması	21
2.2.4.2.1. Lokal Flepler	21
2.2.4.2.1.1. Rotasyon Flebi.....	21

2.2.4.2.1.2. Transpozisyon Flebi	22
2.2.4.2.1.3. İnterpolasyon Flebi.....	23
2.2.4.2.1.4. İlerletme Flepleri	23
2.2.4.2.2. Uzak Flepler	25
2.2.4.2.2.1. Direkt Flepler	25
2.2.4.2.2.2. İndirek Flepler	25
2.2.4.2.2.3. Serbest Flepler	25
2.2.5. Hayvan Modelleri.....	26
2.2.5.1. Sıçan Derisinin Anatomisi	26
2.2.5.2. Sıçan Sırt Derisinin Arteriyel Kanlanması	26
2.2.5.3. Sıçan Sırt Yarımada Flebi.....	27
2.2.6. Omeprazol	29
2.2.7. Gastrin	30
2.2.8. Heparin-Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü (HB-EGF)	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. DENEY VE DENEKLER.....	33
3.2. KULLANILAN ALET VE MALZEMELER.....	33
3.3. AMELİYAT YÖNTEMİ	34
3.4. DENEY PROTOKOLÜ ve DENEKLERİN GRUPLANDIRILMASI	37
3.5. DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ	38
3.5.1. Klinik Gözlem ve Yüzey Alanının Değerlendirilmesi.....	38
3.5.2. Radyonüklid Çalışma (Sintigrafi ile Görüntüleme).....	40
3.5.3. Histopatolojik İnceleme	47
3.5.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	50
4. BULGULAR	51
4.1. YÜZEY ALANI DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	51
4.2. RADYONÜKLİD ÇALIŞMA (SİNTİGRAFİK GÖRÜNTÜLEME) SONUÇLARI.....	55
4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI	60
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR.....	78
7. KAYNAKLAR.....	80

KISALTMALAR

AMP	: Adenozin Monofosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CBO-P11	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptör inhibitörü
CD31	: PECAM-1; Trombosit Endotelial Adhezyon Molekülü
CO₂	: Karbondioksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
E	: Epinefrin
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR	: Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
ErbB-1	: Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü [EGFR=Her1(Heregulin-1)]
ErbB-4	: Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü [EGFR=Her1(Heregulin-4)]
FAP	: Flep Alanı Pikselli
FARS	: Flep Alanı Radyoaktivite Sayımı
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GlyG17	: Glisinle Genişletilmiş Gastrin-17
G14	: 14 Aminoasitten Oluşan Gastrin
G17	: 17 Aminoasitten Oluşan Gastrin
G34	: 34 Aminoasitten Oluşan Gastrin
G-CSF	: Granülosit Koloni Sitümüle Edici Faktör
HB-EGF	: Heparin-Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü
HCl	: Hidroklorikasit
HE	: Hematoksilen Eozin

HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
H⁺/K⁺-ATPaz	: Hirojen Potasyum-ATPaz
IL	: İnterlökin
İA	: İlgi Alanı
İM	: İntramüsküler
LTC	: Lökotrien C
LTD	: Lökotrien D
L-NAME	: N-nitro-L- arjinin Metil Ester
MAPK	: Mitojen-aktivatö Protein Kinaz
MMP	: Matriks Metalloproteinazları
mRNA	: Elçi Ribonükleik Asit
NE	: Norepinefrin
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Steroid Olmayan Anti İnflamatuar İlaç
ODY	: Ortalama Damar Yoğunluğu
OMP	: Omeprazol
O₂	: Oksijen
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGE1	: Prostoglandin E1
PGF_{2α}	: Prostoglandin F2 Alfa
PGI₂	: Prostosiklin
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PI3K	: Fosfotidilinositol 3-kinaz
RNA	: Ribonükleik Asit
ROI	: Region of Interest
ROS	: Reaktif Oksijen Radikalleri
SD	: Standart Sapma

SEYÇ	: Serbest El Yöntemiyle Çizilen
SF	: Serum Fizyolojik
SOD	: Süperoksit Dismutaz
s-HB-EGF	: Çözünebilir HB-EGF
Tc99m-PO⁴	: Teknesyum Perteknetat
TGF-α	: Transforme Edici Büyüme Faktörü – Alfa
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- Beta
TNF-α	: Doku Nekroz Faktörü Alfa
TRAM	: Transvers Rektus Abdominis Kası
TXA₂	: Tromboksan A2
t-PA	: Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü
U-937	: İnsan Makrofaj Benzeri Hücre
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 3.1:	Sıçanın her iki iliak kemik çıkıntısından başlayan 3x9 cm'lik flebin kalıp yardımıyla çizilmiş hali	35
Resim 3.2:	Deri flebinin pannikulus karnosus kasıyla birlikte kaldırılması	36
Resim 3.3:	Kraniyal, kaudal ve her iki lateralden flebe giren damarların görünümü	36
Resim 3.4:	Tekrar yerine dikilmiş flep	37
Resim 3.5:	Grup 1(kontrol) den 4. hayvana ait flep toplam alanının bilgisayar programı (Digimizer®) yardımıyla hesaplanması	39
Resim 3.6:	Grup 3 (çalışma) grubundan 7. hayvana ait flep toplam alanının bilgisayar programı (Digimizer®) yardımıyla hesaplanması	39
Resim 3.7:	Grup 1(kontrol) den 4. hayvana ait flep nekroz alanının bilgisayar programı (Digimizer®) yardımıyla hesaplanması	40
Resim 3.8:	Grup 3 (çalışma) grubundan 7. hayvana ait flep nekroz alanının bilgisayar programı (Digimizer®) yardımıyla hesaplanması	40
Resim 3.9:	Flep alanı hesabı için resimler çekildikten ve dikişler alındıktan sonra radyonüklid maddeyi vermek için kuyruk veninden damar yolu açılması.	41
Resim 3.10:	Gama kamera altında pinhole kolimatör kullanılarak sintigrafi çekimi	42
Resim 3.11:	Sıçanın vücudundaki radyoaktif maddenin flebin görüntüsünü kirletmemesi için sadece flep açıkta bırakılacak şekilde sıçanın tüm vücudunun kurşun tabakalar ile kapatılması ve iç yüzü su geçirmez naylon dış yüzü kağıt olan örtü ile sarılması.	42
Resim 3.12:	Kontrol grubundan (grup no:1, rat no:2) bir sıçanın deney sonrasına ait sintigrafi görüntüleri. Flep görüntüsü üç eşit ilgi alanına (A, B, C) bölünüp ölçümler yapılmıştır.	43

Resim 3.13:	Çalışma grubundan (Grup no:2, Rat no:4) bir sıçanın deney sonrasına ait sintigrafi görüntüleri. Flep görüntüsü üç eşit ilgi alanına (A, B, C) bölünüp ölçümler yapılmıştır.....	44
Resim 3.14:	Kontrol grubundan (Grup 1, rat no:2) bir sıçanın deney sonrasına ait sintigrafi görüntüleri.	45
Resim 3.15:	Çalışma grubundan bir sıçanın (Grup no:2, Rat no:4) deney sonrasına ait sintigrafi görüntüleri.	46
Resim 3.16:	Hematoksilen Eozin ile boyanmış 100x büyötmeye ait bir görüntü (X100, OLMPUS BX51).....	48
Resim 3.17:	CD31 ile boyanmış 100x büyötmeye ait bir görüntü (X100, OLMPUS BX51).	48
Resim 3.18:	Hematoksilen eozin ile damar sayımının yapıldığı 400x büyötmeye ait bir görüntü, beyaz oklar eritrosit içeren damarları, siyah oklar eritrosit içermeyen damarları göstermekte (X400, OLMPUS BX51).....	49
Resim 3.19:	CD31 ile damarların boyanması, x400 büyötmeye ait bir görüntü. Beyaz oklar CD31 ile boyanmış damarları göstermekte (X400, OLMPUS BX51).	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 2.1: Deri Anatomisi	4
Şekil 2.2: Derinin Kanlanması.....	5
Şekil 2.3: İskemi ve reperfüzyon sonrası hücrenel hasara neden olan serbest oksijen radikalinin oluşumu	15
Şekil 2.4: Deri Fleplerinin kanlanmalarına göre sınıflandırılması	21
Şekil 2.5: Rotasyon Flebi.....	22
Şekil 2.6: Transpozisyon flebi.	22
Şekil 2.7: İnterpolasyon flebi.	23
Şekil 2.8: V-Y ilerletme flebi (sol) ve Tek pediküllü ilerletme flebi (sağ).....	24
Şekil 2.9: Sıçan sırt derisinin kanlanması.	27
Şekil 2.10: Omeprazolün kimyasal yapısı	29

TABLolar ve GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4.1. Digimizer® programı ile yapılan yüzey alan incelemesinde nekroze alan ve total alan ölçümlerinin sayısal verileri	52
Tablo 4.2. Digimizer® programı ile yapılan yüzey alan incelemesinde nekroze alan yüzdelerinin gruplar arası Ort±SD olarak karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.3. Sintigrafik inceleme toplam flep alan pikseli (FAP) ve serbest el yöntemi ile çizim flep alan pikseli (SEYÇ FAP) verileri ile nekroze alan ve ilgi alan yüzdeleri ölçüm değerleri	57
Tablo 4.4. Sintigrafik incelemede hesaplanan nekroze alan yüzdelerinin Ort±SD olarak gruplar arası karşılaştırılması	58
Tablo 4.5. Sintigrafik incelemede hesaplanan İlgi alanı A, B ve C bölgelerinin Ort±SD olarak gruplar arası karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.6. Histopatolojik incelemede proksimal (a), orta (b) ve distal (c) üçte birlik bölgelerinde bakılan damar sayım verileri	63
Tablo 4.7. Histopatolojik incelemede proksimal (a), orta (b) ve distal (c) üçte birlik bölgelerindeki damar sayımlarının Ort±SD olarak karşılaştırılması.....	64
Grafik 4.1. Topografik olarak ölçülen toplam flep alanlarının karşılaştırılması	53
Grafik 4.2. Digimizer® programı ile yapılan yüzey alan incelemesinde nekroze flep alan yüzdelerinin Ort+SD değerlerinin gruplar arası grafiksel karşılaştırılması.....	54
Grafik 4.3. Sintigrafik incelemede elde edilen nekroze flep alan yüzdelerinin Ort±SD olarak gruplar arası karşılaştırılması.....	58
Grafik 4.4. Sintigrafik incelemede hesaplanan İlgi alanı A, B ve C bölgelerinin Ort±SD olarak gruplar arası yığılmış sütun grafik üzerinde karşılaştırılması	59
Grafik 4.5. Histopatolojik incelemede damar sayımlarının Ort±SD olarak gruplar arası ve proksimal (a), orta (b) ve distal (c) bölgelerinin karşılaştırılması	64

ÖZET

Giriş ve Amaç: Gerek flep cerrahisi gerekse diğer cerrahi işlemler sırasında analjezik ve antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) sıklıkla kullanılmakta olup, bu ilaçların yan etkisinden mideyi korumak amacıyla proton pompa inhibitörleri oldukça sık kullanılmaktadır. Literatürde proton pompa inhibitörlerinin (PPI) mide asit salgısını güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve rebound etkiyle gastrin salınımını artırdığı ve gastrininde yapılan bir çok çalışmada anjiogenezi artırdığı bildirilmiştir. Bu fikirden hareketle bir proton pompa inhibitörü olan omeprazolün flep yaşayabilirliği üzerine olumlu yönde etkisi olabileceğini düşündük. Literatür taramamızda bununla ilgili çalışmaya rastlamadık ve bu çalışmamızda omeprazolün flep yaşayabilirliği üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ortalama 18 haftalık, 161-210 g ağırlığında 35 adet Winstar-Albino tipi dişi sıçanlar rastgele olarak 5 gruba ayrıldı. Tüm grupların dorsal cilt bölgesi distal bazlı random paternli 3x9 cm boyutlarında McFarlane flep şeklinde 7. günde eleve edildi ve 14. günde tüm hayvanların sintigrafik tetkikleri yapıldıktan ve dorsal cilt fleplerinden histopatolojik çalışma için numune alındıktan sonra sakrifiye edildi.

1. grup kontrol grubu olarak belirlendi ve 14 gün boyunca intraperitoneal yolla sadece distile su verildi. 2. grup 1.çalışma grubu olarak belirlendi ve 14 gün boyunca 10 mg/kg/gün tek doz şeklinde intraperitoneal yolla Omeprazol verildi. 3. grup 2.çalışma grubu olarak belirlendi ve 14 gün boyunca 40 mg/kg/gün tek doz şeklinde intraperitoneal yolla Omeprazol verildi. 4. grup 3.çalışma grubu olarak, 5. grup 4. çalışma grubu olarak belirlendi ve preoperatif bu iki gruba ilk 7 gün boyunca intraperitoneal yolla sadece distile su verildi. 7.günden sonra (postoperatif 7 gün boyunca) 4. gruba 10 mg/kg/gün tek doz, 5. gruba 40 mg/kg/gün tek doz şeklinde intraperitoneal yolla Omeprazol verildi.

Grup 2 den ve grup 3 ten birer hayvan çalışma tamamlanmadan bilinmeyen nedenlerle öldü. Yaşayan ratlarda yara yeri enfeksiyonu veya sistemik enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Deneyin on dördüncü gününde fleplerdeki canlı alan, fotoğraf üstünden yapılan bilgisayar programı analiziyle ve sintigrafi yöntemleriyle

değerlendirildi. Buna ek olarak fleplerden alınan biyopsilerde damar sayısı değerlendirildi.

Bulgular: Fotoğrafik inceleme ile yaptığımız yüzey alanı değerlendirmesinde deney grupları ve kontrol grubundaki toplam flep alanları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Nekroze flep alanlarının karşılaştırılmasında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde kontrol grubu olan Grup 1’de nekroze flep alan yüzdesi % 51,4±5,7 (Ort±SD), Grup 4’te % 8,1±1,2 (Ort±SD), Grup 2’de % 8,3±3,7 (Ort±SD), Grup 3’te % 8,9±1,5 (Ort±SD) ve Grup 5’te % 9,8±1,6 olarak bulunmuştur. Grupların kontrol grubu ile olan ikili karşılaştırmalarında bu farkların istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Sintigrafik incelemede gruplar arasındaki nekroze flep alan yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmalarında kontrol grubu olan Grup 1’de nekroze flep alan yüzdesi % 48,2±6,4 (Ort±SD), Grup 4’te % 6,7±1,3 (Ort±SD), Grup 3’te % 7,4±3,3 (Ort±SD), Grup 2’de % 7,6±3,3 (Ort±SD) ve Grup 5’te % 8,1±3,6 olarak bulunmuştur. Grupların kontrol grubu ile olan ikili karşılaştırmalarında bu farkların istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışma grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı izlendi ($p>0,05$).

Histopatolojik incelemede proksimal bölge olan ‘a’ bölgesinde ortalama damar sayımlarında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde proksimal üçte birlik bölge olan ‘a’ bölgesi, kontrol grubu olan Grup 1’de ortalama damar sayımı 3,9±0,6 (Ort±SD), Grup 2’de 7,5±2,7 (Ort±SD), Grup 3’te 6,8±1,0 (Ort±SD), Grup 4’te 6,9±1,6 (Ort±SD) ve Grup 5’te 7,1±1,3 (Ort±SD) olarak bulunmuştur. Her grup kontrol grubuna göre ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı izlendi ($p>0,05$).

Orta üçte birlik bölge olan 'b' bölgesi incelendiğinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmamıştır ($p>0,05$).

Distal üçte birlik bölge olan 'c' bölgesi incelendiğinde ortalama damar sayımlarında gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde Grup 1'de ortalama damar sayımı $0,1\pm 0,0$ (Ort \pm SD) Grup 2'de $7,8\pm 3,5$ (Ort \pm SD), Grup 3'te $8,1\pm 1,9$ (Ort \pm SD), Grup 4'te $7,7\pm 1,5$ (Ort \pm SD) ve Grup 5'te $7,5\pm 1,8$ (Ort \pm SD) olarak bulunmuştur. Her grup kontrol grubuna göre ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı izlendi ($p>0,05$).

Sonuçlar: OMP'nin tüm çalışma gruplarında flep yaşayabilirliğini ileri düzeyde artırdığı görülmüş olup çalışma grupları arasında bir fark olmadığı görüldü. Bu çalışmada kullanılan farklı dozda ve farklı sürelerdeki OMP'nin flep yaşayabilirliği üzerine etkisinin çalışma grupları arasında farklı olmadığı görüldü.

Klinikte, hem oral hemde parenteral yolla kullanılabilen, ucuz, kolay ulaşılabilen ve oldukça yaygın kullanılan OMP'nin, anjiyogenezi artırarak hem flep boyutlarının arttırılması hem de hastanede kalış süresinin kısaltılması ve de hastane masraflarının azaltılması amacı ile fleplerle doku defekterinin tedavisinde kullanılabilen bir ilaç olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Omeprazol, flep yaşayabilirliği, sıçan, McFarlane flep, proton pompa inhibitörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Flep cerrahisi, Plastik Cerrahi uygulamalarında, oldukça sık gerçekleştirilen işlemlerden birisidir. Doğumsal yada edinsel sebeplerle doku eksikliği oluşan hallerde, onarım maksadı ile vasküler pedikülü korunarak eleve edilen ve doku eksikliği olan alanlara aktarılan, deri-deri altı dokuyu içeren yapıya deri flepleri denir. Plastik rekonstrüktif ve estetik cerrahide cilt defektlerinin onarımı için cilt flepleri oldukça sık kullanılmaktadır. Fakat flep dolaşımının daha az olduğu distal parçada iskemi nedeniyle oluşan nekroz, defekt onarımında gecikmeyle sonuçlanmakta ve ikincil müdahalelere ihtiyaç doğurmaktadır. Bu nedenle, bir flebin yaşayan kısmının artırılması diğer bir deyişle flepteki nekroz oranının azaltılması, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'nin başlıca araştırma alanları arasına girmiştir. Artan anatomik çalışmalar sonucu fleplerin kanlanma paternlerinin daha iyi anlaşılması ile flep viabilitesini artıracak yöntemleri bulmaya dönük çalışmalarda artmıştır.

Flep sağkalımı, flep içi vasküler yapılanmaya bağlıdır. Flep içi vasküler anatomi ve vasküler fizyoloji flep cerrahisinde başarı ya da başarısızlığı belirler. Deri flepleri göreceli olarak daha az kan akımına ihtiyaç duyarlar, metabolik ihtiyaçları kaslara kıyasla daha azdır ve iskemi süresine kaslardan daha uzun süre dayanırlar. Çok sayıda tıbbi ajanın flep yaşayabilirliğinin ve flep perfüzyonunun düzelmesine yönelik farklı etkinlik gösterdiği bildirilmektedir. Bir çoğunun deneysel olarak etkili olduğu gösterilsede, öngörülebilir klinik etkileri hala kanıtlanamamıştır.

Omeprazol mide asit salgısını çok güçlü bir şekilde bloke eden ilk bulunan benzimidazol türevidir. Omeprazol benzimidazol sulfoksit yapılı bir ön ilaçtır (1).Gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit salgısını doza bağımlı olarak tam veya tama yakın düzeyde baskılar. Hidrojen iyonunun gastrin salgılanması üzerinde yaptığı feedback inhibisyonu kaldırdığı için mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak artırır; gastrinin plazma düzeyini yükseltir (2).

Gastrik asiditenin baskılanması tek doz omeprazolu takiben ilk bir saat içerisinde başlar ve iki saat içerisinde en üst düzeye ulaşır. 24 saatin sonunda maksimum etkinin yaklaşık yarısı hala mevcuttur ve bir miktar baskılanma üç güne kadar sürebilir. İlacın kesilmesini takip eden üç ile beş gün içerisinde asit salgılanması kısmen geri gelir. Fakat tam manasıyla geri dönüş haftalarca sürebilir (3,4).

Artmış serum gastrin düzeylerinin vücuttaki etkilerini incelemek için yapılan çalışmalarda serum gastrin düzeyi ile serum HB-EGF düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve gastrinin HB-EGF düzeyini yükselterek angiogenezi artırdığı gösterilmiştir. HB-EGF'nin in vivo şartlarda neovaskülarizasyonu arttırdığı bilinmektedir (5). Bir tümoral yapının etrafında gelişen iskemik ve nekrotik alanlarda artmış vaskülaritenin direkt olarak HB-EGF ile indirekt olarak gastrin ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (6,7).

Omeprazolün hipergastrinemiye yol açarak dolaylı yoldan anjiogenezi artırıcı etkisi nedeniyle deri fleplerinin yaşayabilirliğine etkisi olabileceği düşünüldü. Literatür taramalarında benzer bir çalışmaya rastlanmadığından bu çalışma planlandı. Bu amaçla deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan kaudal bazlı rastgele dolaşımli sırt yarımada deri flebi modelinde parenteral yolla farklı dozlarda ve farklı sürelerde omeprazol kullanımının flep yaşayabilirliği üzerine etkisi incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERİ

2.1.1. Deri Anatomisi (8)

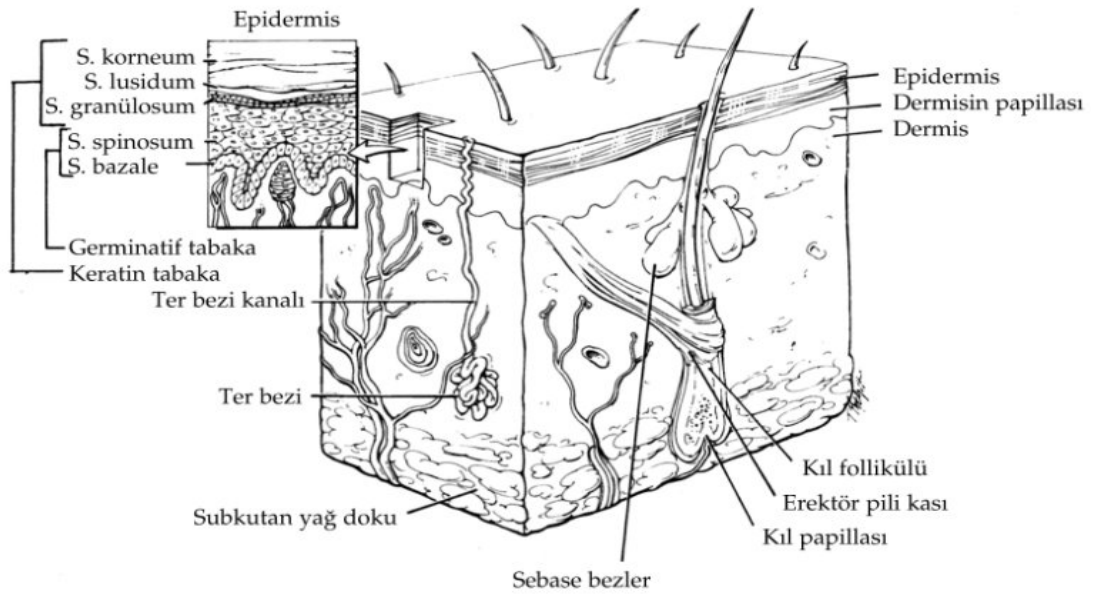
Deri, vücut yüzey alanının tamamını kaplar ve sindirim, solunum ve ürogenital sistem epiteliyle devam eder. His, fiziki engel ve vücut ısısının regülasyonu vazifelerine ilave olarak vitamin D metabolizması için mühim bir organdır. Aşağı yukarı 1,8 m²'lik yüzey alanıyla insan vücudunun en büyük organı olup, vücut ağırlığının %16'sını teşkil eder. Deri, epidermis ve dermis olmak üzere iki ana tabaka içerir.

Epidermis kalınlığı vücuttaki yerine göre farklılık göstermektedir. Göz kapağında kalınlığı 0,04 mm olup palmar bölgede yaklaşık 1,6 mm'dir. Melanosit, Keratinosit, Langerhans hücresi ve Merkel hücresi olmak üzere dört ayrı hücre tipi barındırmaktadır. Derinin epidermis tabakası embriyolojik hayatın üçüncü haftasında gelişir. Beş tabakalı son şeklini yaklaşık altıncı ayda alır: En üst tabakası stratum korneum'u, sırasıyla stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum ve en alt tabakası stratum germinativum izler. Bu tabakaların tümü sadece palmar ve plantar bölgede bulunurken yalnızca stratum korneum ve stratum germinativum tabakaları vücudun tüm derisinde bulunur. Epiderminin asli görevi vücudu, dışardan gelebilecek fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik ajanlardan ve güneş ışığının zarar verici etkilerinden korumaktır.

Mezodermden gelişen dermis, aşağı yukarı 1-2 mm kalınlıkta olan epiderminin 15-40 katı kalınlıktadır. Epidermise kıyasla daha az hücre içerip daha çok destekleyici hücresel matriks olan kollajen ile elastin liflerini içerir. Derinin kıvamı ve elastikiyetini sağlayan tabakasıdır. Dermis, ciltteki bütün vasküler, nöral, lenf, glandüler yapılar (yağ, ektrin ve apoktrin bezler), kıl kökleri ve

deri adalelerini barındırmaktadır. Papiller tabaka, epidermisle münasebeti olan yüzeyel tabaka olup kan dolaşımından zengindir. Retiküler dermis, dikey yerleşmiş kollajen liflerden ve bunların arasında yer alan elastik liflerden oluşur. Retiküler dermis, papiller dermise kıyasla daha az hücre ve daha az matriks içermektedir.

En önemli yağ deposu olan subkütan yumuşak doku, gevşek areolar doku ile beraber adipoz hücrelerini barındırır, derin yüzeyi altında bulunan kas fasyasına sıkıca bağlıdır (Şekil 2.1).



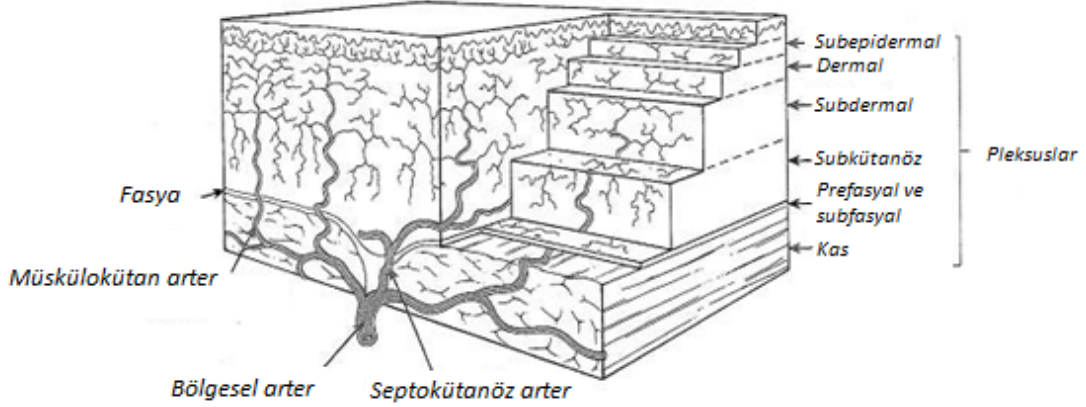
Şekil 2.1: Deri Anatomisi (9).

2.1.2. Deri Kan Akımı

Derinin kanlanması deriye sadece oksijen sağlamaz, bunun yanında, bu kan akımı sayesinde, termoregülatuar ve immünolojik bir dizi işlev yerine getirilmiş olur. Derinin damarsal ağı bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Cormack ve Lamberty deri fleplerinin arteriyel anatomisini, fasiokutanöz arterler, muskulokutanöz perforatör arterler, ve direk kutanöz arterler şeklinde sınıflamıştır (10).

Cilt dolaşımı 3 anatomik düzeyde (fasya, deri altı yağ dokusu ve deri) yer alır. Septokutan ve muskulokutan olmak üzere iki tip kutanöz arter tarafından

kanlanan beş tane damarsal pleksus vardır. Bu pleksuslar fasyal, subkutanöz, subdermal, dermal ve subepidermal olarak adlandırılırlar (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Derinin Kanlanması (11).

Fasyal pleksus: Kaynak (source) arterden gelen damarlar derin fasya seviyesinden geçerek bir pleksus oluştururlar. Bu yüzden flep cerrahisi esnasında derin fasyanın flebe dahil edilmesi flep viabilitesi açısından güvenlidir. Fasyal pleksus; fasyanın altında bulunan subfasyal pleksus ve fasyanın üzerinde bulunan prefasyal pleksus olmak üzere iki şekildedir. Subfasyal pleksus ise nisbi olarak minör özelliktedir. Flep viabilitesini sağlama kabiliyetinden yoksundur. Prefasyal pleksus dominant dağılım sistemidir. Fasyokutan, muskulokutan ve septokutan arterlerden kaynak alır (12).

Vücudun farklı alanlarında bu damarların dolaşıma katkı oranları farklılık göstermektedir. Mesela gövdede muskulokutan sistem baskın iken uzuvlarda septokutanöz sistem baskın olmaktadır.

Subkutanöz Pleksus: Ciltaltı yağ dokusu içinde yer alan, yüzeysel ve derin olmak üzere ciltaltı yağ dokusunu ikiye ayıran, yüzeysel fasya içindeki arter ve venlerden oluşmuş yatay ve doğrusal yerleşimli vasküler bir pleksustur.

Subdermal Pleksus: Derinin esas kan akımını sağlar. Bu pleksusu, Subkutan pleksustan çıkan dallar retiküler dermisle alttaki subkutan yağ dokusu arasında oluşturur. Buradan çıkan dallar altta ve üstte seyrederek cilt, yağ doku ve

cilt eklerini besler. Dermal pleksusa verdiği dallar arasındaki yaygın anastomozlar beslenmeyi ileri derecede artırmaktadır. Bu pleksusun esas görevi en üstte bulunan iki pleksusun beslenmesidir. Venöz dolaşım ağına da sahip olmasına rağmen baskın olan damarsal yapı arterlerdir.

Dermal ve Subepidermal Pleksuslar: Bu pleksuslar derinin gerçek kan dolaşımını sağlar. Dermal papiller çıkıntılarının alt sınırından dermo-epidermal alana kadar bulunur. Dermal pleksusta hakim olan yapı arteriyollerdir. Bunlar izole kas bölgelerine sahiptir ve ısı düzenlemesi başlıca işlevleridir. Subepidermal pleksusta hakim olan damarsal yapıya kılcal damarlardır ve bunların esas görevleri beslenmedir (12).

Segmental damarlar derin dokulardan yüzeysel dokulara doğru seyrederken her biri vücudun belirli alanını besleyen damarlar verir. Bu damarlar kaslar arasında bulunan fibröz septaları takip ederek, doğrudan bir kısmı cilde, çoğuysa kas içine giden dallara ayrılır. Doğrudan cilde giden dallara septokutan damarlar, kas içinden geçerek cilde ulaşan damarlara muskulokutan damarlar adı verilir. Septokutan damarların bazıları deri altında yüzeysel olarak seyreder. Doğrudan deriyi besleyen bu damarlar, direkt kutanöz damarlar olarak isimlendirilirler. Ciltte derin pleksus, subkutan dokuyla derin dermis arasında yer alır. Yüzeysel pleksus, papiller ve retiküler dermis birleşim yerinde yer alır (13).

Çoğu flep random pediküllü olarak tasarlanır ve tasarlanırken uzunluk ve genişlik arasındaki oran basitçe belirlenir. Baş ve boyundaki fleplerde bu oran 4:1, 5:1 olurken alt ekstremitteki fleplerde güvenli oran 1:1, 1:2'dir. Cildin kanlanma alanlarıyla alakalı topografik tanımlama çalışmaları ilk kez bir Alman anatomist Manchot tarafından 1889'da kadavrular üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sonraki dönemlerde Fransız cerrah-anatomist Salmon 1936'da geliştirmiştir. Kadavralarda damar içi radyografik madde enjeksiyonları yaparak ciltte arteriyel sisteme ait detayları elde etmiştir. 1983'de Spalteholz kaslar ve sonrasında fasyal septalar arasından cilde ulaşan arteriyel sistemleri tanımlamıştır. Bu çalışma da fasyakutanöz ve muskulokutanöz fleplerin temelini oluşturmuştur. Bu çalışmalar anatomik temelde açıklayıcı fakat; potansiyel bölgesel vasküler kanlanma hakkında eksikti.

Periferik damarsal topografik çalışmaları Manchot ve Salmon, Taylor ve arkadaşları yapmış ve anjiyozom konseptini tanımlamışlardır. Kompozit doku bloklarında bölgesel kanlanmayı sağlamada arter ve ona ait ven sisteminin birlikte kanlanmayı sağladığını göstermişlerdir. Anjiyozom kavramı dinamik bir kavramdır. Her anjiyozom arteriyozom ve venozomlar olarak alt tiplerine ayrılırlar. Her bir anjiyozomkomşu alandaki anjiyozom ile ya bağlantı halindedir ve anostomoz yapar buna “true anostomoses” denir. Veya kalibrasyonu inceleyerek diğer anostomoz ile bağlantı kurar buna da “choke anostomoses” adı verilir. Flep “delay” işlemi uygulandığında “choke anostomoses”, “true anostomoses” kalibrasyonuna genişler. Bir sonraki aşamada Taylor ve Minabe damarsal alanları tam olarak tanımlayabilmek için Salmon’un “retiform anostomoses” kavramını “choke anostomoses” kavramı ile birleştirmişlerdir. Arteriyel sisteme eşlik eden venöz bağlantıların olduğunu belirtmişlerdir. Bu venlerin kapak içermediği ve her iki yönde kan akımına izin verdiği belirtilmiştir. Bu sayede ters akımlı flepler tasarlanmış ve fizyolojileri aydınlatılabilmektedir (13,14).

2.1.3. Deri Kan Akımının Düzenlenmesi (15)

Kan akımının düzenlenmesini; ısı, endotel aracılı vazokonstriksiyon, nöral kontrol, vizkozite gibi çok sayıda faktör etkiler. Derinin mikrodolaşımını, arteriöl, venül, arteriovenöz anastomozlar ve kapillerler meydana getirir. Besin alışverişi ve atıkların uzaklaştırılması bu düzeyde gerçekleştirilir. Sempatik innervasyon esas olarak arteriyoller, prekapiller sfinkterler ve arteriovenöz anastomozlar üzerinden etkili olur. Deri kılcal damar yoğunluğu $16-55/\text{mm}^2$ 'dir. Deride normal toplam kan akımı $20\text{ml}/\text{dk}/100\text{g}$ 'dır.

Cilt kan akımı lokal ve sistemik faktörlerle regüle edilmektedir. Sistemik kontrol de nöral ve hümorale düzenleme ile olmaktadır. Bunlardan nöral (sinirsel) düzenleme baskındır ve primer olarak sempatik lifler ve α -adrenerjik reseptörler aracılığıyla vazokonstriksiyon gerçekleşirken β -adrenerjik reseptörlerle vazodilatasyon gerçekleşir. Ayrıca arteriovenöz anastomozlarda yer alan serotenerjik reseptörler de vazokonstriksiyona neden olur. Hümorale (salgısal) regülasyon α -

adrenerjik reseptörleri etkileyen epinefrin ve norepinefrin benzeri vazoaaktif maddeler ile olur. İlaveten tromboksan A2 (TXA₂), serotonin, ve prostoglandin F2 alfa (PGF_{2α}) vazokonstriksiyona neden olurken Prostoglandin E1 (PGE1), prostoglandin I2 (prostosiklin), bradikinin, histamin, lökotrien C4 (LTC4) ve LTD4 de vazodilatasyona neden olur.

Lokal olarak kan akımının regülasyonunda, hipoksi, hiperkapni ve asidoz gibi metabolik faktörler önemlidir ve bunlar vazodilatasyona neden olur. Doku perfüzyon basıncının artması miyojenik refleksi sitümüle ederek kapiller basıncı düşük tutmak amacıyla vazokonstriksiyona neden olur. Bilhassa bu mekanizma 100 mikronun altındaki arteriollerde belirgindir.

Lokal hipertermi vazodilatasyona neden olurken, lokal hipotermi direk vasküler düz kasa etki ederek vazokonstriksiyona neden olur.

Damar endoteli vazoaaktif maddeler salgılayarak kan akımının regülasyonunda önemli bir görev alır. Arteryal duvarda meydana gelen hasar, sempatik uyarı olmasa bile bazal vazokonstriksiyona yol açar.

Kanın akışkanlığında bozulmaya (reolojik) bağlı olarak da kan akımında değişiklikler olabilmektedir. Derin aneminin flep distalinin dolaşımını arttırdığını ve azalttığını bildiren zıt görüşlü yayınlar vardır. Dahası Orak hücreli anemide yada polisitemide flep distalinin viabilitesi azalmıştır.

2.1.4. Flep Kaldırıldıktan Sonra Oluşan Fizyolojik Değişiklikler

Bir flebin viabil olmasını sağlayan kendisine ait bir beslenme kaynağı bulunmaktadır. Şekil ve işlevin tekrar sağlanmasında bu kaynak, fleplere büyük bir üstünlük tanır. Bir flebin canlılığı kendine ait dolaşımına bağlı olduğundan, flebin vasküler fizyolojisinin tümünden anlaşılıp optimize edilebilmesi, başarı ile başarısızlık arasındaki farkı oluşturur. Fleplerde kanlanma, birbiriyle ilişkili makrodolaşım ve mikrodolaşım olmak üzere iki ana sistemden meydana gelir. Bu kaynaklar sistemik

ya da çevreye ait etmenlerden etkilenebilir ve bu etkilenimler kanlanmayı ve dolayısı ile de canlılığı dramatik olarak etkileyebilirler. Flep planlamasında makrodolaşımın anatomisi baz alınır. Flebin makrodolaşımı, flebin tamamındaki hücrel metabolizmanın esasını oluşturan oksijenin ve besinlerin taşınması, karbondioksit ve metabolik artıkların uzaklaştırılmasına sağlayan mikrodolaşım yatağını oluşturur. Kanlanma ve perfüzyon kontrolünün çoğu kısmı arteriol, kapiller, venül ve arteriovenöz anastomozlardan meydana gelen mikrodolaşım seviyesinde gerçekleşmektedir. Bütün bunlara ilaveten derinin, dolaylı olarak tasarlanan fleplerin kanlanma paterni, yalnızca deri değil tüm dokulardan kaynaklı 3 boyutlu bir damar ağından oluşmaktadır (16).

Deriye olan kan akımının esas kontrol merkezi arterioler seviyededir. Sempatik uyarı prekapiller sfinkter, arteriyol ve arteriovenöz anastomozlarda kan akımını regüle edici etkiye sahiptir. Sempatik etki, kanı arteriovenöz anastomoza yönelterek kapiller yatağa giden kan miktarında düşüşe yol açar (17, 18).

Deri dolaşımında; mikrodolaşımındaki trombosit, endotel ve lökosit gibi hücreler görev alır. Endotel hücreleri, vazoaaktif maddeler salarak ve dolaşımındaki lökosit ve trombositlerle etkileşerek kan akımının regülasyonunda kritik rol oynamaktadır (19).

Kan basıncı, tüm dokularda olduğu gibi derinin beslenmesinde de önemli bir faktördür. Flep yaşamı, metabolik ihtiyaç ile kan akımı arasındaki kritik dengeye dayanmaktadır. Deri kan akımı, lokal ve sistemik olmak üzere iki seviyede denetlenmektedir. Sistemik kontrol; nöral (sinirsel) ve hormonal (salgısal) olabilmektedir. Lokal düzeyde vazodilatasyona yol açan hipoksi, hiperkapni ve asidoz gibi metabolik faktörler, deri kan akımını etkilemektedir. Artmış doku perfüzyonu ve hipotermi ise lokal olarak vazokonstriksiyon ile kan akımını azaltmaktadırlar (20,21).

Flep eleve edilirken, deri damarları ve sempatik sinir uçları hasarlanmaktadır. Akut eleve edilen flepte akım oranı düşmektedir. Distale doğru akım azalırken iskemi artmaktadır. Flep eleve edildikten sonra distal kısımdaki lokal iskemi, majör vazodilatasyona yol açar. Proksimal kısımdaki yetersiz perfüzyon

basıncı flep distalinde arteryel yetersizlik ve buna bağlı olarak flep kaybına neden olur (17,22).

Arteryel giriş yetersizliği pediküllü fleplerde gelişen nekrozun ana nedenlerinin başında gelir. Ayrıca flep kaybına sık neden olan diğer bir faktörde yetersiz venöz dönüşdür. Flebin hatalı planlanması, iskemi-reperfüzyon hasarı, mikrodolaşımı bozan sistemik faktörler (sepsis, hipotansiyon, sigara, vazokonstrüktör ilaç kullanımı gibi) ve flebin fiziksel basıları (gerginlik, hematoma, yanlış yerleştirilme, pedikülün dönmesi gibi) flep kaybına yol açan başka etmenlerdir. Belirli bir süre yeterli besin desteği belirli bir süre tedarik edilemezse flep hasarı geri dönüşümsüz hale gelir (23).

2.1.5. Flep Kaldırıldıktan Sonra Oluşan Metabolik Değişiklikler(24).

Flep proksimalinden distaline doğru gidildikçe lokal oksijen glikoz ve adenozin trifosfat (ATP) düzeyleri düşer. Glukoz tüketimi ilk üç günde en yüksek düzeye çıkar, yedinci günde normale döner. Akut dönemde siklik adenozin monofosfat (cAMP) azalmakla beraber, 12 saat sonra canlı kısımlarda belirgin olarak artar. Trombosit agregasyonunda ve araşidonik asit metabolizmasında bozukluklar oluşur ve fibrinolitik aktivite, ilk 24 saatte belirgin olarak azalır.

Ayrıca laktat üretimi iskemik alanlarda anaerobik metabolizmaya bağlı olarak artar. Bu süreçte toksik süperoksit radikalleri de oluşur. Daha evvel oksijen radikallerinin flep yaşayabilirliğini azalttığı ispatlanmıştır. Fleplerde serbest radikal toksisitesine karşı savunmada önemli olan süperoksit dismutaz (SOD), akut fleplerin distal kısımlarında düşük iken, geciktirilmiş fleplerde normal seviyelerde bulunmuştur. Flep viabilitesinin oksijen radikallerinin üretiminin azaltılmasıyla ve/veya antioksidanların seviyesinin yükseltilmesiyle artırılabilceği bildirilmiştir.

2.1.6. Anjiogenez

Yeterli damarlanmanın oluşturulup korunması, dokuların büyüüp varlıklarını korumalarında, önemli bir yere sahiptir. Vaskülogenez ve anjiogenez olmak üzere iki türlü damar oluşum mekanizması vardır ve farkları ortaya konmalıdır. Vaskülogenez, embriyoda ilkel mezenkimal hücrelerin farklılaşarak damar endotelini oluşturmasıdır. Anjiogenez var olan damarların tomurcuklanarak damarsız dokulara doğru uzamasını ifade eder. Vaskülogenez embriyogenezin erken safhasında oluşurken, anjiogenez embriyonun büyümesinde ve hayatın geri kalanında yeni damarların meydana gelmesinden sorumludur.

Yeni damarların ve kapillerlerin meydana gelmesi, etraflarındaki mezenkimal dokuyla beraber olmaktadır. Bu oluşum; mekanik, hümorale mekanizmalar ve büyüme faktörleriyle kontrol edilmektedir.

Vucuttaki tüm kontrol mekanizmaları gibi herhangi bir uyarı meydana gelene kadar anjiogenez mekanizmaları da kontrollü olarak hazır bir şekilde beklemede olmalıdır. Kılcal damar büyümesinin olmadığı hallerde mikrovasküler sistem oldukça stabildir. Doku yaralanması sonucu oluşan yada dışı üreme organlarındaki periyodik değişiklikler sonucu oluşan anjiogenez haricinde erişkin bireylerde endotel hücre döngüsü oldukça yavaştır. Endotel aktivasyonu pozitif ve negatif mediatörlerin etkisi altında dengededir. Enflamasyon, yara iyileşmesi ve üreme gibi birçok fizyolojik olayda anjiogenez rol oynar.

Anjiogenez, endotel hücrelerinin çevrelerindeki damar dışı bölgelere göçüyle başlar. Bu hücreler çoğalmaya başlar, kapiller güdük oluşturur ve bu güdükler komşu damarlarla birleşerek kan akımını sağlar (25). Endotel hücrelerinin göçü, var olan kılcal damarların bazal membranlarındaki değişiklikler ve damar dışında fibrin birikimiyle birlikte olmaktadır. Matriks proteolizi ve kemotaksis sayesinde endotelial hücreler göç edip çoğalırlar ve yeni kılcal damarlar meydana getirilir. Büyüme devam ettikçe genişleyen kılcal damarlar, perisitler ve kasılabilir düz kas hücreleriyle sarılırlar ki ağaç büyümesine benzerliği nedeniyle buna kabuklanma denir. Bu yeni damarlar arteriyollerin histolojik özelliklerine sahiptirler.

Egzersiz, soğuğa maruziyet, türbılan kan akımı, duvar gerilimi, kapiller duvar tansiyonu, periferel dirençteki değışiklikler, kapiller basınç, eritrosit hızı ve damar çapı gibi fiziksel etmenlerin anjiogenezi etkiledikleri gösterilmiştir. Bu kuvvetler detaylı olarak in vitro çalışılmış ve hücre iskeletini ve ekstrasellüler matriksi değıştirerek hücre göçüne neden oldukları düşünölmüştür.

Anjiogenik büyüme faktörleri lokal salgılanan proteinlerdir ve yara iyileşmesi, embriyogenez, tümör büyümesi, ve damar büyümesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), TGF- α , trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), interlökinler (IL-1, IL-6, IL-12), interferonlar, granülosit koloni sitümüle edici faktörü (G-CSF), plasental büyüme faktörü (PIGF), proliferin ve proliferin ilişkili proteinler gibi büyüme faktörleri (26), anjiogenezi sitümüle ederek iskemik hasara uğramış deri fleplerinde fonksiyonel mikrodolaşımın gelişimine etki edebilirler (27,28,29).

Anjiogenez mekanizmalarının sitümülasyonunda en önemli mediatörler VEGF ve FGF'dir. Bu faktörlerin in vitro çoğalma, göç etme, ekstrasellüler proteolitik aktivite ve tüp formasyonu gibi endotelyal hücrese fonksiyonları sitümüle ettiklerinin bulunması, hücre zarında reseptörleri olan bu faktörlerin direkt etkili düzenleyiciler olduklarını akla getirmektedir (30).

VEGF'nin gelişimsel ve neoplastik anjiogenezdeki görevi katiyetle ortaya konmasına rağmen FGF'nin in vivo yeni damar oluşumu üzerine direkt etki ettiği hususunda kuşku vardır. İn vitro çok sayıda ajanın etkili olduğunun gösterilmiş olması bunların organizmada kontrol görevi üstlendikleri manasına gelmemelidir. Endotelyal aktivasyon fazında aktif rol oynayan moleküller arasında anjiogenik yada vaskülojenik faktör olarak anılmayı sağlayacak kriterleri karşılayan en önemli faktör VEGF'dir. VEGF; anjiogenik, mitojenik ve vasküler geçirgenliği artıran bir proteindir ve endotel hücrelerinde nitrik oksit sentazı uyarma yoluyla vazodilatasyona neden olduğu ve eş zamanlı olarak hücre göçünü uyarıp, apoptozisi baskıladığı belirtilmiştir (31). Egzersizin, anjiogenezi VEGF mRNA (elçi ribonükleik asit) sentezini arttırarak uyardığı gösterilmiştir (32).

VEGF ve FGF gibi direkt etkili büyüme faktörlerinin tersine TGF- β ve doku nekroz faktörü alfa (TNF- α)'nın in vitro (33), endotelial büyümeyi inhibe etikleri gösterilmiştir ve direkt etkili negatif düzenleyiciler oldukları düşünülmektedir. lakin in vivo çalışmalar bu faktörlerin direkt etkili anjiogenik mediatörlerin bölgedeki enflamatuar hücreler ve stromal hücrelerden salınımına yol açarak anjiogenezi arttırdığını göstermektedir (34). Çok sayıda büyüme faktörünün tanımlanması ve mekanizmalarının anlaşılması, fleplerin damarlanmasını ve viabilitesini iyileştiren diğer potansiyel yöntemler geliştirilmesini sağlamıştır. Bulgular neovaskularizasyonun anjiogenik faktörler üzerinden gerçekleştiğini önermektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda VEGF ve FGF'nin flep distalinde perfüzyonu iyileştirdiği ve nekrozu önlediği gösterilmiştir (35-37).

2.1.7. Flep Nekrozu

Kimi fleplerde distal veya periferik nekroz meydana gelirken kimilerinde ise flebin tamamıyla viabil olduğu görülmekte ve bunun birçok sebebi vardır. Fakat flebin kapsadığı doku çeşidi, flebe gelen kan akımı ve iskemiye dayanıklılığı flebin sağkalımını belirleyen ana faktörlerdir. Kas fleplerinin kan akımı deri fleplerine nazaran daha çok olsa da daha fazla metabolik gereksinim nedeniyle iskemiye toleransları daha düşüktür. Eskiden yapılmış bir çok çalışma deri fleplerinin distal kısmının viabilitesini artırmak için delay (geciktirme) işlemine odaklanmıştır. Geciktirme (delay) işleminin arteriovenöz şantı engellediği, bu sayede kan akımının devam ettirildiği iddia edilmiştir. Fakat daha sonraki çalışmalar flep distal nekrozlarının arteriollerdeki vazokonstriksiyon veya perfüzyon basıncının azalmasına bağlı olduğunu göstermiştir.

Flep kaldırıldıktan sonra pedikülün bulunduğu proksimal kısımda sempatektomi, katekolamin salınımı ve yaralanmaya lokal yanıt olarak kan akımı azalır. Tam aksine flebin distal kısmında vazodilatasyon gelişir. Fakat proksimal kısımdaki vazokonstriksiyon sonucu azalan akım, flebin distal kısmının da kanlanmasını azaltır. Bu kısımdaki nekrozun nedeni azalmış arteriyel akımdır.

Tüm flebin nekroza gideceği durumları Kerrigan ve ark. yaptıkları çalışmada, tüm flebin nekroza gideceği halleri İntrinsik kan akımından daha geniş hazırlanmış flepler, arteriyel tromboz ve venöz tromboz olarak açıklamışlardır (38).

Khiabani ve Kerrigan deri ve kas fleplerinin iskemi reperfüzyona yanıtları arasında fark olduğunu göstermişlerdir. Kas flebinde reperfüzyon esnasında erken bir hiperemik evre olur ve bu esnada sonradan nekroza gidecek kısımda dahil tüm kas flebine giden kan akımı artar. Fakat deri flebinin kanlanması ciddi bir azalma vardır. klinik uygulamalarda bu fark kendini damar içi verilen maddelerin kas flebine daha iyi geçmesi olarak gösterir (39).

Arteriyel yetmezlik pediküllü fleplerin asıl nekroz nedenidir. fakat venöz yetersizliği olan fleplerin arteriyel dolaşimleri ne kadar iyi olursa olsun nekroze olacaklardır. Serbest fleplerde nekrozun esas nedeni venöz yetmezliktir. Deneysel modellerde venöz yetmezliğin oluşturduğu sonuçlar arteriyel yetmezliğe kıyasla daha yıkıcıdır.

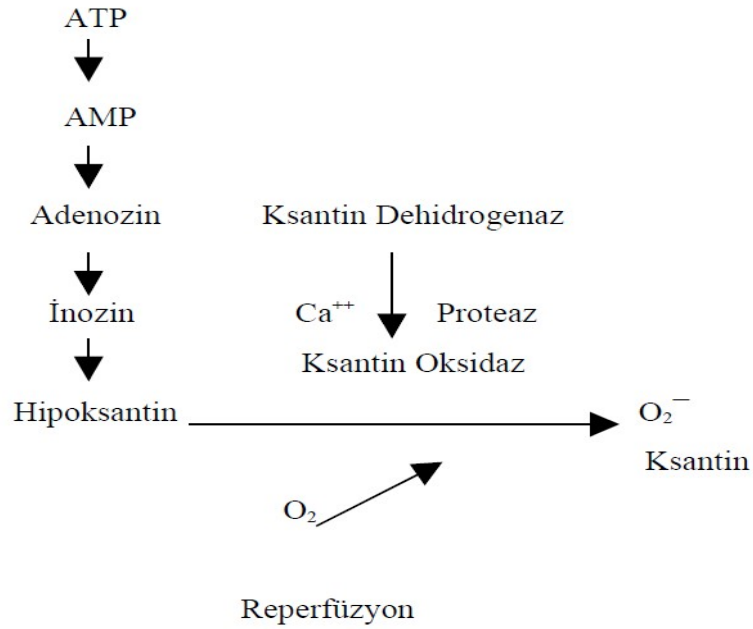
Random ve aksiyel paternli fleplerde genellikle trombozun nedeni flep pedikülüne fiziksel bası (hatalı şekillendirme, hematoma), mikrodolaşımı etkileyen sistemik faktörler (sigara kullanımı, hipotansiyon, sepsis), iskemi-reperfüzyon hasarı, flebin uygunsuz planlanmasıdır. Serbest fleplerde tromboz genellikle anastomoz hattında olmaktadır ve asıl neden kötü tekniktir.

Flebin kaldırılmasını takip eden metabolik değişiklikler bilhassa flebin iskemik distal kısmında görülmektedir. İskemik dokunun anaerobik metabolizmaya geçmesiyle beraber hızla karbondioksit (CO₂) ve laktik asit seviyeleri yükselirken oksijen (O₂), glukoz ve ATP seviyeleri düşer. Prostoglandin (PGI₂) ve tromboksan seviyeleri önemli miktarda artar. İskeminin derecesiyle orantılı olarak glukoz ve glikojen tüketimi artar; glukoz tüketimi 3. günde pik yapar ve 7. günde normale döner (24).

Anaerobik metabolizma sonucu yüksek miktarda toksik süperoksit radikalleri meydana gelir. Bu oksijen radikalleri direkt hücreleri öldürmenin yanında lokal enflamasyonu tetikler. Sonuçta lökosit adezyonu ve lökosit birikimi yoluyla lökosit

sayısı artarak endotel zararlanmasına neden olur ve bu da mikrodolaşımı yavaşlatarak mikrovasküler kapanmaya neden olur. Vücudun ana koruyucu enzimi olan SOD, süperoksiti oksijene, dönüştürerek tüketildiği için flebin distalinde miktarı azalmıştır.

İskemi sonrası yeniden oksijenlenme sonucu ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüştürülür. Bu enzim de hipoksantin (iskemi sırasında ATP'nin yıkımı sonucu oluşur) ve oksijenden ksantin oluştururken süperoksit anyonu üretir. Bu süperoksit anyonu hücre hasarına sebep olan diğer oksijen radikallerinin meydana gelmesine neden olur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: İskemi ve reperfüzyon sonrası hüresel hasara neden olan serbest oksijen radikalinin oluşumu (24).

İskemi boyunca hücre enerji seviyesindeki azalma hücre içi ile hücre dışı arasındaki iyon dengesini bozar. Sonuçta kalsiyum hücre içine girer. Kalsiyum artışında endotelde ksantin oksidazı arttırarak oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Diğer yandan da devam eden anaerobik metabolizma sonucu ATP, AMP'ye (Adenozin monofosfat) yıkılır ki bu da sonra hipoksantine

dönüştürülerek daha da fazla oksijen radikali oluşmasına neden olan bir döngüye neden olur.

Dolaşım tekrar sağlandığında dokuya giren oksijen de yeni süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin meydana gelmesine neden olur. Bölgeye nötrofil göçü iskemi reperfüzyona bağlı olarak da artar.

Oksijen radikallerine bağlı hasarın iki şekilde olduğu düşünülmektedir. İlki süperoksit radikallerinin endotel zarına direkt zarar vermesine bağlı olarak lipit peroksidasyonu, zar proteinlerinde bozulma ve zar geçirgenliğinde artıştır. Bunlara bağlı olarak da hücrede şişme ve fonksiyon bozukluğu görülür. İkincisi oksijen radikallerinin (özellikle süperoksit anyonu) kemotaktik özelliğine bağlı olarak bölgeye hücre hasarı oluşturan nötrofillerin birikmesidir. Dahası nötrofillerin damar lümeni içerisinde toplanmasına bağlı olarak mikrovasküler tıkanıklık meydana gelir ve bu da mevcut iskemiye arttırarak doku hasarını arttırır.

SOD, ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol, demir bağlayıcı desferoksamin ve serbest radikal parçalayıcılar deneysel olarak flebin distal kısmının yaşayabilirliğini arttırmaktadır (15,40). Fakat sıçanlarda gerçekleştirilen bu deneylerin klinik uygulaması hala soru işaretidir çünkü insan dokusundaki ksantin oksidaz seviyesi sıçandakinin kırkta biri kadardır.

Hematom sonucu meydana gelen nekrozda da serbest radikallerin etkisi vardır. Hemoglobin ve demir, başta hidroksil radikali olmak üzere birçok serbest radikali oluşturan kimyasal olayı katalizlemektedir.

İskemi reperfüzyon hasarına neden olan diğer bir madde de araşidonik asit türevleridir. Lipooksijenazın aktive olması LTB4 oluşmasına neden olur. Bu da nötrofilleri çeken bir güçlü kemotaktik maddedir. Ortama gelen nötrofiller de daha fazla lökotrien üreterek bu döngüyü arttırırlar. Siklooksijenaz da benzer şekilde tromboksan ve prostoglandin üretimine neden olur. TXA₂ güçlü bir vazokonstriktördür ve trombositlerin kümelenmesine neden olur. Prostosiklin ise güçlü bir vazodilatördür ve trombosit kümelenmesini engeller. Deneysel olarak

prostosiklin, prostosiklin analogu olan ilioprostun, prostoglandin I-1 ve tromboksan sentaz inhibitörlerinin flep viabilitesini arttırdığı gösterilmiştir (41,42).

2.1.8. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), endotel ve polimorfonükleer lökositler de dahil olmak üzere vücutta birçok yerde üretilmektedir. NO sentaz aracılığıyla L-arjinin'den üretilmektedir. NO kararsız bir gaz olduğu için deneylerde doğrudan kullanımı mümkün değildir bu nedenle L-arjinin kullanılmaktadır. L-NAME (*N-nitro-L-arjinin metil ester*) nitrik oksit sentaz inhibitördür. L-arjinin'in nötrofil adezyonunu engelleyerek koruyucu etki gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Deneysel flep iskemi çalışmalarında reperfüzyon öncesi uygulanan NO öncülerinin flebi, iskemi reperfüzyon hasarından koruduklarını ve flepteki nötrofil sayısını azalttıkları gösterilmiştir (43,44).

2.2. FLEPLER

2.2.1. Tanımlar

Flep, vücudun belli bir bölgesinden (verici alan) diğer bir bölgesine (alıcı alan) kendi kan akımı korunarak aktarılan doku parçasıdır. Hemen hemen vücuttaki tüm dokular flep olarak kaldırılabilir. Cilt-ciltaltı doku, fasya, kas, kemik ya da bu dokuların tamamını kapsayabilir. Flebin kanlanmasını sağlayan damarların bulunduğu kısma flebin “pedikül”ü denir. Flep cerrahisindeki en önemli nokta, flep verici alandan kaldırılırken flep dolaşımını sağlayan pedikülün korunmasıdır. Pedikülün kesilmesi gerektiği hallerdeyse alıcı alandaki arter ve venle damar anastomozu yapılarak (serbest flep) kan akımı tekrar sağlanmalıdır.

2.2.2. Fleplerin Tarihi Gelişimi

Fleplerin rekonstrüktif cerrahide kullanımları M.Ö. 600'ü yıllara dayanır. İlk kayıtlı flep kullanımı, Sushruta Samhita'nın nazal rekonstrüksiyon amaçlı pediküllü flepleri kullandığını işaret etmektedir. Başlarda baş, boyun ve alt ekstremitelerde yara iyileşmesinde zorluklarla karşılaşıldığı için, bu bölgelerde random flepler denenmiştir (45). Tagliacozzi iki aşamalı olarak distal bazlı kol fleplerini kullanmıştır. Venice 1557 yılında onun çalışmalarını yayımlamış (46). 19. yy'a kadar bir süreçte bu bilgilerin hepsi unutulmuş durağan süreç başlamıştır. Carpie alın fleplerini başarılı bir şekilde kullanması ile 20. yy'da yeniden ilerleme dönemine girilmiş ve ilk kez random tüp flepler kullanılmaya başlanmıştır. Yine bu dönemde fleplerde delay ile flep yaşamını artırma prosedürü uygulanmaya başlanmıştır. Bir Alman anatomist 1889'da Carl Manchot deride kanlanmayı sağlayan anatomik bölgeleri tanımlamıştır (47). Tansini 1906'da latissimus dorsi muskulokutan flebi tanımlamıştır (48). 1920 yılında Gillies tüp pediküllü flepleri gündeme getirmiştir.

1950-1975 yılları arasında dönemin en önemli gelişmesi McGregor ve Morgan tarafından random ve aksiyel paternli flep kavramlarının ortaya atılması ve tam olarak açıklayamasalar dahi aralarında bazı farkların olduğunu belirtmişlerdir. 1963'de McGregor temporal flebi, 1965'de ise Bakanjiman deltopektoral flebi tarif etmişlerdir. 1977'de Ger Atlanta'da ilk kez kas ve kas-deri fleplerini, 1981'de Ponten fasyo-kutan flepleri tarif etmiştir. Daniel ve Taylor'ın 1973'de mikroskop kullanarak gerçekleştirdikleri ilk serbest doku aktarımı bu alanda yeni bir sayfa açmıştır. 1981'de Mathes ve Nahai kas fleplerini vasküler anatomiye göre sınıflandırmıştır (49).

V Cormack ve Lamberty (10), 1981'de fasyokutan fleplerin altında yatan anatomik prensipleri ve bu fleplerle ilgili sınıflandırmalarını yayınlamıştır. 1987'de Taylor anjiozomları tarif etmiştir (50).

1980'lerde perforatör flepler geliştirilmiştir. 1984'te Song ve ark. serbest uyluk flebini (51) ve Koshima ve Soeda, 1989'da rektus abdominis kas perforatörü üzerinden inferior epigastrik arter tabanlı deri flebini bildirmişlerdir.(52). Koshima,

1993 yılında pediküllü olarak gluteal arter perforatör flebini sakral yaraların onarımında kullanmıştır (53). Daha sonra Allen ve Tucker, 1995 yılında gluteal arter perforatör flebini serbest flep olarak meme rekonstrüksiyonunda kullanmışlardır.

Angrigiani ve ark. 1995'de latissimus dorsi muskulokutan flebinden kas dokusu olmaksızın, torakodorsal arter perforatör tabanlı cilt ve cilt altı dokuyu içeren flep geliştirmişlerdir (54). Paraumblikal perforatör flep gibi kısa ve küçük çaplı perforatöre sahip flepler de süpermikrocerrahi tekniklerin gelişmesiyle kullanılabilir hale gelmiştir (55).

2.2.3. Fleplerin Sınıflandırılması

Çok sayıda flep sınıflaması vardır fakat Daniel ve Kerrigan tarafından yapılan flep sınıflaması hala geçerliliğini korumaktadır. Daniel ve Kerrigan'a göre flepler kanlanmalarına, hareket şekillerine ve doku içeriklerine göre 3 ana başlıkta sınıflandırılmıştır:

I) Doku İçeriklerine Göre Flepler

1) Tek bir doku içeren flepler

- a) Kutanöz (Deri) flepler
- b) Fasyal flep
- c) Kas flebi
- d) Kemik flebi
- e) Visseral flep

2) Birden çok doku içeren flepler

- a) Fasiyokutan flepler (Radial önkol flebi)
- b) Kas-deri flepleri (Transvers rektus abdominis flebi)
- c) Osseokutanöz flepler (Fibula flebi)
- d) Tendokutanöz flepler (Dorsalis pedis flebi)

e) Duyusal flepler (Derin peroneal sinir içeren dorsalis pedis flebi)

II) Hareket Şekline Göre Flepler

1) Lokal Flepler:

a) İlerletme: V-Y, Y-V, tek pedikül, iki pedikül

b) Pivot: Rotasyon, transpozisyon, interpolasyon, ada

2) Uzak Flepler:

a) Direkt Flepler

b) İndirekt Flepler: Tüp Flepler

c) Serbest Flepler

III) Vasküler Anatomiye Göre Flepler

1) Rastgele Tasarımlı Deri Flepleri (Kutanöz Flepler)

2) Aksiyel Tasarımlı Flepler (Arteriyel Kutanöz Flepler)

2.2.4. Deri Fleplerinin Sınıflandırılması (56)

2.2.4.1. Kanlanmalarına (Vasküler Anatomiye) Göre Sınıflandırılması

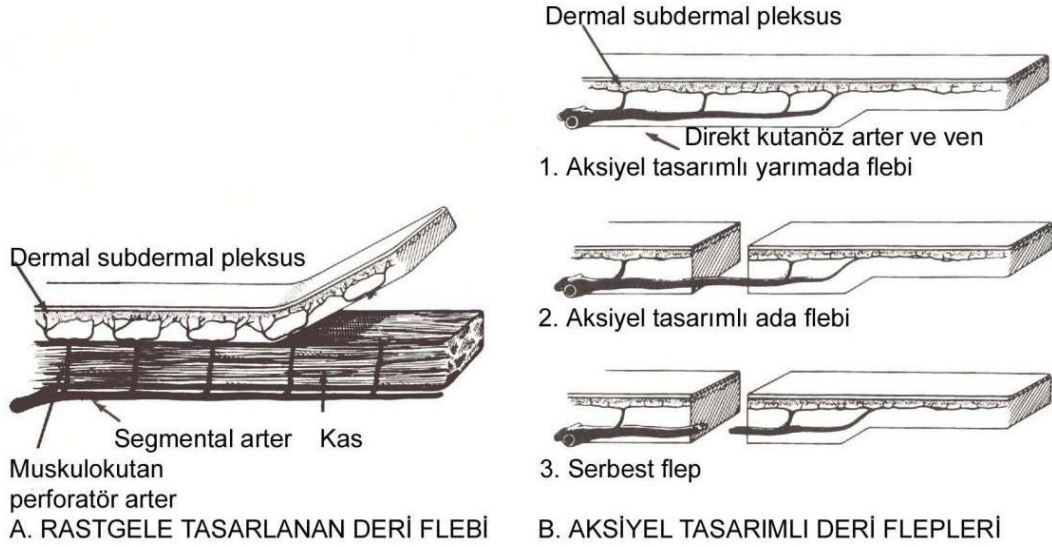
2.2.4.1.1. Random Paternli (Rastgele Dolaşım) Flepler

Subdermal pleksustan beslenen bu flepler dikdörtgen şeklinde planlanır. Bu fleplerin en-boy oranı kaldırılacağı bölgeye göre değişmekle birlikte en güvenli oran 1:1,5-2'dir. Vücudun her alanında kullanılabilen lokal fleplerdir.

2.2.4.1.2. Aksiyel Paternli (Arteriyel Dolaşım) Flepler

Flebin içinde arteriyel-venöz dolaşımı sağlayan anatomik olarak bilinen damarlar vardır. Cilaltı dokuda flebin aksı boyunca uzanan direkt veya indirekt kutanöz arterle beslenir. Direkt kutanöz arterin boyuna ek olarak, flebin distalindeki

dermal-subdermal pleksusla beslenen derinin de flebe katılmasıyla flebin boyu uzatılabilir. Random paternli fleplerden boyca daha uzun planlanabilir. Venöz drenajlar hem yüzeysel hemde derin venlerle olur. Flebin en boy oranı 1:5-6'ya kadar çıkabilir. Aksiyel paternli flepler; ada, yarımada ve serbest flep olarak hazırlanabilir. (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Deri Fleplerinin kanlanmalarına göre sınıflandırılması (56).

2.2.4.2. Hareket Şekline Göre Sınıflandırılması

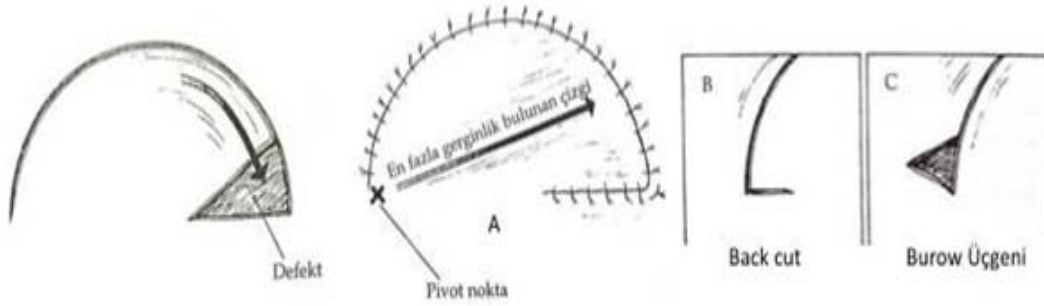
2.2.4.2.1. Lokal Flepler

Donör sahaya komşu olan defektlerin kapatılmasında kullanılırlar. Renk ve doku uyumu alıcı alan ile aynıdır.

2.2.4.2.1.1. Rotasyon Flebi

Pivot (sabit) bir nokta etrafında dönecek şekilde yarım daire şeklinde hazırlanır. Flebin daha çok döndürülebilmesi için pivot noktasında “back cut”

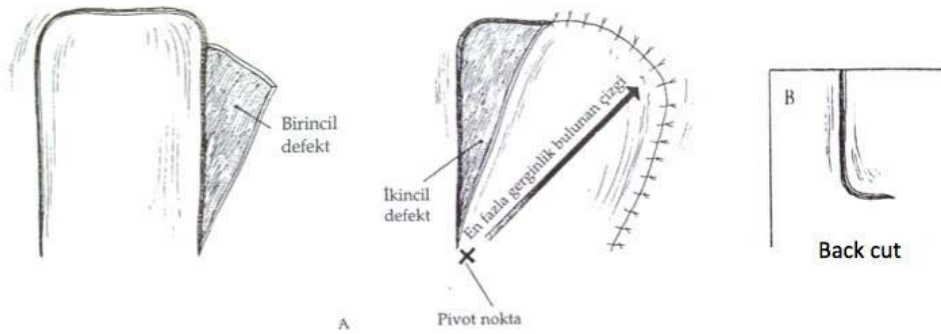
yapılabilir yada Burrow'un tariflediği gibi üçgen şeklinde bir doku çıkartılabilir. Donör saha kendi içinde (primer) veya deri grefti ile kapatılır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Rotasyon Flebi (A) Flebin kenarı defekt kenarından 4.5 kat daha uzun olmalıdır. (B) Flep aşırı gerginse "back cut" yapılabilir veya (C) Burow üçgeni çıkartılabilir (56).

2.2.4.2.1.2. Transpozisyon Flebi

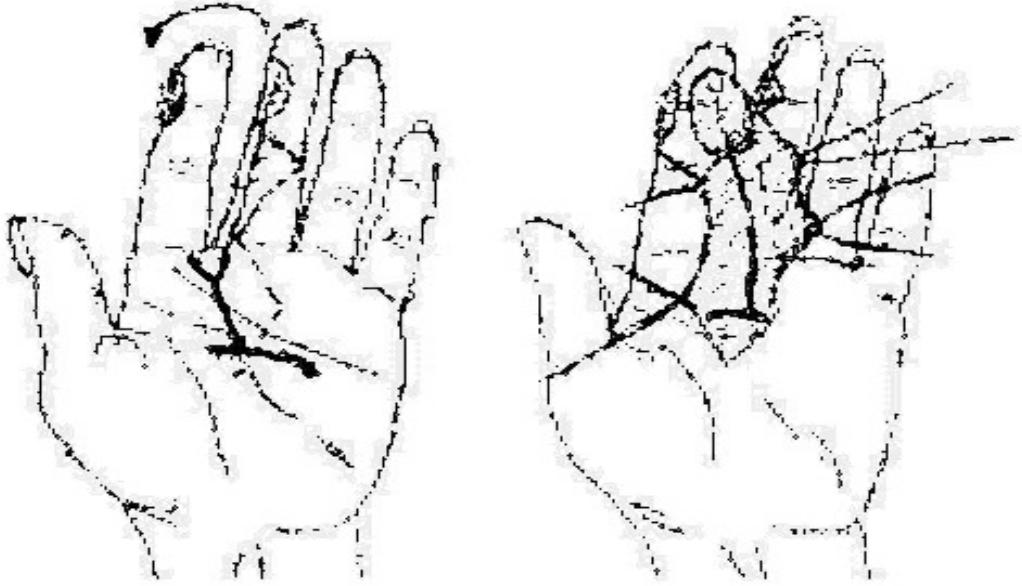
Hazırlanan bu flep hemen yanındaki bir doku eksikliğini kapatmak için bir pivot noktası üzerinde yanlara doğru hareket eder. Donör saha kendi içinde deri grefti yada bir başka flep ile kapatılabilir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6: Transpozisyon flebi (56). (A) Birincil defekt transpozisyon flebiyle kapatıldıktan sonra ikincil defekt çoğunlukla greft ile kapatılır. (B) Flep aşırı gerginse "back cut" yapılabilir.

2.2.4.2.1.3. İnterpolasyon Flebi

Raket şeklinde tasarlanan bu flepler transpozisyon fleplerine benzeyen fleplerdir. Farkları hemen defekt alanı yanından planlanmazlar. Defekt ile aralarında köprü olan sağlam cilt dokusu bulunur. Pedikül köprü olan bu dokunun üstünden veya altından geçirilir. Flep vaskülarizasyonu sonrasında pedikül flepten ayrılabilir. Genelde bu tür flepler kompozit ada flebi olarak bilinirler (Şekil 2.7), (13).



Şekil 2.7: İnterpolasyon flebi (13).

2.2.4.2.1.4. İlerletme Flepleri

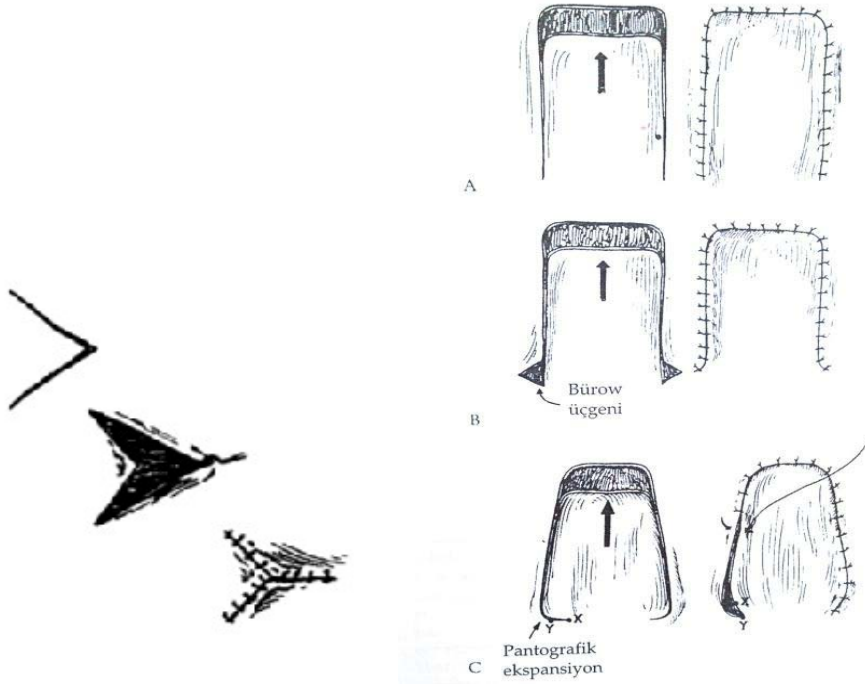
Herhangi bir rotasyon yada yana hareket olmaksızın, derinin esnetilerek düz bir hat üzerinde direkt doku eksikliği olan bölgeye kaydırıldığı bir flep türüdür. Tek pediküllü, iki pediküllü, V-Y ve Y-V ilerletme flepleri vardır. Ayrıca doku genişletme yapılan derinin yaptığı hareket de ilerlemedir.

Tek pediküllü ilerletme flebi dikdörtgen yada kare şeklindedir ve cilt ile cilt altı dokunun esnetilmesiyle flep ilerletilir. Ayrıca Burrow üçgenlerinin çıkartılması da flebe ek bir ilerleme kazandırır (Şekil 2.8).

V-Y ilerletme flebinde V şeklinde bir kesi yapılır, doku ilerletildikten sonra Y şeklinde kapama olur. Bu flep doku eksikliğinin kapatılması (örneğin parmak ucu yaralanmalarında) kolumellanın uzatılması veya dudaktaki çentiğin düzeltilmesinde kullanılabilir (Şekil 2.8).

Y-V ilerletme flebinde ise tam aksine Y şeklinde bir kesi yapılır ve V şeklinde kapama olur. Bu flep sıklıkla oral komissür veya lateral kantusun oluşturulmasında kullanılır.

Bipediküllü ilerletme fleplerinde defektin uzun eksenine paralel iki kesi yapılır ve flep tabandan ayrılarak laterale ilerletilir. Donör saha deri grefti ile kapatılır.



Şekil 2.8: V-Y ilerletme flebi (sol) ve Tek pediküllü ilerletme flebi (sağ) (56). (A) Cilt elastikiyeti avantajı kullanılarak ilerletme. (B) Flep ve yara dudaklarını eşitlemek amacıyla Burow'un üçgenleri çıkartılarak ilerletme. (C) Pantografik ekspansiyon, cilt genişletme sonrasında kullanılmaktadır.

2.2.4.2.2. Uzak Flepler

Alıcı alana uzak bir bölgeden genellikle de vücudun başka bir yerinden hazırlanan fleplerdir.

2.2.4.2.2.1. Direkt Flepler

Hala sıklıkla üst ekstremitte rekonstrüksiyonlarında kullanılan fleplerdir. Genelde “Random flap”lerdir. çapraz parmak flebi, tenar flep, çapraz bacak flebi bu fleplere birer örnektir. Fakat serbest flepler bu fleplere alternatif olarak kullanıma girmiştir. Üst ekstremitte rekonstrüksiyonlarında kasık flebi (groin flap) McGregor ve Jackson tarafından tanımlanmıştır (57). El rekonstrüksiyonlarında bu flep sıklıkla kullanılan bir fleptir. pedikül yardımı ile 3 hafta kadar bir süre alıcı sahada revaskülarize olan flep pedikülü ayrılır, yalnızca alıcı sahadan kanlanabilecek duruma gelir.

2.2.4.2.2.2. İndirek Flepler

Vasıtalı flepler olarak da bilinirler. Tüp pedikülü vardır ve aşamalı olarak defekt alanına aktarılırlar. Flep kaldırıldıktan sonra, kaldırılan kısım tüp haline getirilerek kola aktarılır. Üç hafta sonra pedikülü ayrılarak, kesilen uç defekt alanına aktarılır. Üç hafta sonra flebin koldaki pedikülü kesilir. Yalnızca tarihi önemi olup günümüzde nadir kullanılan bu flep ve yerini serbest fleplere bırakmıştır.

2.2.4.2.2.3. Serbest Flepler

Uygun fleplerin besleyici vasküler yada nörovasküler pedikülü ile beraber verici alandan alınıp, mikrocerrahi teknikle uzaktaki alıcı alanın nörovasküler sistemine taşınması ilkesine dayanır.

2.2.5. Hayvan Modelleri

2.2.5.1. Sıçan Derisinin Anatomisi

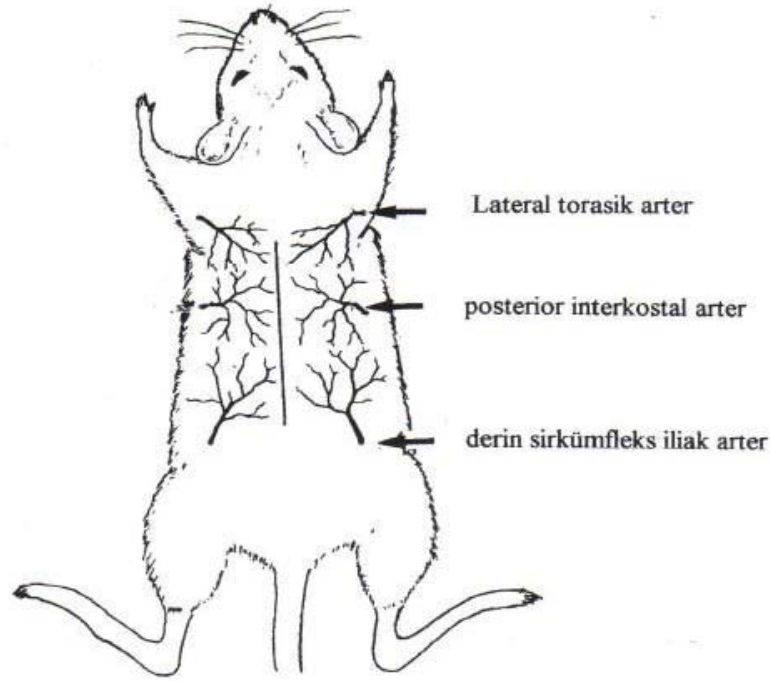
Epidermis göreceli olarak ince olup, kalınlığı ortalama 22-23 mikrometredir. Vücut alanının tamamına yakını kıllar ile kaplıdır. Stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum korneum tabakaları belirgin olup, stratum lucidum tabakası yoktur. Dermis, yüzeysel, papiller ve derin retiküler tabakalardan oluşur. Kollajen, elastik ve retiküler lif içeriği yoğundur. Kıl folikülleri, kan damarları ve yağ bezleri retiküler tabaka içinde, retiküler tabakanın altındaki bazal membranın hemen üzerinde bulunurlar. Sıçan sırt derisinin altında pannikulus karnozus (panniculus carnosus) denilen kas tabakası ve damarlardan zengin fasyası vardır. Sırt derisinin bağ dokusu lifleri ve yağ dokusu içeriği karın derisinden azdır. Normal beslenen bir sıçanın cilt altında hafif derecede yağ doku bulunur. Skapulalar arasında, boyun ön kısmında, aksiller ve inguinal bölgede kahverengi yağ dokusu, diğer cilt bölgelerinde beyaz yağ dokusu bulunur. kılların büyümesi ve gelişmesinde Cilt altı yağ dokusu etkilidir. Yağ dokusu ve kılcal damarlar özellikle kıl folikülleri etrafında yoğun olarak bulunurlar. Parmak uçları, palmar ve plantar bölge, skrotum ve burun bölgesi derileri vücudun diğer bölgelerindeki deriden farklı özellikleri olan modifiye deri alanlarıdır.

Pannikulus karnozus tabakası nedeniyle sıçanların gevşek derileri insan derisinden farklı gibi görünse de, insan derisinde subkutan dokunun niteliğinin pannikulus karnozusa eşdeğer olduğu gösterilmiştir (58).

2.2.5.2. Sıçan Sırt Derisinin Arteriyel Kanlanması

Sırt derisi, muskulokutan perforatör arterler ve aksiyel arterler ile kanlanır. Muskulokutan perforatör arterlerin bilinen belirli anatomik yerleri yoktur. Sıçan sırt derisini kanlandıran aksiyel arterler, kraniyalde sağ ve sol torokodorsal arterler (a.thoracodorsalis), kaudalde orta sakral arter (a.sacralis mediana) ve dallarıdır (rr.sacrales).

Torokodorsal arter, subskapular (a.subscapularis) arterin dalıdır. Subskapular arter, aksiller (a.axillaris) arterin dalı olan trunkus sirkumfleks subskapularisden (tr.circumflexo-subscapular) dallanır. Subskapular arter hemen sonra skapulanın lateral kenarına doğru yönelerek, omuz bölgesi kaslarına dallar verir. Torakodorsal arter, teres majör kasını geçerek sırta doğru uzanır. Sırt derisini, cilt altı dokularını ve en son latissimus dorsi kasını besler. Orta sakral arter, abdominal aortun (aorta abdominalis) sağ ve sol iliak arterlere ayrıldığı seviyede, abdominal aortdan çıkar. Yanlara, yukarıya ve aşağıya doğru, dorsal (r.dorsalis), spinal (r.spinalis) ve lateral (a.sacralis lateralis- a.caudalis lateralis) dallar verir. Sıçan sırt derisinin kaudal kısmının kanlanması sağlar (Şekil 2.9), (58).



Şekil 2.9: Sıçan sırt derisinin kanlanması.

2.2.5.3. Sıçan Sırt Yarımada Flebi

Sıçan az maliyetle geniş çaplı çalışmalar yapılabilmesi nedeniyle, deri flebi araştırmalarının en sık yapıldığı denektir. Fakat bu çalışmalarda sıçanlarda karşılaşılan en büyük sorun, hayvanın kendisi tarafından flebin yenmesidir. Sırt bölgesinde planlanmış fleplerde ise bu risk en azdır (59).

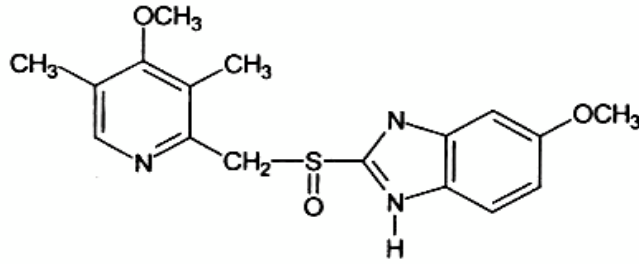
İlk olarak 1965 yılında sıçan sırtında hazırlanan flep modeli Robert McFarlane ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (60). McFarlane ve arkadaşlarının tanımladığı flepte, her iki skapula ve posterior iliyak çıkıntılar işaretlenip, bu noktalar arasında flep planlanmıştır. Bu yüzden flebin boyutları hayvanın büyüklüğüne göre de değişik olabilmekteydi. Sabit anatomik noktaların baz alınması hayvan büyüklüğünden bağımsız olarak flebin daima aynı damarlardan kanlanmasını sağladığı için bir üstünlük olarak öne sürülmüş olmasına rağmen nekroz alanları hep aynı büyüklükte olmuyordu. McFarlane ve arkadaşlarının bu tanıma uygun olarak hazırladıkları fleplerin distalinde hemen hemen her zaman bulunan nekroz alanları tüm flep alanının %22'si ile %50'si arasında değişen büyüklüklerdeydi. Myers ve Cherry'nin benzer bir çalışmasında ise nekroz oranları %23 ile %52 arasında bildirilmişti (61). Nekroz yüzdesi aralıklarının bu kadar büyük olması, istatistiksel olarak tutarlı sonuç elde etmek için sayısal olarak çok hayvanlı deney gruplarının oluşturulmasını gerektiriyordu. Roger, Khouri ve arkadaşları sırttaki yarımada fleplerinde tutarlı nekroz oranı elde edip modeli standardize etmek için kaudal ve kraniyal tabanlı, eni 3 ve 4 cm olan iki farklı yarımada flep tasarımını kullandılar. En tutarlı nekroz oranı kaudal ve kraniyal tabanlı hazırlanan 3 cm enindeki fleplerde yaptıkları çalışmada ortaya çıktı (62,63). Nekroz oranının büyük değişiklikler göstermemesi daha az sayıda hayvan kullanarak tutarlı istatistiksel sonuç almayı sağlayacağı için kaudal veya kraniyal tabanlı 'dar' flepler üstün kabul edildi. Eni 3, boyu 9 cm'lik kaudal ve kraniyal tabanlı fleplerin daha tutarlı sonuçlar verdiği ve deney gruplarında daha az hayvanla istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilebileceği düşünülmektedir (59).

Flep kaldırılırken, deri altındaki pannikulus karnozus kası flebe dahil edilecek şekilde flep kenarları derin kas fasyası üzerine kadar kesilir. Deri ve altındaki pannikulus karnozus kasından oluşan flep, kas üzerindeki planda kolayca ilerlenerek kaldırılır. Flep kaldırıldıktan sonra tekrar aynı yere dikilir ve araştırma protokolü çerçevesinde takip edilir. Deri flebi çalışmalarında sonuçları etkileyebilecek dış faktörlere özen göstermek gerekir. Laboratuvarlarda çevre koşulları ve ortam ısısı denetimli ve sabit olmalıdır.

2.2.6. Omeprazol

Mide asit salgısını çok güçlü bir şekilde bloke eden, ilk bulunan benzimidazol türevi ilaçtır (Şekil 2.10), (64).

Omeprazol (OMP) benzimidazol sulfoksit yapılı bir ön ilaçtır (1). Önce plazmadan gastrik paryetal hücre stoplazmasına buradan da sekretuar kanaliküllerin asit boşluğuna diffüze olur. Sekretuar kanaliküllerde pH<3 olduğu zaman aktive olur (3,4).



Şekil 2.10: Omeprazolün kimyasal yapısı (64)

Paryetal hücrelerin ileri derecede asidik ortamında aktif sulfenamid şekillerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak geri dönüşümsüz inhibisyon yapar. Asit salgılanmasının tekrardan başlaması ancak yeni pompa molekülünün üretilmesi ile mümkün olur (2).

Gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit salgısını doza bağımlı olarak tam veya tama yakın düzeyde baskılar. Hidrojen iyonunun gastrin salgılanması üzerinde yaptığı feedback inhibisyonu kaldırdığı için mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak artırır; gastrinin plazma düzeyini yükseltir (2).

Gastrik asiditenin baskılanması tek doz omeprazolu takiben ilk bir saat içerisinde başlar ve iki saat içerisinde en üst düzeye ulaşır. 24 saatin sonunda maksimum etkinin yaklaşık yarısı hala mevcuttur ve bir miktar baskılanma üç güne kadar sürebilir. İlacın kesilmesini takip eden üç ile beş gün içerisinde asit

salgılanması kısmen geri gelir. Fakat tam manasıyla geri dönüş haftalarca sürebilir (3,4).

Plazmada albumine ve α_1 -asit glikoproteine bağlanmış olarak taşınır. Karaciğerde esas olarak CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilerek elimine edilir, safra ve idrar yolu ile atılır (2).

Omeprazol'un başlıca yan etkileri başağrısı, ishal, bulantı ve astenidir. Eklemelerde şişlik ve eklem ağrısı yapabilir. Mide pH'ını aşırı derecede yükselttiği için midede bakteri kolonizasyonuna neden olabilir. Tek başına OMP ve benzeri ilaçlarla, H.Pilori yerleşmiş hastalarda asiditenin devamlı azaltılması helicobacter gastritini artırabilir, ayrıca mide kanseri için ön basamak teşkil eden atrofik gastrit sıklığını artırır (65,66).

2.2.7. Gastrin

Mide asit-pepsin salınımı nöral (vagal), endokrin (gastrin), parakrin (histamin) uyarılarla düzenlenmektedir. Vagal yolla sefalik uyarıların iletilmesi ve gıdaların antral gastrin salınımını uyarması ile paryatal hücrelerden asit, esas hücrelerden pepsinojen salınımı artar. Mide ve duodenum pH'sı düşünce gastrin salınımı durur, asit salınımı temel değerine döner. pH 4'ün altındayken pepsinojen aktif şekli olan pepsine dönüşür (67,68,69).

Edkins köpekler üzerinde 1905 yılında yaptığı çalışmada antral ekstraktın intravenöz verilmesi ile gastrik asit salınımının arttığını gösterdi. Ancak bu etkiyi gerçekleştiren gastrinin ayrıştırılması Gregory ve Tracy tarafından 1964 yılında başarılabilmiştir (70).

Gastrin hormonunun birden fazla şekli vardır ve içerdiği aminoasit sayısına göre adlandırılır. 17 aminoasitten oluşan küçük gastrin (G17) antrumdaki G hücreleri içerisinde depolanan şeklidir. Duodonal G hücrelerinde bulunan gastrin (G34) ise 34 amino asitten meydana gelmiştir. Dolaşımda ve dokularda tespit edilen gastrinin %90'nını G17 ve G34, kalan %10'luk kısmını ise diğerleri, bilhassa da G14 meydana

getirmektedir. G34 diğ er gastrinlere nazaran asit salgılanmasını uyarmada daha potent olmakla beraber hızla yıkılarak kandan uzaklaştırılması nedeniyle, tüm gastrinlerin eşit dozda verildiklerinde sekresyonu uyarmada aynı etkinliği gösterdiği kabul edilmektedir. Gastrin  reten G hücreleri en çok antral mukozadaki bezlerin orta kısmında, proksimal duodenumda ve daha az olmakla beraber pankreatik adacıklarda da bulunur. Gastrin salınımını uyaran faktörlerin etkileri luminal asitin G hücreleri üzerine direk etkisi ile baskılanır. Mesela pH 2.5 olduğunda aminoasit uyarımı ile beklenen gastrin salınımı %80 azalır (71).

Gastrinin asıl işlevi paryatal hücrelerden HCl salınımını uyarmasıdır. Besinler iyice karışıp kim s halinde pilor bölgesine dolduğunda, bunların basısı ve içlerindeki maddelerin uyarıcı etkisiyle gastrin hormonu pilor bölgesindeki G hücrelerinden salgılanır. Gastrin hormonu kana karışır ve kan yoluyla mide salgı bezlerine ulaşarak mide enzimlerinin bol miktarda salgılanmasını sağlar. Gastrin mide, ince barsak, kalın barsak ve pankreas için trofik bir maddedir. Gastrinin diğer biyolojik etkileri; mide, pankreas, karaciğer, duodenumda su ve elektrolit salınımının uyarılması, mide, ince barsak, kalın barsak ve safra kesesinde düz kasların kasılmasını uyarır. Gastrin tarafından ince barsakta glukoz, elektrolit ve su emilimi inhibe edildiği gibi gastrin ile pilorik sfinkterin düz kasının kasılması da inhibe edilir (72,73,74).

Böbrekler gastrinlerin yıkım yeridir, küçük parçalar karaciğer tarafından uzaklaştırılır (71).

Artmış serum gastrin düzeylerinin vücuttaki etkilerini incelemek için yapılan çalışmalarda serum gastrin düzeyi ile serum HB-EGF düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve gastrinin HB-EGF düzeyini yükselterek angiogenezi artırdığı gösterilmiştir. HB-EGF nin in vivo şartlarda neovaskularizasyonu arttırdığı bilinmektedir (5). Bir tümoral yapının etrafında gelişen iskemik ve nekrotik alanlarda artmış vaskularitenin direkt olarak HB-EGF ile indirekt olarak gastrin ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (6,7).

2.2.8. Heparin-Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü (HB-EGF)

Heparin-bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF), epidermal büyüme faktörü(EGF) ailesinin bir üyesidir (75) ve başlangıçta kültüre edilmiş insan makrofajlarının salgıladığı bir ürün olarak tespit edilmiştir (76, 77).

HB-EGF bir trans membran prekürsör protein (pro-HB-EGF) olarak sentezlenir bu prekürsör EGF-like ve heparin-bağlayıcı alt birimler içerir(78,79). Pro-HB-EGF hücre yüzeyinde proteolitik bölünmeye uğrayarak matür çözünebilir 14-22 kDa protein formu olan (s-HB-EGF) haline gelir (80). Matür veya s-HB-EGF ErbB-1, ErbB-4 ve N-arginine reseptörlerine bağlanarak reseptör otofosforilasyonuna yol açar (81). Reseptör aktivasyonu hücre içerisine doğru olan sinyal kaskatını aktive eder. Bu aktivasyon sonucunda hücre proliferasyonu (82), göçü ve farklılaşması gibi (83) biyolojik etkiler oluşur. HB-EGF; cilt, akciğer, kalp ve böbrekler gibi birçok memeli organında sentezlenir ve hücre bazda endotelial hücreler, epitelial hücreler, kas iskelet sistemi hücreleri, damar düz kas hücreleri, monositler, keratinositler ve lenfoid hücreler gibi birçok hücrede sentezlenir (84,85). HB-EGF; yara iyileşmesi (86), hücre yaşamı (87), hücre yenilenmesi, blastokist tutunması (88), tümör gelişimi (89), aterosklerozis ve pulmoner hipertansiyon (81) gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçle ilişkilendirilmiştir. HB-EGF'nin in-vitro ortamda anjiyogenezisi stimüle ettiği gösterilmiştir (82). Ayrıca fokal serebral iskemi yapılan ratlarda anjiyogenez ve nörogenezisi arttırdığı tespit edilmiştir (83). Mehta ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında HB-EGF'ün invitro olarak insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde eNOS ekspresyonu ve fonksiyonunu yükselttiği ve bunun sonucu olarakta NO sentezini arttırdığını bulmuşlar (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY VE DENEKLER

Çalışma için Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul izni alındı. Çalışma, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma "Helsinki Deklarasyonu Son Versiyonu"na ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönergesi"ne uygun olarak yürütüldü.

Çalışmada ağırlıkları 161 ile 210 gr arasında değişen, ortalama 18 haftalık 35 adet dişi Wistar-Albino cinsi sıçan kullanıldı. Deneysel süresince, hayvanlar aynı laboratuvar koşullarında (standart oda sıcaklığı ve normal gün ışığı), rat yemi ve çeşme suyu ile *ad libitum* (istedikleri kadar) olarak beslendiler. Tüm cerrahi girişimler genel anestezi altında yapıldı. Sıçanlar her biri 7 denekten oluşan beş gruba ayrıldı. Tüm gruplarda 7. gün flep kaldırıldı. Çalışma sonunda (14. günde) fotoğraflama ve sintigrafi çekimi tamamlandıktan sonra histopatolojik inceleme için numuneler alındı ve sıçanlar yüksek doz ketamin ile kurban edildi.

3.2. KULLANILAN ALET VE MALZEMELER

Çalışmada kullanılan cerrahi aletler ve sarf malzemeleri aşağıda listelenmiştir:

1. Ksilazin %2 (Rompun® flakon, Bayer, Leverkusen-Almanya)
2. Ketamin (Ketalar® flakon, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye)
3. Omeprazol (Eselan® flakon, DEM, İstanbul-Türkiye)
4. Steril enjektör (1, 2.5 ve 10 cc'lik)

5. Traş bıçağı
6. Çizim Kalem
7. Sarı renkli intravenöz kateter (24G, 0.7 x 19 mm)
8. Flep çizimi için plastik kalıp
9. Cetvel
10. Povidon İodin (Batticon)
11. 10 numara bistüri
12. İğne tutucu (Portegü)
13. Adson penset
14. Steven's doku makası
15. İp makası
16. 4/0 emilmeyen keskin iğneli ipek dikiş
17. Steril gazlı bez
18. Tartı aleti
19. Fotoğraf makinesi (SAMSUNG WB30F, Çin).

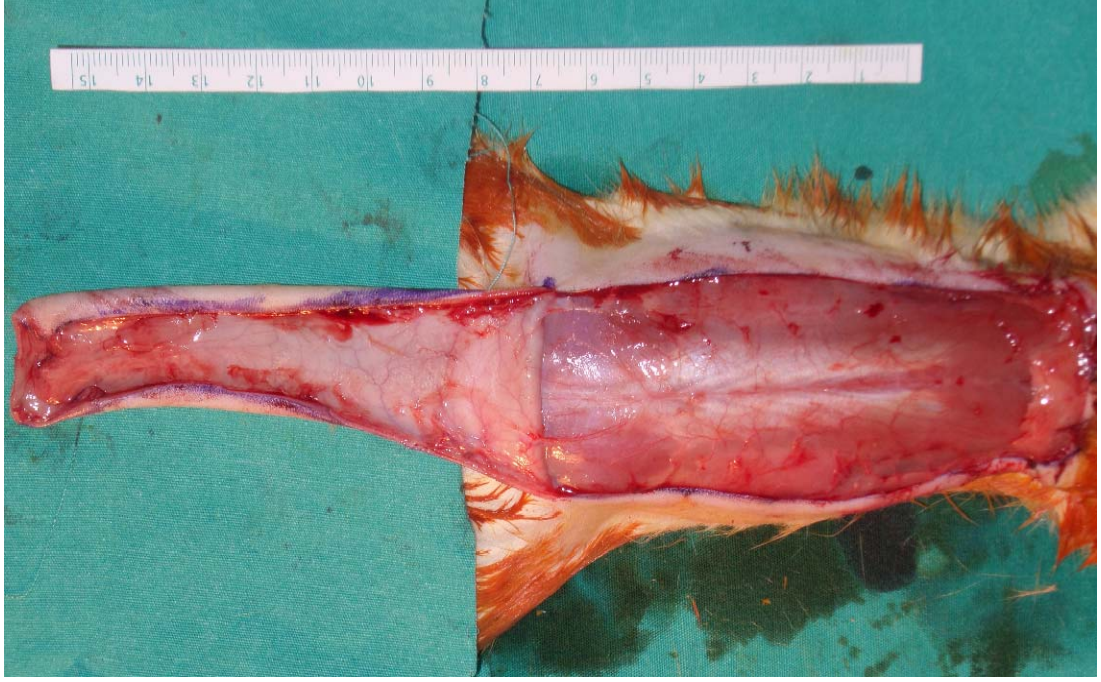
3.3. AMELİYAT YÖNTEMİ

Sıçanlara intramüsküler (İM) Ketamin 75-100 mg/kg ve %2 Ksilazin 10 mg/kg enjeksiyonu yapılarak anestezi sağlandı. Anestezi derinliği uzuv çekme yanıtı ile değerlendirildi. Deney sırasında sıçanların idrar ve dışkı çıkarmaları halinde, anestezi için sıçanlara verilen ilk dozun üçte biri oranında anestetik madde tekrar verilerek anestezinin devamlılığı sağlandı. Hayvanlar uyutulduktan sonra sırtlarındaki tüyler traş bıçağı ile tıraşlandı. Cerrahi masasına yüzüstü yatırılan sıçanlar dört uzuvlarından da tespit edildi. Cerrahi işlemlerin hepsi asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi.

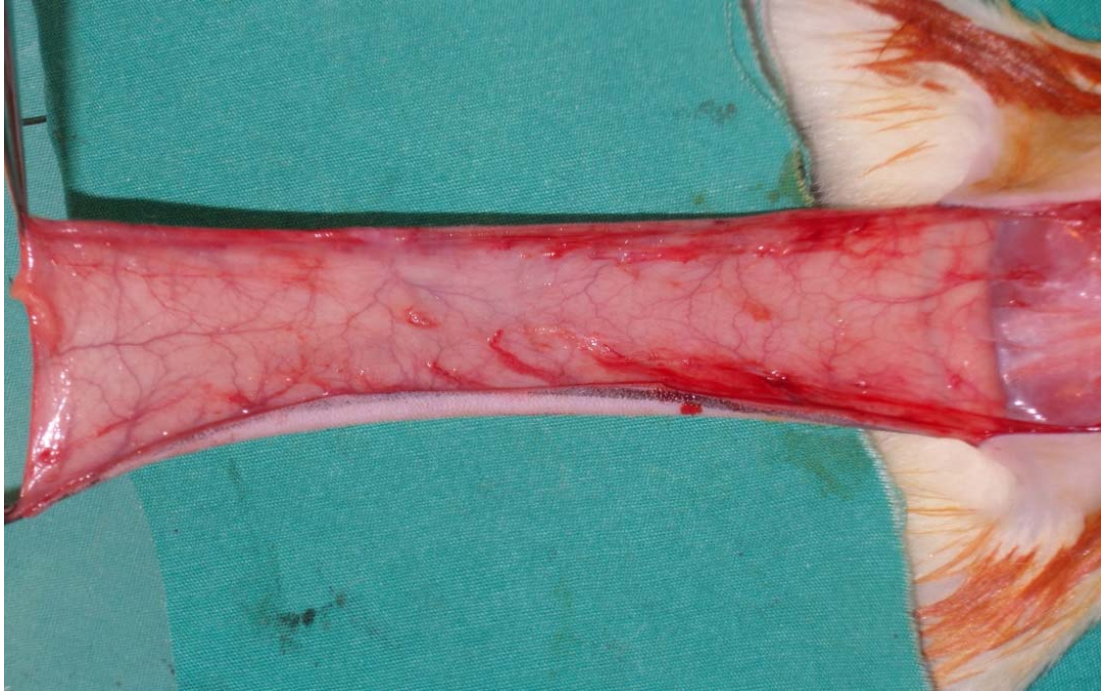
Operasyon alanı povidon iodin (Batticon) ile temizlendikten sonra her iki iliak kemik çıkıntısının yeri parmakla dokunularak bulundu ve doku çizim kalemiyle işaretlendi (Resim 3.1). İşaretlenen bu iki nokta arasındaki hat flep tabanı olarak belirlendi. Daha önceden hazırlamış olduğumuz 3x9 cm boyutlarındaki röntgen filminden oluşturulan kalıp yardımıyla çizim gerçekleştirildikten sonra 10 numara bistüri ile 3x9 cm'lik dorsal yarımada fasyokütan flep pannikulus karnosus kasıda dahil edilerek kaudal bazlı olarak kaldırıldı (Resim 3.2). Flebin içine giren DSİA'da kesilerek flebin rastgele dolaşımına beslenmesi sağlandı (Resim 3.3). Daha sonra flep 4/0 keskin iğneli atravmatik cerrahi ipek dikiş ile yerine dikildi (Resim 3.4). Sıçanlar birbirlerinin fleplerine zarar vermesin diye ayrı ayrı kafeslere konuldular.



Resim 3.1: Sıçanın her iki iliak kemik çıkıntısından başlayan 3x9 cm'lik flebin kalıp yardımıyla çizilmiş hali



Resim 3.2: Deri flebinin pannikulus karnosus kasıyla birlikte kaldırılması



Resim 3.3: Kranial, kaudal ve her iki lateralden flebe giren damarların görünümü



Resim 3.4: Tekrar yerine dikilmiş flep.

3.4. DENEY PROTOKOLÜ VE DENEKLERİN GRUPLANDIRILMASI

Denekler her bir grupta 7 adet sıçan olacak şekilde rastgele 5 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol Grubu): Bu gruptaki sıçanlara ilk 7 gün boyunca intraperitoneal yolla distile su verildi. 7. günde kaudal bazlı dorsal yarımada fasyokütan flep kaldırıldıktan sonra flep tekrar yerine dikildi. Operasyon günü ve daha sonraki 6 gün boyunca intraperitoneal yolla distile su verildi.

Grup 2 (Çalışma Grubu) Bu gruptaki sıçanlara ilk 7 gün boyunca 10 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal yolla omeprazol verildi. 7. günde kaudal bazlı dorsal yarımada fasyokütan flep kaldırıldıktan sonra flep tekrar yerine dikildi. Operasyon günü ve daha sonraki 6 gün boyunca intraperitoneal yolla 10 mg/kg/gün omeprazol verildi.

Grup 3 (Çalışma Grubu): Bu gruptaki sıçanlara ilk 7 gün boyunca 40 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal yolla omeprazol verildi. 7. günde kaudal bazlı dorsal yarımada fasyokütan flep kaldırıldıktan sonra flep tekrar yerine dikildi.

Operasyon günü ve daha sonraki 6 gün boyunca intraperitoneal yolla 40 mg/kg/gün dozunda omeprazol verildi.

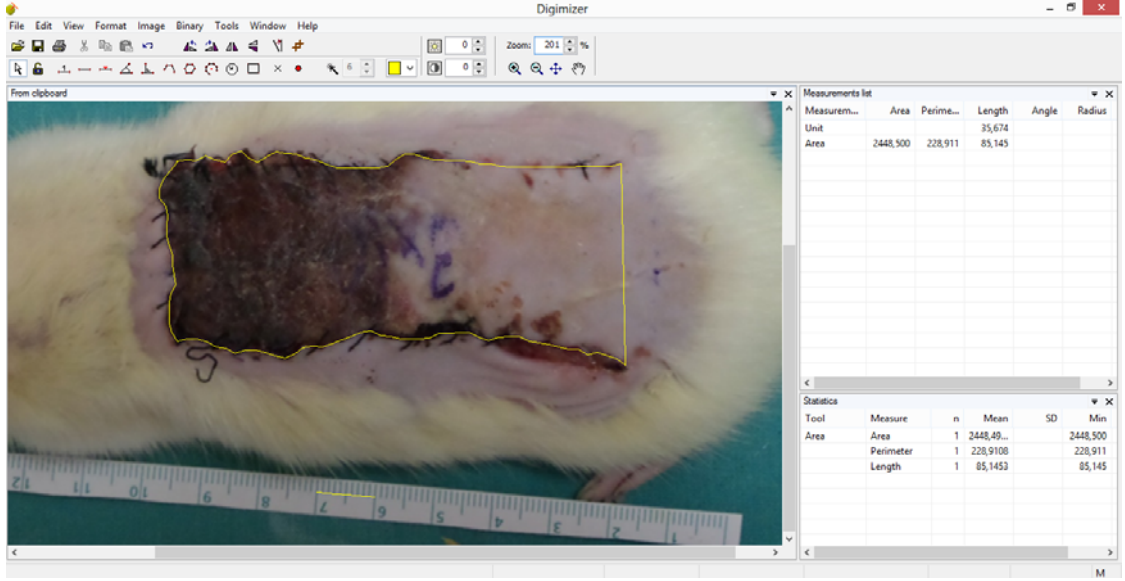
Grup 4 (Çalışma Grubu): Bu gruptaki sıçanlara ilk 7 gün boyunca intraperitoneal yolla distile su verildi. 7. günde kaudal bazlı dorsal yarımada fasyokütan flep kaldırıldıktan sonra flep tekrar yerine dikildi. Operasyon günü ve daha sonraki 6 gün boyunca intraperitoneal yolla 10 mg/kg/gün dozunda omeprazol verildi.

Grup 5 (Çalışma Grubu): Bu gruptaki sıçanlara ilk 7 gün boyunca intraperitoneal yolla distile su verildi. 7. günde kaudal bazlı dorsal yarımada fasyokütan flep kaldırıldıktan sonra flep tekrar yerine dikildi. Operasyon günü ve daha sonraki 6 gün boyunca intraperitoneal yolla 40 mg/kg/gün dozunda omeprazol verildi.

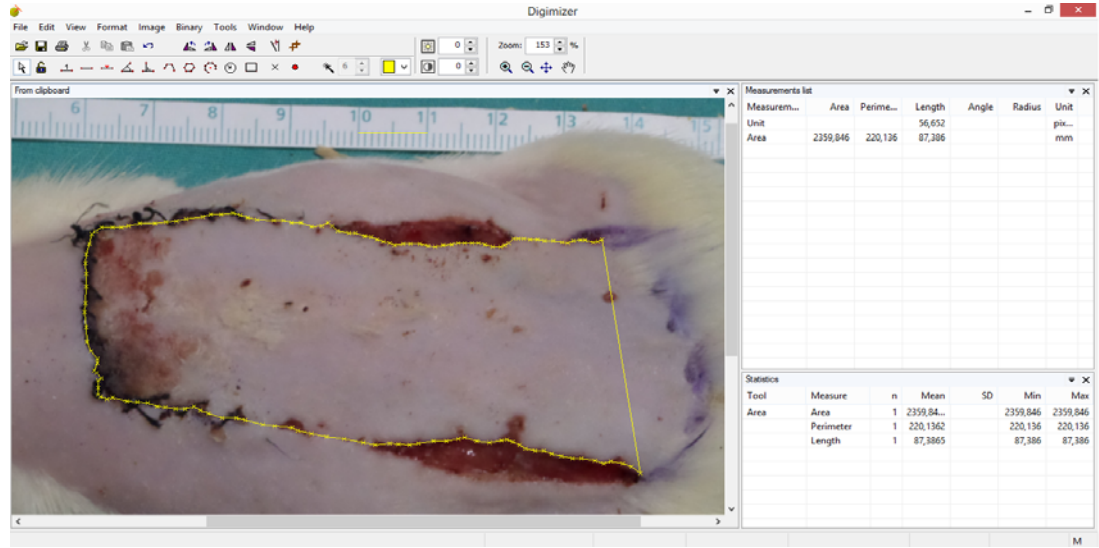
3.5. DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

3.5.1. Klinik Gözlem ve Yüzey Alanının Değerlendirilmesi

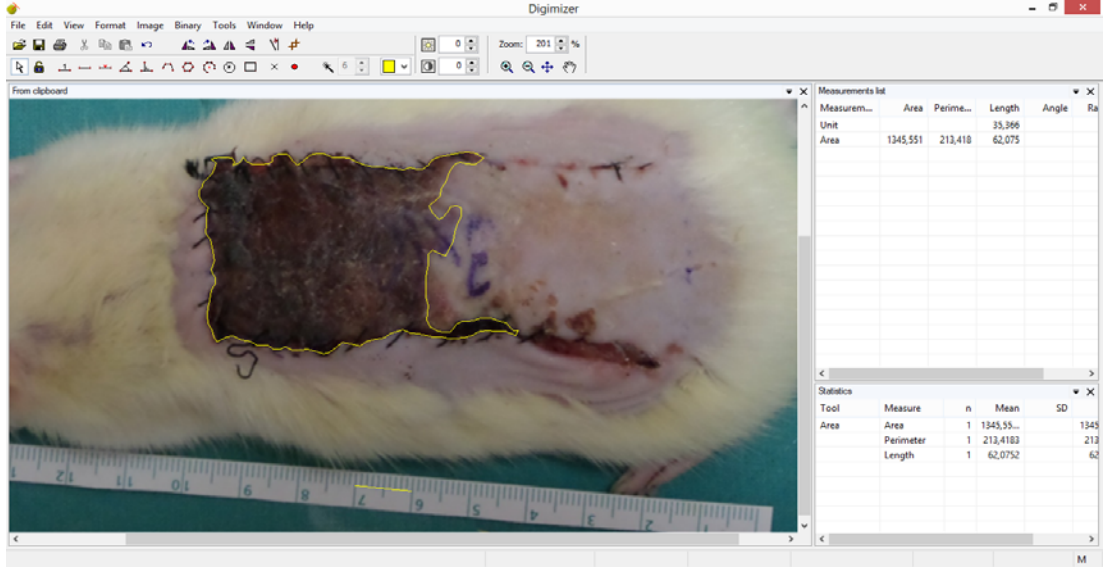
Deney hayvanları günlük takip edildi. Flepler kaldırıldıktan sonra, günlük olarak gözlemlendi. Tüm gruplarda ölçümler flepler kaldırıldıktan sonraki 1. haftada gerçekleştirildi. Operasyondan sonraki 1. hafta sonunda tekrar anestezi ile uyutulan ve cerrahi masasına yüzüstü yatırılan hayvanlar dört uzuvlarından tespit edildi. Dijital fotoğraf makinesi ile dikişlerin alınmasından hemen önce tüm deneklerin fotoğrafları yanlarında cetvel ile birlikte yaklaşık 40 cm uzaklıktan standart bir şekilde çekildi. Çekilen dijital fotoğraflar bilgisayara yüklendi. Digimizer® (Image Analysis Software, 2005-2014 MedCalc Software) programıyla flep fotoğrafları üzerinden toplam flep alanı (Resim 3.5 ve 3.6) ve ölü alanlar (Resim 3.7 ve 3.8) mm² cinsinden hesaplandı. Flep canlı kısmın alanı, toplam flep alanından ölü alanların çıkarılmasıyla hesaplandı. Fleplerde bir miktar kontraksiyon beklendiği için toplam alanı 2700 mm² kabul etmek yerine her bir deneğe ait toplam alan yeniden ölçüldü ve buna göre deney ve kontrol grubundaki fleplerin canlı ve nekrotik alanları istatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırıldı.



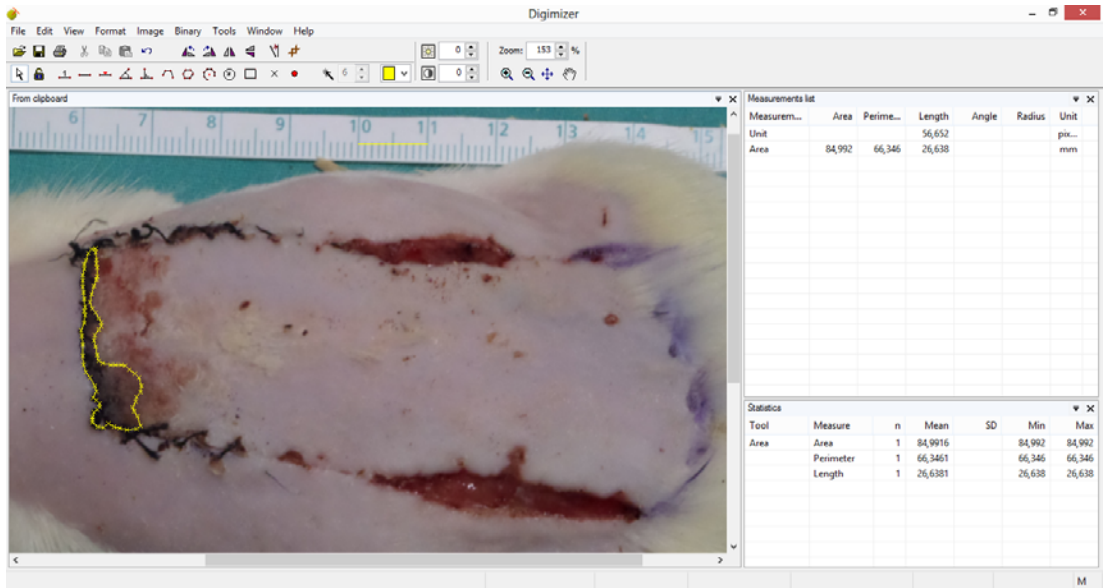
Resim 3.5: Grup 1(kontrol) den 4. hayvana ait flep toplam alanının bilgisayar programı (Digimizer®) yardımıyla hesaplanması



Resim 3.6: Grup 3 (çalışma) grubundan 7. hayvana ait flep toplam alanının bilgisayar programı (Digimizer®) yardımıyla hesaplanması



Resim 3.7: Grup 1(kontrol) den 4. hayvana ait flep nekroz alanının bilgisayar programı (Digimizer®) yardımıyla hesaplanması



Resim 3.8: Grup 3 (çalışma) grubundan 7. hayvana ait flep nekroz alanının bilgisayar programı (Digimizer®) yardımıyla hesaplanması

3.5.2. Radyonüklid Çalışma (Sintigrafi ile Görüntüleme)

Deney protokolü tamamlandıktan sonra postoperatif yedinci günde sıçanlara intramüsküler (İM) Ketamin ve Ksilazin %2 enjeksiyonu yapılarak tekrar anestezi sağlandı ve dikişlerin alınmasını takiben sintigrafi çekildi.

Sintigrafi çekim işlemi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği tarafından gerçekleştirildi. Molibden/Teknesyum jeneratöründen taze sağım yapılarak elde edilen Teknesyum perteknetat ($Tc^{99m}-PO^4$), 0,1ml SF içinde 1mCi (37MBq) olacak şekilde insülin enjektörü yardımıyla kuyruk veninden açılan 24G damar yolu kateterinden enjekte edildi (Resim 3.9). 5 dakikalık bekleme süresinden sonra kan havuzu fazında 256x256 matriks ile 10 dakika süresince Gama kamera altında (Siemens eCAM, USA) pinhole kolimatör (Resim 3.10) kullanılarak flep alanı, kamera geniş alanı içerisinde olacak şekilde görüntüleme yapılarak bilgisayar yardımıyla kaydedildi. Flebin çekimi yapılırken sıçanın kan dolaşımındaki radyoaktivitenin görüntüyü kirletmemesi için flebin altına ve sıçanın tüm vücudunu kapatacak şekilde kurşun tabakalar yerleştirildi. Standart bir şekilde çekim yapmak amacıyla tüm sıçanlarda aynı büyüklükte kurşun tabaka flebin pedikülüne degecek şekilde yerleştirildi. Kurşun tabakadaki olası radyoaktif madde ile kirlenmeyi engellemek için tabaka, iç yüzü su geçirmez naylon dış yüzü kağıt olan örtü ile sarıldı. Bu örtü her çekimden sonra yenisiyle değiştirilerek radyoaktif madde ile kirlenmenin önüne geçildi (Resim 3.11).



Resim 3.9: Flep alanı hesabı için resimler çekildikten ve dikişler alındıktan sonra radyonüklid maddeyi vermek için kuyruk veninden damar yolu açılması.

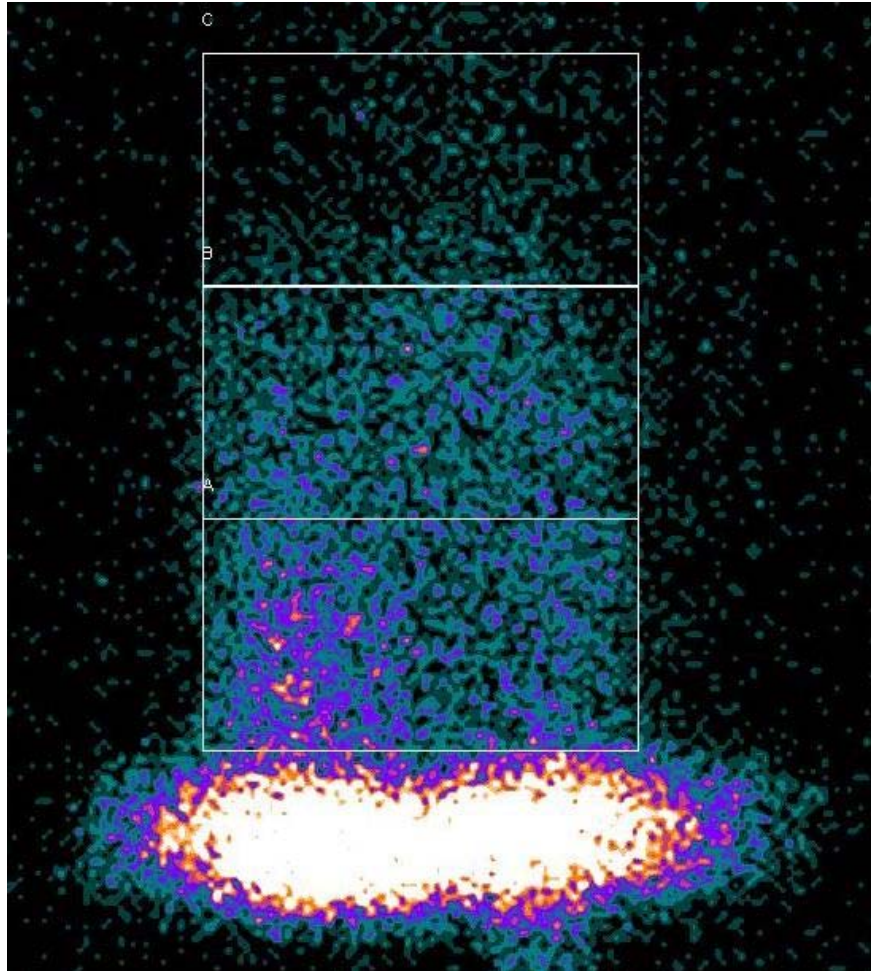


Resim 3.10: Gama kamera altında pinhole kolimatör kullanılarak sintigrafi çekimi

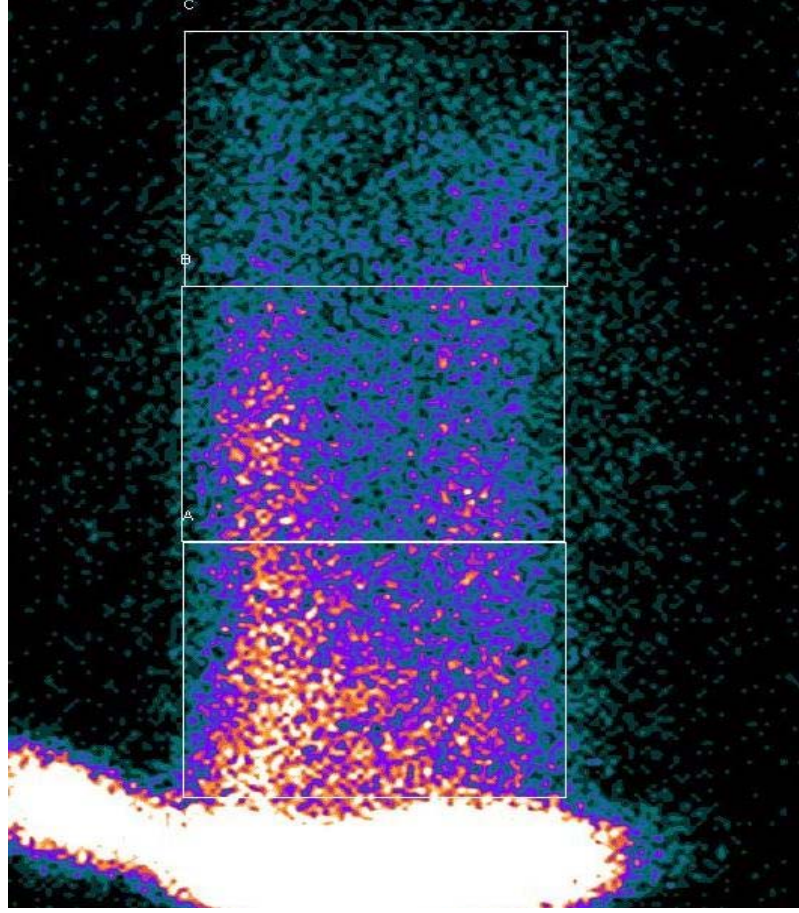


Resim 3.11: Sıçanın vücudundaki radyoaktif maddenin flebin görüntüsünü kirletmemesi için sadece flep açıkta bırakılacak şekilde sıçanın tüm vücudunun kurşun tabakalar ile kapatılması ve iç yüzü su geçirmez naylon dış yüzü kağıt olan örtü ile sarılması.

Sintigrafi çekimi sırasında ölçüm yapılacak görüntüyü kaydetmeden önce flebin nerede sonlandığını sintigrafi görüntüsünde görmek amacıyla flebin distal ucuna enjektör kapağı içinde Teknesyum perteknetat ($Tc99m-PO^4$) damlatılmış pamuk yerleştirildi. Beş saniye çekim yapıldıktan sonra işaret amacıyla yerleştirilen madde ortamdan uzaklaştırılarak esas ölçüm yapılacak olan görüntü alındı. Bilgisayar ortamında ölçüm yapmadan önce flep sınırlarına uyan dikdörtgen çizildi. Bu dikdörtgen birbirine eşit üç parçaya bölünerek ilgi alanları (İA) (ROI: Region of Interest) oluşturuldu. Kuyruğa en yakın olan proksimal flep kısmı İA A, baş kısmına yakın olan distal flep kısmı İA C ve ikisinin arasındaki flep kısmında İA B olarak isimlendirildi (Resim 3.12 ve 3.13).

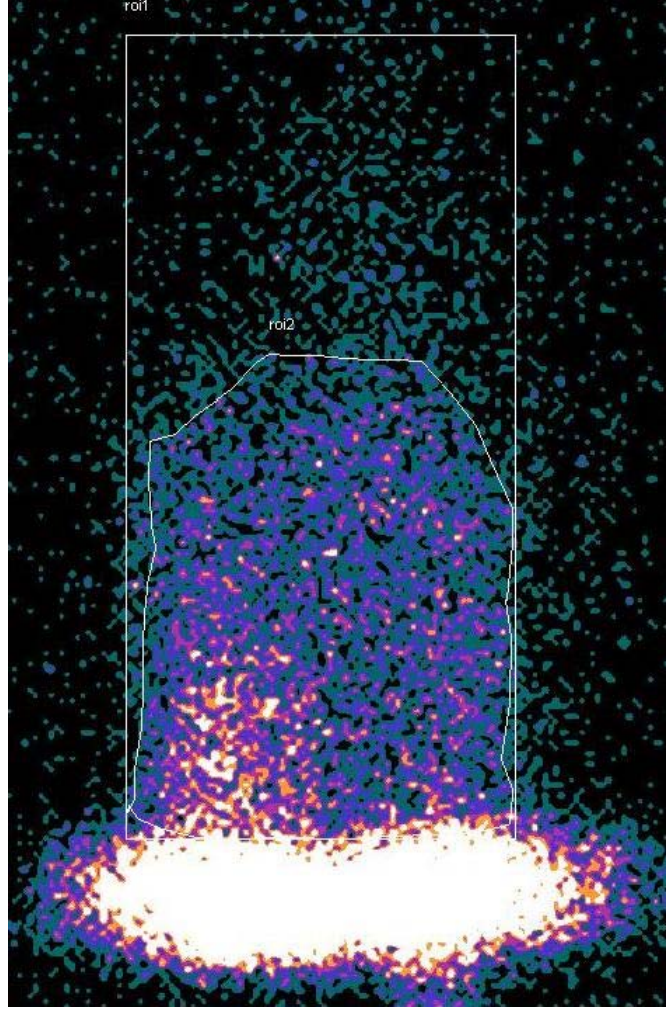


Resim 3.12: Kontrol grubundan (grup no:1, rat no:2) bir sıçanın deney sonrasına ait sintigrafi görüntüleri. Flep görüntüsü üç eşit ilgi alanına (A, B, C) bölünüp ölçümler yapılmıştır.

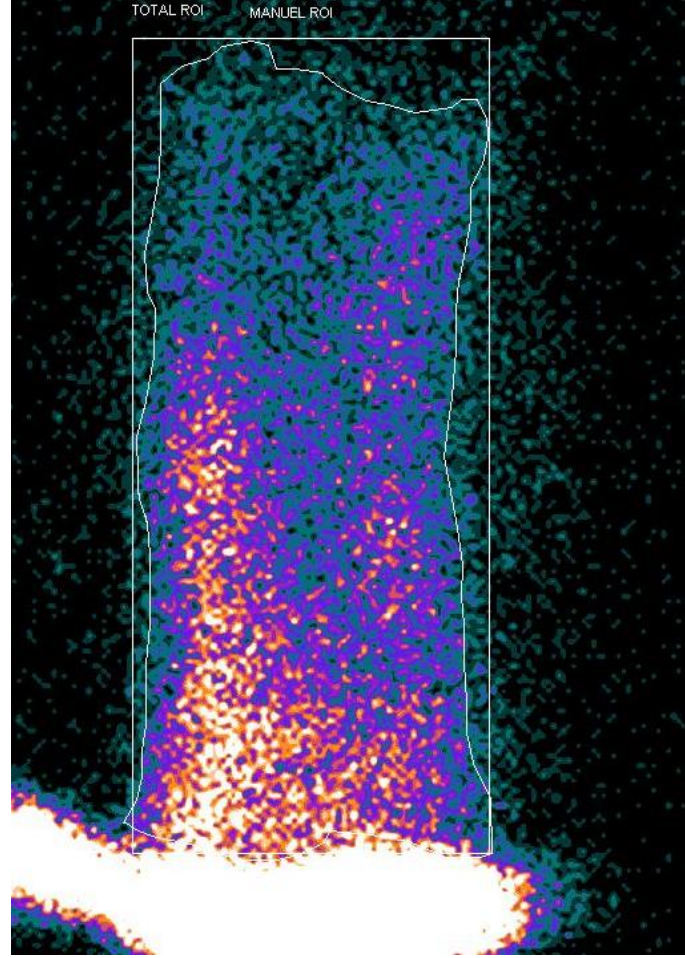


Resim 3.13: Çalışma grubundan (Grup no:2, Rat no:4) bir sıçanın deney sonrasında ait sintigrafi görüntüleri. Flep görüntüsü üç eşit ilgi alanına (A, B, C) bölünüp ölçümler yapılmıştır.

Buna ek olarak tüm ilgi alanlarını yani tüm flebi temsil eden dikdörtgen piksel cinsinden ölçüldü ve buna 'Toplam Flep Alanı Pikseli (FAP)' ismi verildi. Ayrıca bu dikdörtgendeki toplam radyoaktif radyoaktivite sayısal olarak kaydedildi ve buna 'Toplam Flep Alanı Radyoaktivite Sayımı (FARS)' ismi verildi. Daha sonra flebin radyoaktif maddeyi en çok tutan kısımları yine bilgisayar ortamında serbest el yöntemiyle çizilerek 'Serbest El Yöntemiyle Çizilen Flep Alanı Pikseli (SEYÇ FAP)' ve 'Serbest El Yöntemiyle Çizilen Flep Alanı Rayoaktivite Sayımı (SEYÇ FARS)' olarak adlandırılan değerler hesaplandı (Resim 3.14 ve 3.15).



Resim 3.14: Kontrol grubundan (Grup 1, rat no:2) bir sıçanın deney sonrasına ait sintigrafi görüntüleri. Dikdörtgen flep alanını temsil etmektedir ve toplam flep alanı pikseli ve toplam flep alanı radyoaktivite sayımı ölçümleri bu dikdörtgen üstünden yapılmaktadır. Dikdörtgenin içindeki düzensiz sınırlı şekil serbest el yöntemiyle çizilmiştir ve serbest el yöntemiyle çizilen flep alanı pikseli ve flep alanı radyoaktivite sayımı ölçümleri bu şekil üstünden yapılmaktadır.



Resim 3.15: Çalışma grubundan bir sıçanın (Grup no:2, Rat no:4) deney sonrasına ait sintigrafi görüntüleri. Dikdörtgen flep alanını temsil etmektedir ve toplam flep alanı pikseli ve toplam flep alanı radyoaktivite sayımı ölçümleri bu dikdörtgen üstünden yapılmaktadır. Dikdörtgenin içindeki düzensiz sınırlı şekil serbest el yöntemiyle çizilmiştir ve serbest el yöntemiyle çizilen flep alanı pikseli ve flep alanı radyoaktivite sayımı ölçümleri bu şekil üstünden yapılmaktadır.

Değerlendirme prosedürü; görüntüler visüel olarak değerlendirildikten sonra, hiperemi gözlenen flep alanları piksel olarak belirlendi ve belirlenen toplam flep alanının pikseline göre oranlama yapılarak aşağıdaki formülden hesaplamalar yapıldı;

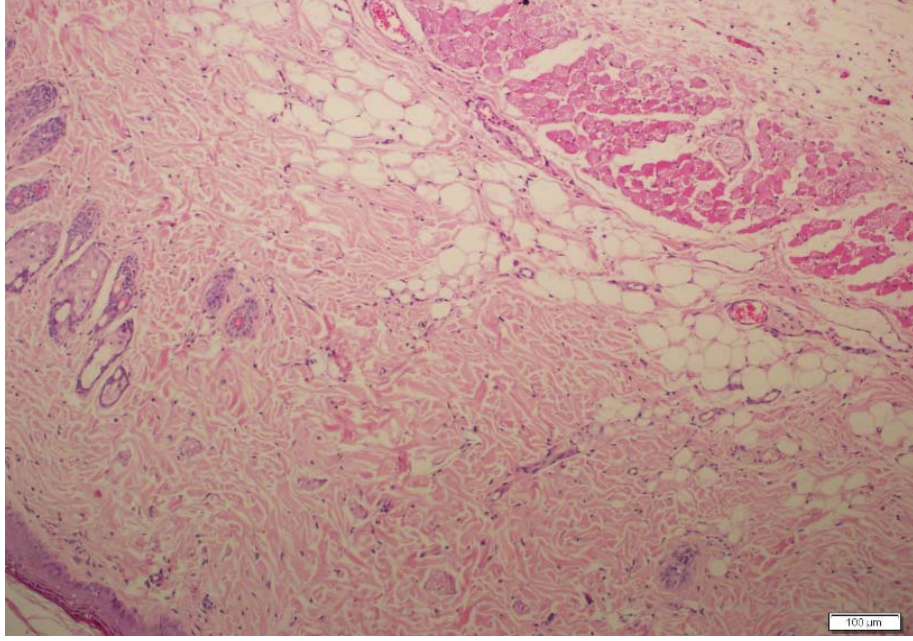
$$100 - \frac{\text{Hiperemi Gözlenen Alan'ın Pikseli} \times 100}{\text{Total Flep Alan'ının Pikseli}} = \% \text{ Nekroze Flep Alanı}$$

Bu hesaplamaların hepsi flepler kaldırıldıktan yedi gün sonra hesaplandı. Tüm ölçümler aynı nükleer tıp doktoru tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden (kör olarak) sayısal olarak değerlendirildi. Tüm sonuçlar deney grupları ile kontrol grubu arasında ve grupların kendi içinde istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

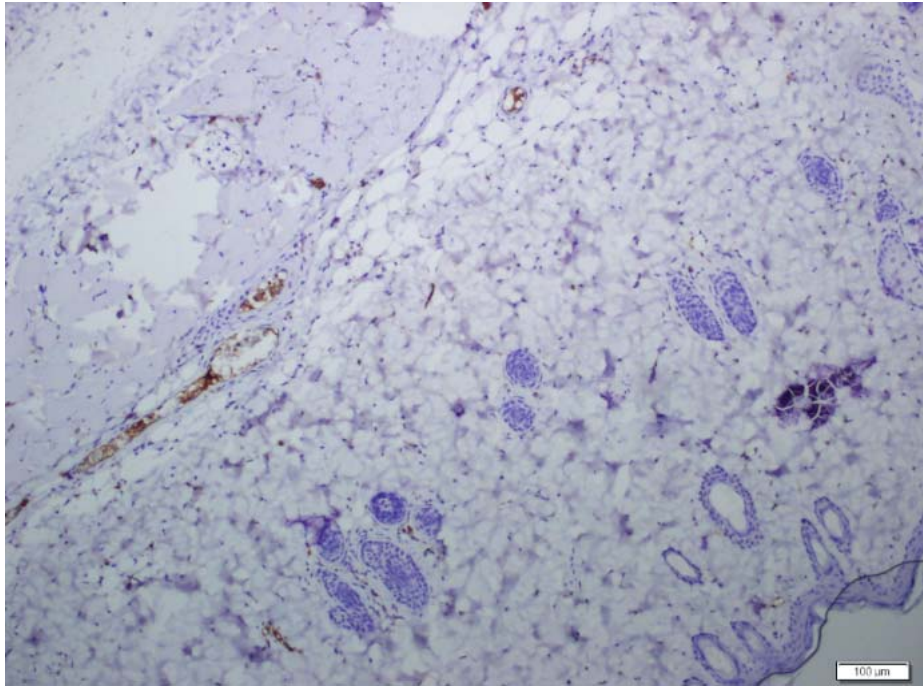
3.5.3. Histopatolojik İnceleme

Deneyin tamamlandığı operasyon sonrası yedinci günde sintigrafi çekim işlemi tamamlandıktan sonra sıçanlar yüksek doz intraperitoneal ketamin ile sakrifiye edildi. Flepler iki iliak kanat arasında bulunan hat boyunca pedikül düzeyinden kesilerek sıçandan ayrıldı ve tüm flep % 10'luk formol solüsyonu ile fikse edildi. Histopatolojik çalışma için doku örnekleri; flepler, pedikülün olduğu proksimal 1/3, orta 1/3 ve distal 1/3 olmak üzere 3 kısma ayrıldı. Proksimal 1/3'lük kısım 'a', orta 1/3 lük kısım 'b' ve distal 1/3'lük kısım ise 'c' olarak adlandırıldı. Örnekler flep uzun aksına dik olacak şekilde a, b ve c kısımlarının tam orta noktasından transvers geçen hat boyunca alındı. Rutin doku takip işlemlerinin ardından parafine gömülerek mikrotom cihazı ile 3,5 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitler hematoksilin eozin ve immünohistokimyasal inceleme için CD31 ile boyandı.

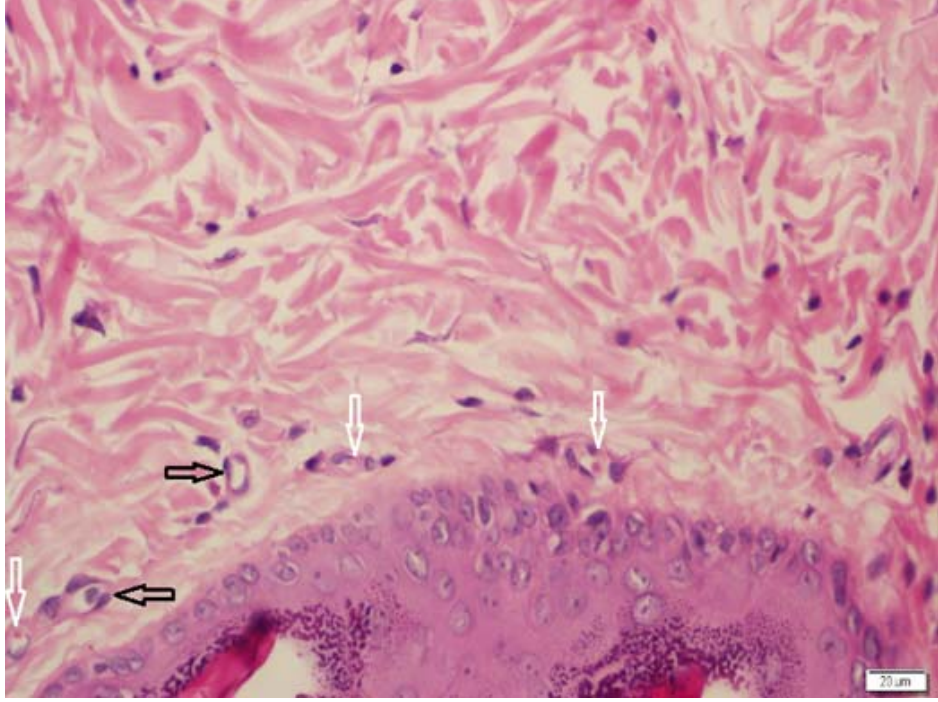
Hematoksilen eozin boyası ve CD31 ile boyama sonrası, ışık mikroskopunda tüm flepler, (100X) büyütme alanında nekroz varlığı (-/+), inflamasyon ve yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) açısından aynı patolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden (kör olarak) kantitatif olarak değerlendirildi.(Resim 3.16 ve 3.17). Tüm gruplardaki sıçanlarda, papiller dermisde yer alan, lümen oluşturan ve içerisinde eritrosit bulunan vasküler yapılar 10 farklı büyük büyütme alanında (400X) sayıldı ve toplam damar sayısı 10'a bölünerek ortalama damar yoğunluğu (ODY) bulundu (Resim 3.18 ve 3.19).



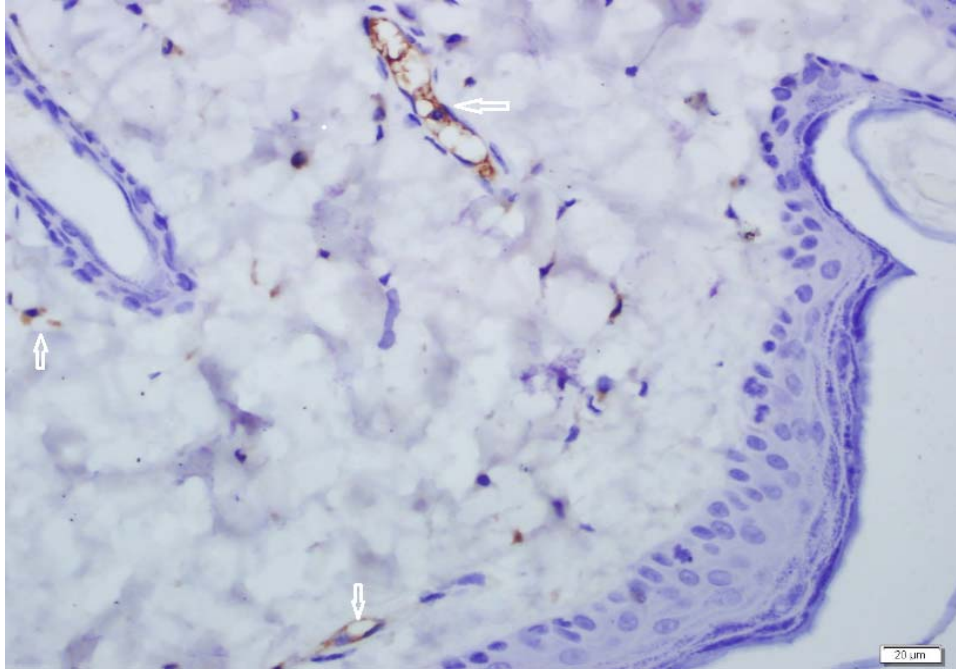
Resim 3.16: Hematoksilen Eozin ile boyanmış 100x büyütmeye ait bir görüntü (X100, OLMPUS BX51).



Resim 3.17: CD31 ile boyanmış 100x büyütmeye ait bir görüntü (X100, OLMPUS BX51).



Resim 3.18: Hematoksilen eozin ile damar sayımının yapıldığı 400x büyötmeye ait bir göröntü, beyaz oklar eritrosit içeren damarları, siyah oklar eritrosit içermeyen damarları göstermekte (X400, OLMPUS BX51).



Resim 3.19: CD31 ile damarların boyanması, 400x büyötmeye ait bir göröntü. Beyaz oklar CD31 ile boyanmış damarları göstermekte (X400, OLMPUS BX51).

3.5.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile araştırıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden olan durum(lar) post hoc Tukey HSD testi kullanılarak tespit edildi. Gruplar içerisinde bölgeler arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği ise Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizinde Wilks' Lambda testi kullanılarak araştırıldı. Wilks' Lambda test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) saptandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Grup 2'den ve grup 3'ten birer sıçan çalışma tamamlanmadan bilinmeyen nedenlerle öldü. Sonuçlar buna göre, grup 2 ve grup 3 için 6 sıçan üzerinden hesaplandı.

4.1. YÜZEY ALANI DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Bir proton pompa inhibitörü olan OMP'nin sıçanlarda flep yaşayabilirliğine etkisini incelediğimiz çalışmamızda Digimizer® programı ile yaptığımız yüzey alan ölçüm sonuçlarımız Tablo 4.1'de izlenmektedir. Deneklerdeki nekroze flep alan ölçümleri yapılmadan önce deney grupları ve kontrol grubundaki toplam flep alanları karşılaştırıldı. Toplam flep alanlarının normal ve homojen dağılım gösterdikleri izlendikten sonra tek yönlü varyans analizi ile gruplar arası fark incelendi. Grafik 1'de izlendiği üzere gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.1'de nekroze alanların toplam alanlara bölümü ile elde edilen nekroze alan yüzdeleri de verilmektedir.

Tablo 4.2'de Digimizer® programı ile yaptığımız yüzey alan ölçüm verilerinin ortalama değerleri ve bunların standart deviasyonları Ort±SD şeklinde verilmekle birlikte istatistiksel analizleri yapılmıştır. Yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde kontrol grubu olan Grup 1'de nekroze flep alan yüzdesi % 51,4±5,7 (Ort±SD) olarak bulunmuş ve en düşük nekroze flep alan yüzdesi ölçümü düşük doz OMP'nin sadece postoperatif 7 gün boyunca verildiği deney grubu olan Grup 4'te % 8,1±1,2 (Ort±SD) olarak bulunmuş (Resim 4.1) ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Nekroze flep alan yüzdesi diğer deney gruplarında artan düzeylerde sıralanırsa düşük doz OMP'nin preoperatif ve postoperatif toplam 14 gün boyunca verildiği Grup 2'de % 8,3±3,7 (Ort±SD), yüksek doz OMP'nin preoperatif ve postoperatif 14 gün boyunca verildiği Grup 3'te % 8,9±1,5 (Ort±SD) ve yüksek doz

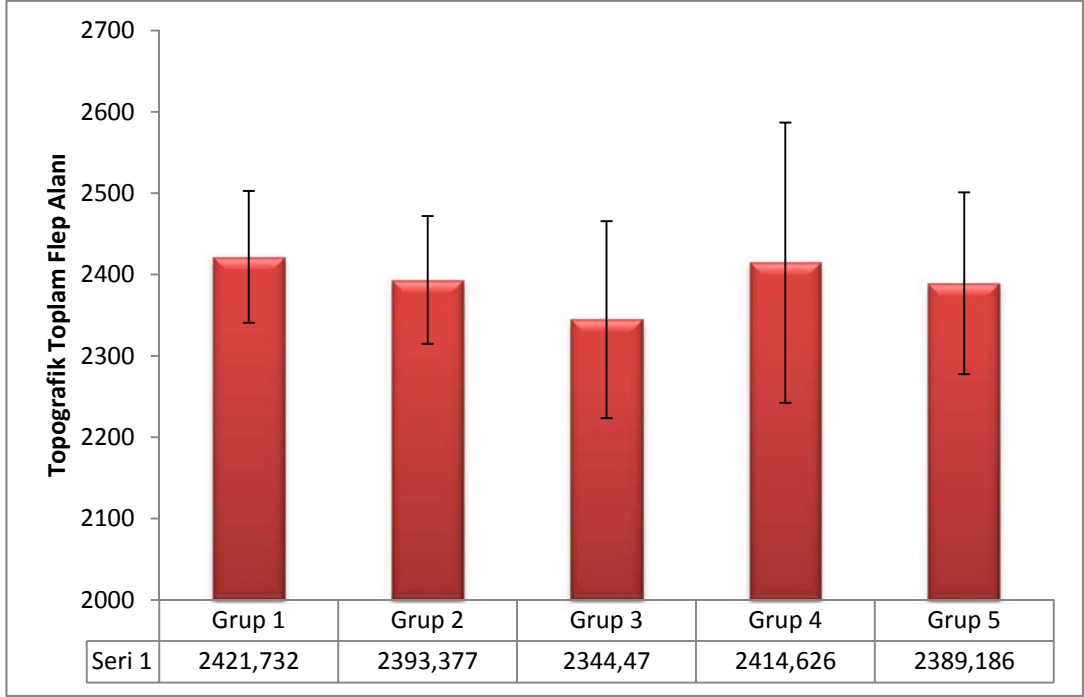
OMP'nin sadece postoperatif 7 gün boyunca verildiği Grup 5'te % 9,8±1,6 olarak bulunmuştur. Grupların kontrol grubu ile olan ikili karşılaştırmalarında bu farkların ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,001). Grup 2, 3, 4 ve 5'in kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarında ise farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (p>0,05).

Grafik 2'de Digimizer® programı ile yaptığımız yüzey alan ölçüm verilerinin ortalama değerleri ve bunların standart deviasyonları Ort±SD şeklinde gruplar arası sütun grafik ile gösterilmiştir. Görüldüğü üzere tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre nekroze flep alan yüzdesi azalmaktadır ve bu farklılık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 4.1. Digimizer® programı ile yapılan yüzey alan incelemesinde nekroze alan ve total alan ölçümlerinin sayısal verileri

GRUP NO	DENEK NO	TOPLAM ALAN	NEKROZE ALAN	NEKROZE ALAN YÜZDESİ (%)
GRUP 1	1	2305,75	967,45	41,95
GRUP 1	2	2476,00	1110,82	44,86
GRUP 1	3	2429,41	1282,50	52,79
GRUP 1	4	2448,50	1345,55	54,95
GRUP 1	5	2545,48	1390,10	54,61
GRUP 1	6	2407,56	1282,23	53,25
GRUP 1	7	2339,39	1341,18	57,33
GRUP 2	1	2325,32	168,19	7,23
GRUP 2	2	2412,41	149,30	6,18
GRUP 2	3	*	*	*
GRUP 2	4	2474,72	96,24	3,88
GRUP 2	5	2378,19	191,37	8,04
GRUP 2	6	2481,86	243,47	9,81
GRUP 2	7	2287,74	39,87	14,85
GRUP 3	1	2225,07	262,93	11,81
GRUP 3	2	2397,00	205,69	8,58
GRUP 3	3	2349,52	215,35	9,16
GRUP 3	4	2556,13	199,75	7,81
GRUP 3	5	*	*	*
GRUP 3	6	2279,24	187,85	8,24
GRUP 3	7	2259,84	174,99	7,74
GRUP 4	1	2338,03	235,93	10,09
GRUP 4	2	2759,91	181,85	6,58
GRUP 4	3	2308,40	191,48	8,29
GRUP 4	4	2271,42	204,60	9,00
GRUP 4	5	2526,28	203,90	8,07
GRUP 4	6	2353,83	183,26	7,78
GRUP 4	7	2344,49	155,91	6,65
GRUP 5	1	2298,83	261,85	11,39
GRUP 5	2	2347,86	289,55	12,33
GRUP 5	3	2297,37	193,33	8,41
GRUP 5	4	2571,36	235,66	9,16
GRUP 5	5	2381,93	231,93	9,73
GRUP 5	6	2518,86	201,26	7,99
GRUP 5	7	2308,06	215,45	9,33

* Çalışma sırasında ölüm nedeniyle çalışmadan çıkartılan denekler.

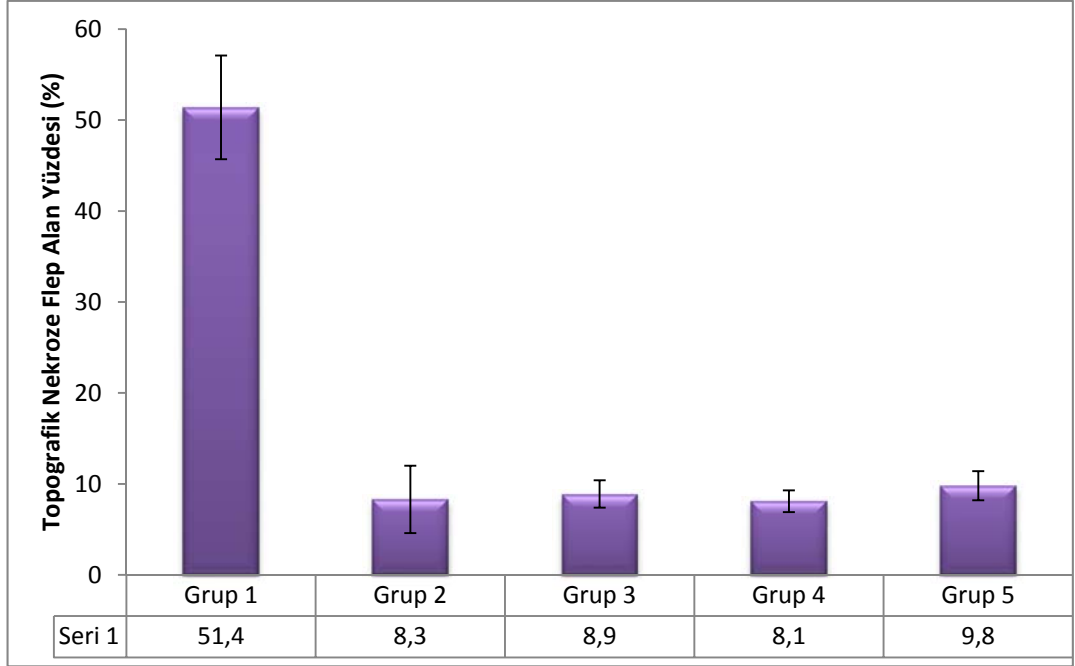


Grafik 4.1. Topografik olarak ölçülen toplam flep alanlarının karşılaştırılması

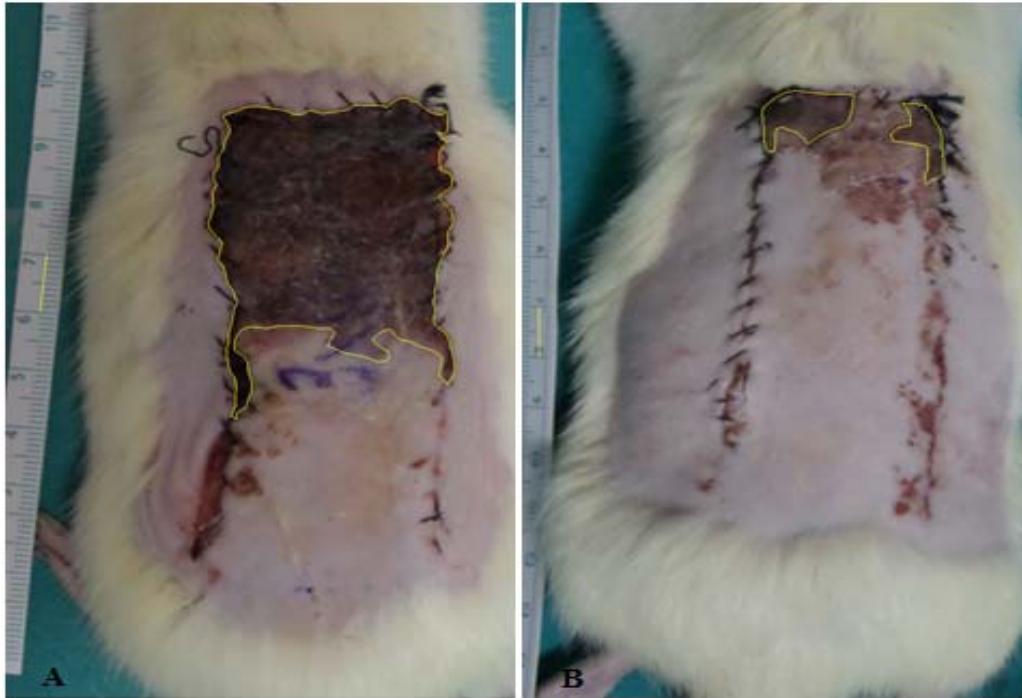
Tablo 4.2. Digimizer® programı ile yapılan yüzey alan incelemesinde nekroze alan yüzdelilerinin gruplar arası Ort±SD olarak karşılaştırılması

Gruplar	Nekroze Flap Alanı (%)
Grup 1	51,4±5,7 ^{ABCD}
Grup 2	8,3±3,7 ^A
Grup 3	8,9±1,5 ^B
Grup 4	8,1±1,2 ^C
Grup 5	9,8±1,6 ^D
p-değeri †	<0,001

† Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), A: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), B: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), C: Grup 1 ile Grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), D: Grup 1 ile Grup 5 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).



Grafik 4.2. Digimizer® programı ile yapılan yüzey alan incelemesinde nekroze flep alan yüzdelерinin Ort+SD değеrlerinin gruplar arası grafiksel karşılaştırılması



Resim 4.1: Nekroze Flep alanlarının değeriendirilmesi. A: Kontrol grubundan (grup no:1, rat no: 4) bir deneğe ait nekroz alanı, B: Çalışma grubundan (grup no:4, rat no:2) bir deneğe ait flep nekroz alanları.

4.2. RADYONÜKLİD ÇALIŞMA (SİNTİGRAFİK GÖRÜNTÜLEME) SONUÇLARI

Bir proton pompa inhibitörü olan OMP'nin sıçanlarda flep yaşayabilirliğine etkisini incelediğimiz çalışmamızda görüntüler Digimizer® ile görsel olarak değerlendirildikten sonra, sintigrafik olarak kanlanma artışı gözlenen flep alanları piksel olarak belirlendi ve belirlenen toplam flep alanının pikseline göre oranlama yapılarak hesaplamalar yapıldı. Sintigrafik olarak bulunan piksel ölçümleri ve nekroze flep alanlarının yüzde ölçümleri Tablo 4.3'te verilmektedir.

Kuyruğa en yakın ilgi alanı İA A, baş kısmına yakın ilgi alanı İA C ve ikisinin arasındaki de İA B olarak isimlendirildi. Bu üç eşit ilgi alanının radyoaktivite sayımları ölçüldü ve toplam flep alanındaki radyoaktivite sayımındaki (FARS) yüzdeleri hesaplandı (Tablo 4.3).

Yapılan analiz sonucunda sintigrafik incelemede nekroze flep alan yüzdeleri Tablo-4'te ortalama değerleri ve bunların standart deviasyonları Ort±SD şeklinde verilmiştir. Yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde kontrol grubu olan Grup 1'de nekroze flep alan yüzdesi % 48,2±6,4 (Ort±SD) olarak bulunmuş ve en düşük nekroze flep alan yüzdesi ölçümü düşük doz OMP'nin sadece postoperatif 7 gün boyunca verildiği deney grubu olan Grup 4'te % 6,7±1,3 (Ort±SD) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Nekroze flep alan yüzdesi diğer deney gruplarında artan düzeylerde sıralanırsa, yüksek doz OMP'nin preoperatif ve postoperatif toplam 14 gün boyunca verildiği Grup 3'te % 7,4±3,3 (Ort±SD), düşük doz OMP'nin preoperatif ve postoperatif 14 gün boyunca verildiği Grup 2'de % 7,6±3,3 (Ort±SD) ve yüksek doz OMP'nin sadece postoperatif 7 gün boyunca verildiği Grup 5'te % 8,1±3,6 olarak bulunmuştur. Grupların kontrol grubu ile olan ikili karşılaştırmalarında bu farkların ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$), (Resim 4.2). Grup 2, 3, 4 ve 5'in kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarında ise farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p>0,05$).

Grafik 4.3'te sintigrafik inceleme ile elde ettiğimiz nekroze flep alanı yüzdeleri, ortalama değerleri ve bunların standart deviasyonları Ort±SD şeklinde gruplar arası sütun grafik ile gösterilmiştir. Görüldüğü üzere tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre nekroze flep alan yüzdesi azalmaktadır ve bu farklılık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.5 ve Grafik 4.4'te grupların sintigrafik incelemesinde ilgi alanlarının istatistiksel analizleri yapılmıştır. İlgi alanı A, flepin proksimal üçte birlik kısmını temsil etmekte olup ilgi alanı C flep distal üçte birlik kısmını, ilgi alanı B ise flebin orta üçte birlik kısmını göstermektedir.

İlgi alanı A yani proksimal üçte birlik kısımlar incelendiğinde yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde kontrol grubu olan Grup 1'de FARS yüzdesi % 56,3±9,4 (Ort±SD) olarak bulunmuş ve deney grupları olan Grup 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 46,8±7,1 (Ort±SD), 41,8±4,0 (Ort±SD), 43,3±4,3 (Ort±SD) ve 44,9±2,9 (Ort±SD) olarak bulunmuştur. Grup 3, 4 ve 5, kontrol grubuna ve Grup 2'ye göre ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,05$). Grup 2'de ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Grup 3, 4 ve 5'in kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarında ise farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p>0,05$).

İlgi alanı B yani orta üçte birlik kısımlar incelendiğinde yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmamıştır ($p>0,05$).

İlgi alanı C yani distal üçte birlik kısımlar incelendiğinde yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde kontrol grubu olan Grup 1'de FARS yüzdesi % 7,4±3,2 (Ort±SD) olarak bulunmuş ve deney grupları olan Grup 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla 20,2±4,7 (Ort±SD), 23,9±5,4 (Ort±SD), 23,2±4,0 (Ort±SD) ve 21,6±2,6 (Ort±SD) olarak bulunmuştur. Deney grupları olan Grup 2, 3, 4 ve 5, kontrol grubuna göre ikili

karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,05$). Grup 2, 3, 4 ve 5'in kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarında ise farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p>0,05$).

Tablo 4.5'te görüldüğü üzere grup içi karşılaştırmalarda ise ilgi alanları arasında oluşan farklar için yapılan analizde Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'te yani tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olarak izlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.3. Sintigrafik inceleme toplam flep alan pikseli (FAP) ve serbest el yöntemi ile çizim flep alan pikseli (SEYÇ FAP) verileri ile nekroze alan ve ilgi alan yüzdeleri ölçüm değerleri

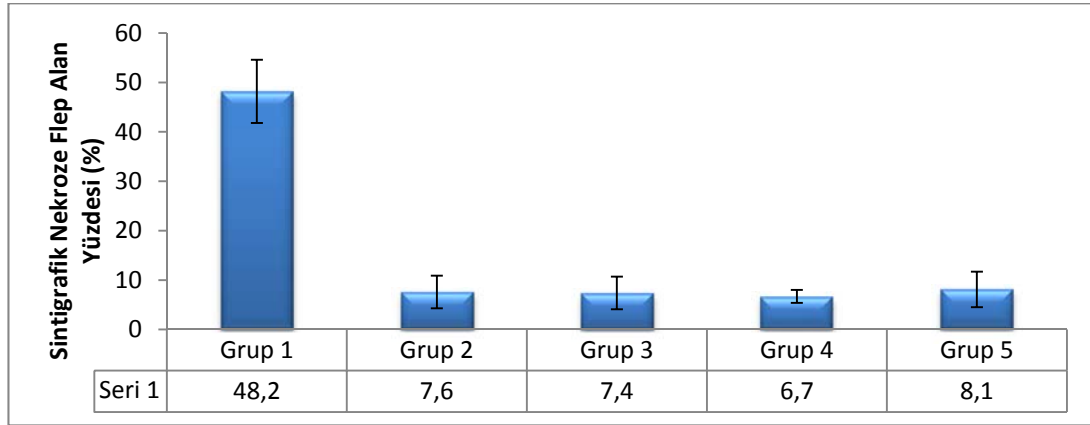
GRUP NO	DENEK NO	TOPLAM FAP	SEYÇ FAP	NEKROZE ALAN YÜZDESİ (%)	İLGİ ALANI A (%)	İLGİ ALANI B (%)	İLGİ ALANI C (%)
GRUP 1	1	12524	7727	38,30	58,48	36,79	4,72
GRUP 1	2	9575	5640	41,09	69,42	20,94	9,62
GRUP 1	3	11400	6033	47,07	48,95	45,57	5,46
GRUP 1	4	15876	7532	52,55	46,62	39,55	13,81
GRUP 1	5	11315	5605	50,46	50,15	42,89	6,95
GRUP 1	6	13600	6471	52,41	68,56	25,59	5,84
GRUP 1	7	11835	5272	55,45	51,77	42,64	5,57
GRUP 2	1	14043	12876	8,31	41,29	33,07	25,62
GRUP 2	2	12450	11561	7,14	60,43	24,37	15,19
GRUP 2	3	*	*	*	*	*	*
GRUP 2	4	13525	13243	2,08	41,88	41,19	16,91
GRUP 2	5	5876	5359	8,79	46,81	37,01	16,16
GRUP 2	6	7756	7207	7,07	43,15	31,26	25,57
GRUP 2	7	12993	11396	12,29	47,50	30,80	21,69
GRUP 3	1	8496	7626	10,24	37,58	34,46	27,94
GRUP 3	2	9426	8708	7,61	40,04	32,83	27,11
GRUP 3	3	14140	12702	10,16	47,57	36,61	15,80
GRUP 3	4	14375	13374	6,96	37,75	32,08	30,15
GRUP 3	5	*	*	*	*	*	*
GRUP 3	6	8505	8015	5,76	43,75	35,93	20,31
GRUP 3	7	9417	9049	3,90	44,16	33,52	22,31
GRUP 4	1	10950	9987	8,79	41,97	36,41	21,60
GRUP 4	2	7906	7521	4,86	39,08	36,17	24,73
GRUP 4	3	11880	11034	7,12	49,35	32,00	18,64
GRUP 4	4	7238	6678	7,73	46,33	35,27	18,38
GRUP 4	5	5610	5224	6,88	46,16	30,32	23,50
GRUP 4	6	6710	6324	5,75	43,42	30,58	25,99
GRUP 4	7	6175	5813	5,86	37,09	33,25	29,64
GRUP 5	1	4875	4579	6,07	44,60	30,73	24,66
GRUP 5	2	5545	4994	9,93	44,93	31,74	23,31
GRUP 5	3	7456	6934	7,00	44,83	35,34	19,81
GRUP 5	4	7260	6128	15,59	39,87	35,70	24,42
GRUP 5	5	3843	3582	6,79	43,83	34,89	21,26
GRUP 5	6	7140	6798	4,78	49,15	31,01	19,83
GRUP 5	7	8192	7643	6,70	47,13	35,04	17,82

* Çalışma sırasında ölüm nedeniyle çalışmadan çıkartılan denekler.

Tablo 4.4. Sintigrafik incelemede hesaplanan nekroze alan yüzdelерinin Ort±SD olarak gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar	Nekroze Alan (%)
Grup 1	48,2±6,4 ^{ABCD}
Grup 2	7,6±3,3 ^A
Grup 3	7,4±3,3 ^B
Grup 4	6,7±1,3 ^C
Grup 5	8,1±3,6 ^D
p-değeri †	<0,001

† Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), A: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), B: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), C: Grup 1 ile Grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), D: Grup 1 ile Grup 5 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

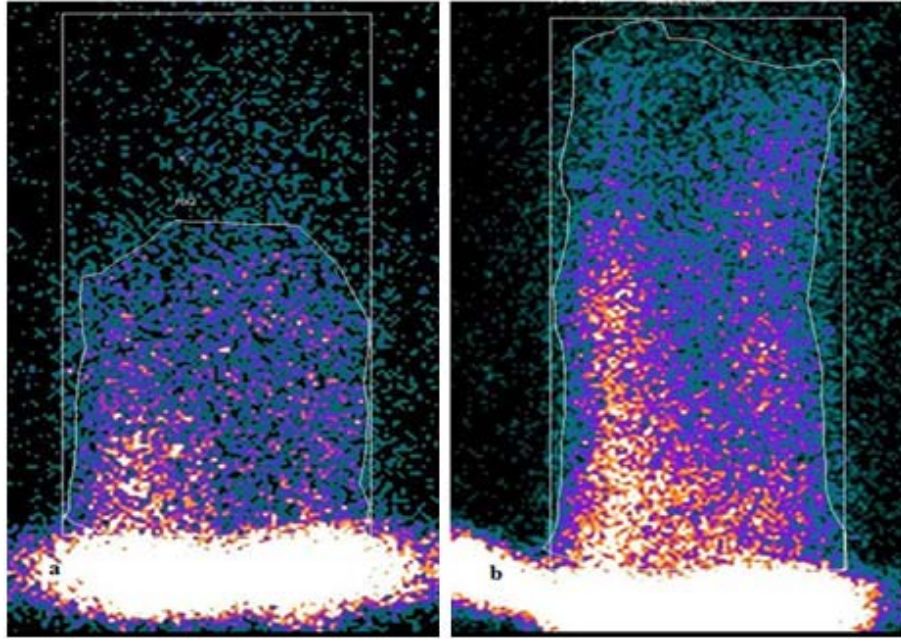


Grafik 4.3. Sintigrafik incelemede elde edilen nekroze flep alan yüzdelерinin Ort±SD olarak gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 4.5. Sintigrafik incelemede hesaplanan İlgі alanı A, B ve C bölgelerinin Ort±SD olarak gruplar arası karşılaştırılması

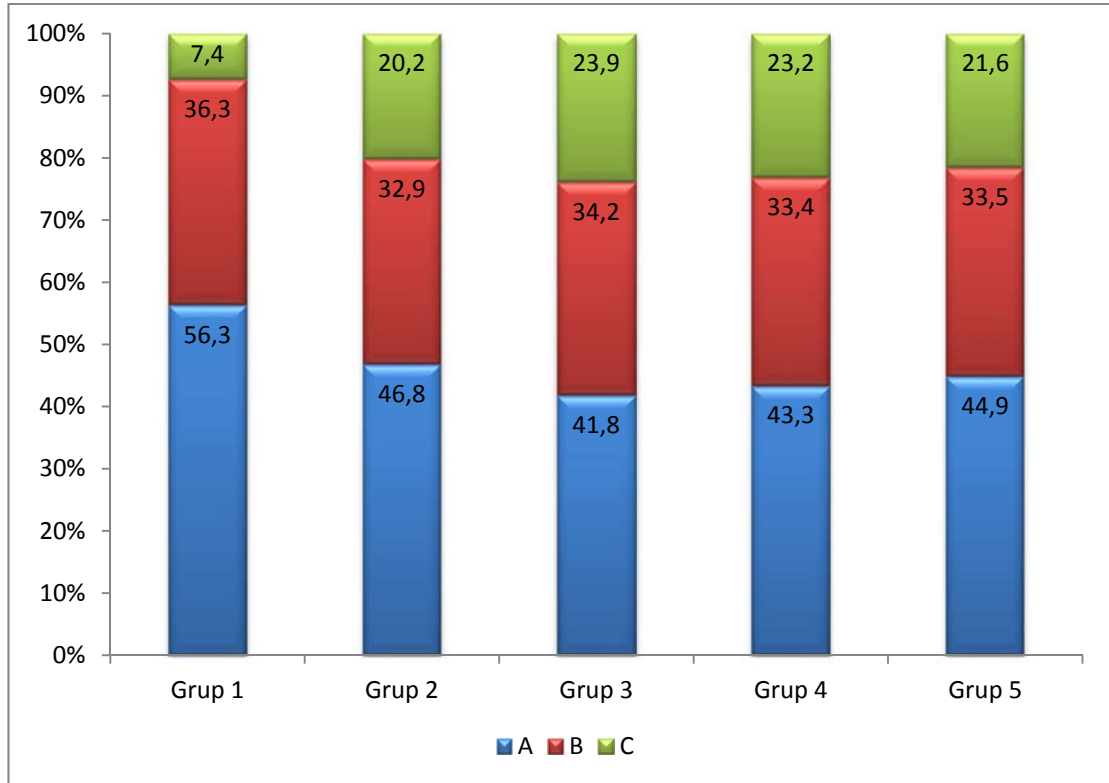
Gruplar	İlgі alanı A	İlgі alanı B	İlgі alanı C	p-değeri †
Grup 1	56,3±9,4 ^{ABCa}	36,3±9,4 ^b	7,4±3,2 ^{ABCDab}	<0,001
Grup 2	46,8±7,1 ^a	32,9±5,7 ^b	20,2±4,7 ^{Dab}	0,009
Grup 3	41,8±4,0 ^{Aac}	34,2±1,8 ^{bc}	23,9±5,4 ^{Aab}	0,012
Grup 4	43,3±4,3 ^{Bac}	33,4±2,6 ^{bc}	23,2±4,0 ^{Bab}	0,005
Grup 5	44,9±2,9 ^{Cac}	33,5±2,2 ^{bc}	21,6±2,6 ^{Cab}	<0,001
p-değeri ‡	<0,001	0,791	<0,001	

† Gruplar içerisinde proksimal, orta ve distal bölgeleri arasında yapılan karşılaştırmalar, Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi, Wilks' Lambda test, ‡ Her bir bölge içerisinde gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), A: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), B: Grup 1 ile Grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), C: Grup 1 ile Grup 5 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), D: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), a: İlgі alanı A ile İlgі alanı C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), b: İlgі alanı B ile İlgі alanı C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), c: İlgі alanı A ile İlgі alanı B arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).



Resim 4.2: Kontrol ve deney grubundan birer hayvana ait sintigrafi görüntüsü.

a; kontrol grubu (grup no:1 rat no:2).
b; çalışma grubu (grup no:2, rat no: 4).



Grafik 4.4. Sintigrafik incelemede hesaplanan İlgi alanı A, B ve C bölgelerinin Ort±SD olarak gruplar arası yığılmış sütun grafik üzerinde karşılaştırılması

4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Bir proton pompa inhibitörü olan OMP'nin sıçanlarda flep yaşayabilirliğine etkisini incelediğimiz çalışmamızda Digimizer® ile görsel olarak ve sintigrafik incelemede piksel ile değerlendirildikten sonra, tüm flep spesimenleri histopatolojik inceleme amacı ile alındı. Üç eşit parçaya bölünerek damar sayımları yapıldı. Tablo-5'te her üç bölgeden alınan ortalama damar sayıları verilmiştir.

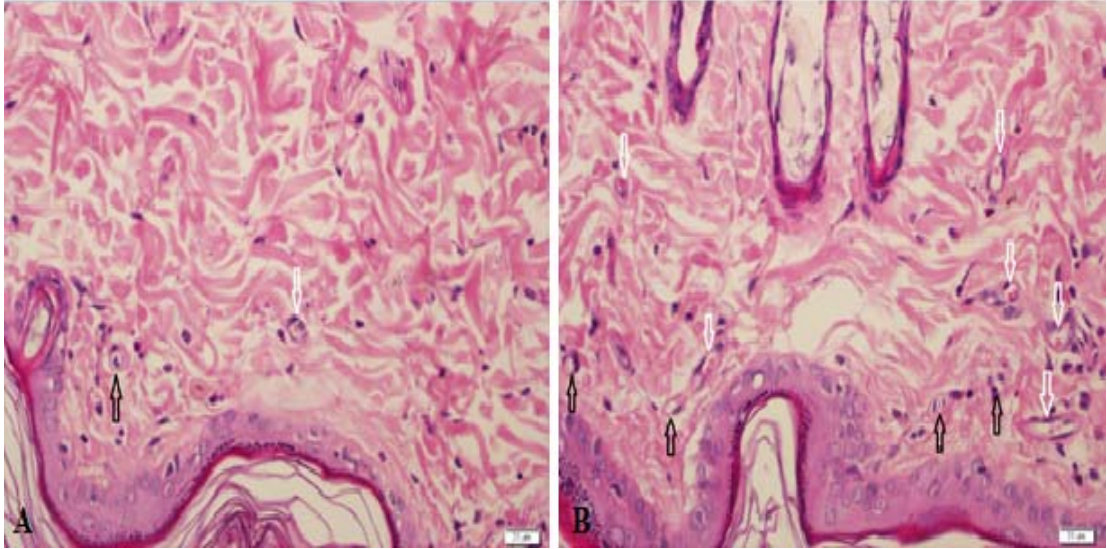
Yapılan analiz sonucunda histopatolojik incelemede gruplara ve bölgelere göre ortalama damar sayımları Tablo 4.6'da ortalama değer ve bunların standart deviasyonları Ort±SD şeklinde verilmiştir. Yapılan tek yönlü varyans analizinde proksimal bölge ortalama damar sayımlarında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde proksimal üçte birlik bölge olan 'a' bölgesi, kontrol grubu olan Grup 1'de ortalama damar sayımı $3,9\pm0,6$ (Ort±SD) olarak bulunmuş ve deney grupları olan Grup 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla $7,5\pm2,7$ (Ort±SD), $6,8\pm1,0$ (Ort±SD), $6,9\pm1,6$ (Ort±SD) ve $7,1\pm1,3$ (Ort±SD) olarak bulunmuştur. Her grup kontrol grubuna göre ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,05$), (Resim 4.3 ve 4.4). Grup 2, 3, 4 ve 5'in kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarında ise farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p>0,05$).

Orta üçte birlik bölge olan 'b' bölgesi incelendiğinde yapılan tek yönlü varyans analizinde orta bölge ortalama damar sayımlarında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmamıştır ($p>0,05$).

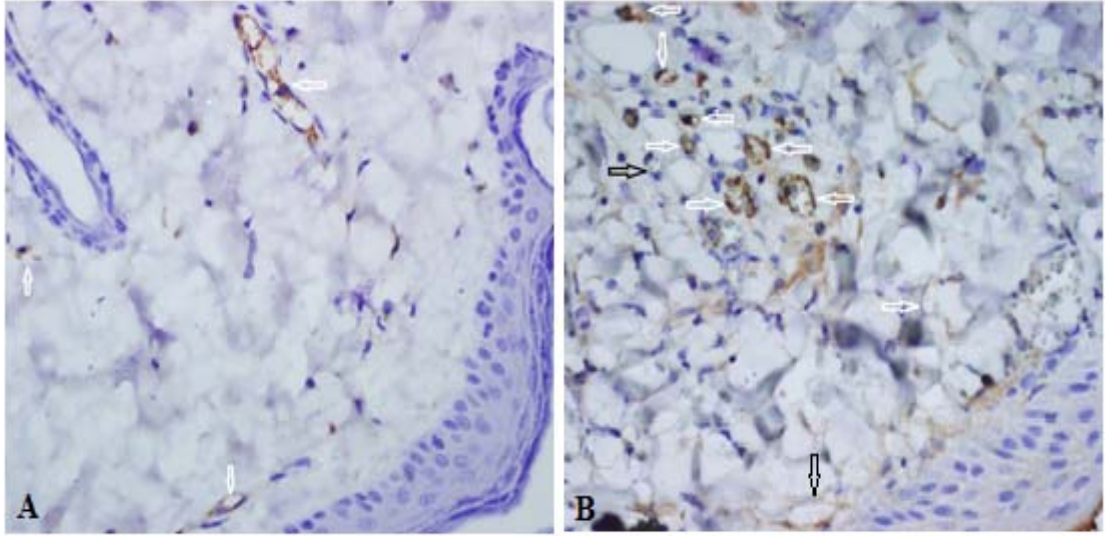
Distal üçte birlik bölge olan 'c' bölgesi incelendiğinde yapılan tek yönlü varyans analizinde distal bölge ortalama damar sayımlarında gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Grupların ikili karşılaştırmaları incelendiğinde distal (c) bölgede kontrol grubu olan Grup 1'de ortalama damar sayımı $0,1\pm0,0$ (Ort±SD) olarak bulunmuş ve deney grupları olan Grup 2, 3, 4 ve 5'te sırasıyla $7,8\pm3,5$ (Ort±SD), $8,1\pm1,9$ (Ort±SD), $7,7\pm1,5$ (Ort±SD) ve $7,5\pm1,8$ (Ort±SD) olarak bulunmuştur. Her grup kontrol grubuna göre ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,05$). Grup 2, 3, 4 ve 5'in kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarında ise farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p>0,05$).

Grup içi bölgeler arasındaki farklar incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark sadece kontrol grubu olan Grup 1’de izlenmiş olup ($p < 0,001$), ikili karşılaştırmalar yapıldığında proksimal bölge ile distal bölge arasındaki fark ve orta bölge ile distal bölge arasındaki farklar istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı izlenmiştir ($p < 0,001$).

Grafik 4.5’te histopatolojik inceleme ile elde ettiğimiz ortalama damar sayımları, ortalama değerleri ve bunların standart deviasyonları $Ort \pm SD$ şeklinde gruplar arası ve bölgeler arası sütun grafik ile gösterilmiştir. Görüldüğü üzere tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre proksimal ve distal bölgelerde ortalama damar sayımları artmış olarak izlenmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Orta üçte birlik bölgede ise ortalama damar sayımları deney gruplarında kontrol grubuna göre az miktarda artmış olup bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Resim 4.3: Kontrol grubundan ve çalışma grubundan birer deneğe ait, damar sayımının yapıldığı proksimal (a) bölgesine ait histolojik görüntü. Beyaz oklar eritrosit içeren damarları, siyah oklar eritrosit içermeyen damarları göstermekte. A; kontrol grubundan (grup no: 1, rat no: 3) bir rat. B; çalışma grubundan (grup no:5, rat no: 2) bir rat. (HE, X400, OLMPUS BX51).



Resim 4.4: Kontrol grubundan ve çalışma grubundan birer deneğe ait, damar sayımının yapıldığı proksimal (a) bölgesine ait histolojik görüntü. Beyaz oklar eritrosit içeren damarları, siyah oklar eritrosit içermeyen damarları göstermekte. A; kontrol grubundan (grup no: 1, rat no:6) bir rat. B; çalışma grubundan (grup no:3, rat no: 1) bir rat. (CD31, X400, OLMPUS BX51).

Tablo 4.6. Histopatolojik incelemede proksimal (a), orta (b) ve distal (c) üçte birlik bölgelerinde bakılan damar sayım verileri

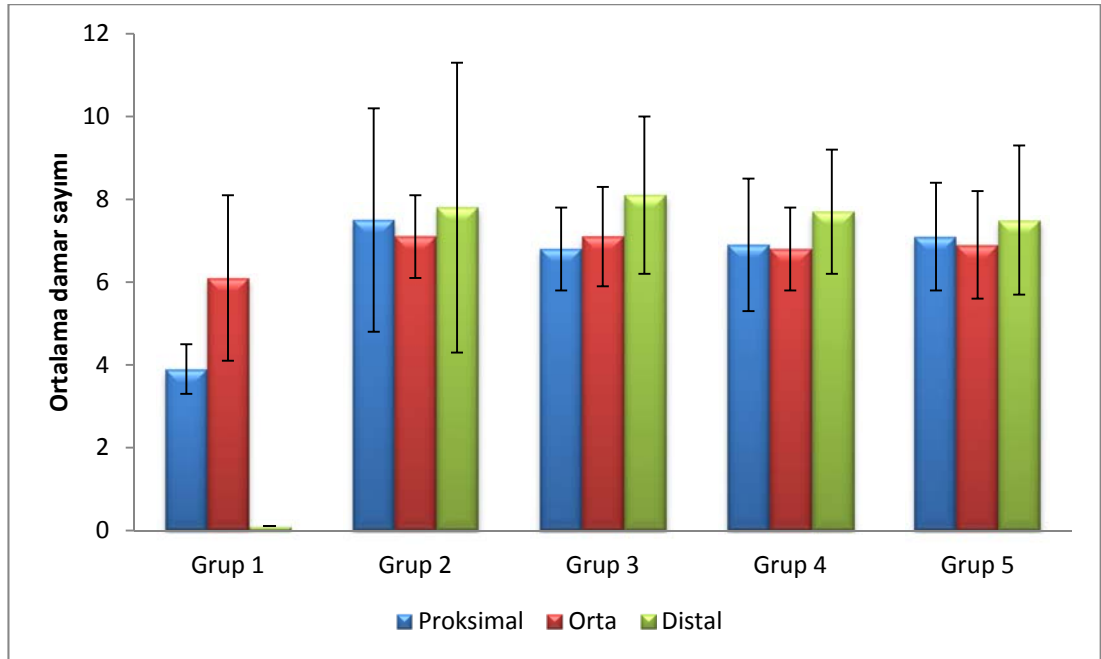
GRUP NO	SIÇAN NO	PROKSİMAL (a)	ORTA (b)	DİSTAL (c)
GRUP 1	1	4,6	4,3	0
GRUP 1	2	3,7	9,6	0
GRUP 1	3	3,8	4	0
GRUP 1	4	4,6	5	0
GRUP 1	5	3,2	5,7	0
GRUP 1	6	3,2	7,9	0
GRUP 1	7	4,1	6,3	0
GRUP 2	1	9,3	6,4	10,1
GRUP 2	2	8,2	6,9	4,2
GRUP 2	3	*	*	*
GRUP 2	4	5,9	9	13,1
GRUP 2	5	3,2	6,5	4,1
GRUP 2	6	7,7	7,4	8
GRUP 2	7	10,8	6,2	7,1
GRUP 3	1	7,4	6,7	10,7
GRUP 3	2	6,9	7,3	8,9
GRUP 3	3	5,9	7,2	4,9
GRUP 3	4	6,3	5,1	7,4
GRUP 3	5	*	*	*
GRUP 3	6	5,9	7,2	8,6
GRUP 3	7	8,4	8,9	7,9
GRUP 4	1	6,1	6,2	7,2
GRUP 4	2	9,8	6,5	7,6
GRUP 4	3	7,3	8,1	7,9
GRUP 4	4	5,1	5,3	5,1
GRUP 4	5	5,3	7,8	8,9
GRUP 4	6	7,1	6,3	10,1
GRUP 4	7	7,7	7,4	7,3
GRUP 5	1	7,3	9,1	8,5
GRUP 5	2	9,2	6,9	6,6
GRUP 5	3	7,9	5,8	8,1
GRUP 5	4	7,5	7,8	6,9
GRUP 5	5	5,5	6,3	5,8
GRUP 5	6	6,4	7,2	10,8
GRUP 5	7	5,8	5,2	5,9

* Çalışma sırasında ölüm nedeniyle çalışmadan çıkartılan denekler.

Tablo 4.7. Histopatolojik incelemede proksimal (a), orta (b) ve distal (c) üçte birlik bölgelerindeki damar sayımlarının Ort±SD olarak karşılaştırılması

Gruplar	Proksimal	Orta	Distal	p-değeri †
Grup 1	3,9±0,6 ^{ABCDa}	6,1±2,0 ^b	0,0±0,0 ^{ABCDab}	<0,001
Grup 2	7,5±2,7 ^A	7,1±1,0	7,8±3,5 ^A	0,847
Grup 3	6,8±1,0 ^B	7,1±1,2	8,1±1,9 ^B	0,257
Grup 4	6,9±1,6 ^C	6,8±1,0	7,7±1,5 ^C	0,354
Grup 5	7,1±1,3 ^D	6,9±1,3	7,5±1,8 ^D	0,698
p-değeri ‡	<0,001	0,702	<0,001	

† Gruplar içerisinde proksimal, orta ve distal bölgeleri arasında yapılan karşılaştırmalar, Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi, Wilks' Lambda test, ‡ Her bir bölge içerisinde gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), A: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), B: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), C: Grup 1 ile Grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), D: Grup 1 ile Grup 5 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), a: Proksimal ile Distal arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: Orta ile Distal arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).



Grafik 4.5. Histopatolojik incelemede damar sayımlarının Ort±SD olarak gruplar arası ve proksimal (a), orta (b) ve distal (c) bölgelerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Plastik rekonstrüktif ve estetik cerrahide gerek konjenital gerekse tümör, travma veya enfeksiyon gibi edinsel nedenlerle birçok defektle karşılaşmaktadır. Bu defektlerin birçoğu primer veya sekonder iyileşmekte veya deri grefti ile onarılabilmekte iken diğer bir kısmı ise fleplerle onarımı zorunlu kılmaktadır. Bu defektler bazen damar, eklem, sinir tendon gibi önemli anatomik yapıları açıkta bırakacak şekilde olabilir. Bazen de primer onarım veya greftleme sonucu fonksiyonel veya estetik yönden problem oluşturacak defektler olabilir.

Doku defektlerinin onarılmasında, şekil veya fonksiyonun tekrar sağlanmasında plastik cerrahların en büyük silahı fleptir. İnsanlık tarihi kadar eski olsa da flep kullanımı, flep yaşayabilirliğine ait soru işaretleri hala mevcuttur. Harold Gillies'in de dediği gibi "plastik cerrahi kan dolaşımı ile güzellik arasında bitmeyen bir savaş"tır (16).

Bu savaşta plastik cerrahların görevi flebi hazırlarken flebin tamamının yaşamasını sağlayacak tarzda tasarlamaktır. Bilhassa random paternli fleplerde flebin büyüklüğünü kısıtlayan en önemli neden bu dolaşım problemidir. Kısmi veya tam kat flep kaybının meydana getirdiği doku kaybı hasta için ek ameliyatlar, daha uzun süre hastanede kalma, fizyolojik ve psikolojik stres demektir. Bu yüzden flep kaybını en aza düşürebilmek için birçok farklı cerrahi teknik ve kimyasal ajan denenmiştir.

Fleplerin dolaşımı üzerine yapılan çalışmalara göz atmadan önce cerrahi prensipleri doğru uygulamak belkide flep üzerine en olumlu etkiyi sağlamaktadır. Flep altında meydana gelebilecek bir hematoma şüphesiz ki büyüklüğü ne olursa olsun flep dolaşımını tehlikeye atabilir. İllaki bu etki mekanik basıya bağlı olarak distalde dolaşımın engellenmesi şeklinde olmak mecburiyetinde değildir. Küçük bir hematoma bile mekanik etkiden bağımsız olarak bakteriler için iyi bir besiyeridir ve kolaylıkla kolonize olan bakteriler flep enfeksiyonuna yol açabilir. Meydana gelen enfeksiyon flebin sadece kısmi değil tümüyle nekrozuna bile yol açabilir. Hematom

gelişmiş vakalarda oksijen radikallerine karşı geliştirilmiş ajanların faydaları gösterilmiştir (85). Desferoksaminin flep nekrozu üzerine olumlu etkileri açığa çıkarılmış. Ayrıca, henüz disseksiyon aşamasında iken yapılan teknik hatalar peroperatif olarak dolaşım problemlerini gözlemlememize neden olabilir. Teknik hatalar arasında yanlış plandan flebin kaldırılması, doğrudan pedikülün hasarlanması veya flebin çok ince ve değişen kalınlıklarda kaldırılması gösterilebilir. Flep adaptasyonu sırasında gerim olmadan bu işlemi gerçekleştirmek ancak doğru boyutlarda flep kaldırılması ile mümkündür.

Cilt flebinin distalinde oluşan nekrozun kesin mekanizması bilinmemesine rağmen esas olarak vazospazm, tromboz ve yetersiz kan akımı sorumlu tutulmaktadır. Bu sorunu çözebilmek için çok sayıda fikir ortaya atılmış, birçok tedavi yöntemi denenmiştir. Kan akımını artıran sempatotikler, antikoagülanlar, antienflamatuar ajanlar gibi birçok tıbbi ajan ve geciktirme fenomeni gibi yöntemler kullanılmış ayrıca iskemik hücrelerde hücre zar stabilizasyonu sağlanmaya çalışılmıştır (37,86-89).

Cerrahi geciktirmenin etkinliği çok sayıda doktor tarafından kabul edilmiştir (90,91). Cerrahi geciktirme ile meydana gelen iskemik etki normalde kapalı olan “choke” damarların açılmasını yol açmakta ve flebin uzun aksı boyunca damarların yeniden düzenlenmesini sağlamaktadır (92,93). Taylor ve ark. en iyi cerrahi geciktirme yönteminin flep uzun aksı boyunca antegrad şekilde hangi alanı beslediği bilinen damarların bağlanması olduğunu belirtmişlerdir (94). Fakat cerrahi geciktirmenin birden çok ameliyat gerektirmesi nedeniyle ve hastada ameliyatı sınırlayan ciddi bir morbidite olmadığı müddetçe çok fazla tercih edilmemektedir. Cerrahi geciktirme gibi doku genişletmesinde de choke damarların açılmasına ve damar hipertrofisine neden olduğu yayınlanmıştır.

Cerrahi geciktirmenin pediküllü flep üzerine etkisini incelemek için McFarlane ve ark. kraniyal pediküllü dorsal deri yarımada flebini her iki skapulayı birleştiren çizgi ile her iki posteriyor iliak çıkıntıları birleştiren çizgi arasında planlayarak literatüre kazandırmıştır (60). Flebin büyüklüğü, sabit anatomik noktalara göre planlanması nedeniyle sıçanın büyüklüğüne göre değişmekteydi. Hep

aynı damarlar ile beslenmesi bunun avantajıydı, nekroz alanlarının farklı büyüklükte olması ise dezavantajıydı. Yaptıkları çalışmada nekroze alanın toplam flep alanına oranı %22 ile %50 arasında değişmekteydi. Benzer nekroz oranlarını Myers ve Cherry'de yaptıkları çalışmada bulmuşlardır (61). Nekroz oranlarında bu denli büyük farklar olması istatistiksel olarak tutarlı sonuç elde edebilmek için deney gruplarında 100'ün üzerinde hayvan olmasını gerektiriyordu. Adamson ve ark. bu flebi kaudal pediküllü olarak 1:3 en boy oranıyla tasarlamışlardır. En tutarlı nekroz oranının kaudal bazlı hazırlanan 3 cm enindeki fleplerde olduğunu Khouri ve ark. yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Flepler arası nekroz oranında büyük farklılıklar oluşmaması için kaudal tabanlı dar flepler avantajlı kabul edilmektedir. Bu flep modelinde birçok farklı modifikasyonlar yapılmış olsa da eni 3 cm, boyu 9 cm'lik kaudal tabanlı fleplerde daha az sayıda hayvanla daha anlamlı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Bizde yaptığımız bu çalışmamızda 3x9 cm büyüklüğündeki fleplerde flebin pedikül kısmı her iki iliyak çıkıntıya uyacak şekilde kaudal bazlı olarak planladık. Çalışma sonunda kontrol grubunda nekroze alanın toplam flep alanına oranını literatürdeki nekroz oranlarına benzer olarak bulduk.

Defekt onarımlarında lokal fleplerden serbest fleplere kadar çok geniş bir yelpazede flep seçenekleri olup her bir flebin belli bölgeye ve defekte göre değişik endikasyonları vardır. Fakat bilhassa flep distal kısmında oluşan beslenme sorunları bazen engellenemeyen problemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden flep beslenmesini arttırmaya yönelik çok sayıda deneysel araştırma yapılmıştır.

Hastanın yaşı, beslenmesi, var olan kalp damar hastalığı, nörolojik hastalığı, diyabet ve romatizmal hastalıklar, vaskülit, sistemik steroid kullanımı gibi çoklu sistem etkisi gösteren eşlik eden durumlar dolaylı yoldan flep yaşayabilirliği üzerine etki ederler. Skar dokusunda oluşacak yeni damar oluşumu da flep dolaşımını etkiler (95). Ancak bu oluşum bireysel farklılıklar gösterebilir. Muhtemelen ilk bir aylık sürenin sonunda bu damarlar daha belirgin hal alabilir ancak bu konuda yapılan çalışmalarda net bir süre gösterilememiştir. Oluşan neovaskülarizasyon neticesinde skarlı doku üzerinden tekrar flep kaldırma mümkündür ama yine de bu damarların yeterliliği hususunda emin olmak zordur.

Ameliyat sonrası deri flebi nekrozlarının başlıca nedeninin dolaşım yetmezliği olduğu bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (20,96-98). Flep nekroz oranlarını azaltmak ve flep canlılığını artırmak için pek çok çalışma yapılmıştır. Günümüzde fleplerle ilgili çalışmalar hala güncelliğini koruyan bir konudur. Ancak yeni planlanan bir çalışmada başarılı sonuçlar elde edebilmek için, yapılmış araştırmalardan elde edilen verilerden yola çıkmak gerekebilir.

Flep beslenmesini arttırmak amacıyla iskemik ön koşullandırma ile alakalı çok sayıda çalışma yapılmış ve flep beslenmesiyle ilgili olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Ancak iskemik ön koşullandırma gibi cerrahi işlemler sadece elektif şartlarda planlanabilir. Uzun kopmaları gibi acil cerrahi müdahale gerektiren durumlarda bu yöntemin uygulanması olası değildir.

Klasik bilgilere göre, flep nekrozuna yol açan olayları tetikleyen başlangıç, flebin kaldırılmasını takiben flebi besleyen damarların ve sempatik sinirlerin flepten ayrılmasıdır. Flebin kaldırılmasını takiben flebin distalinde oluşan nekrozun patogenezinin sorumlu iki ana etmen vardır. Birincisi, beslenmesi azalan, sempatik aktivasyon sürecine giren flepte, flep distalinde kan akımının azalmasıdır. Hemen sonrasında vazokonstriktör maddelerin E, NE, serotonin, TXA₂, PGF₂ α , PGI₂ salınımları nedeni ile akım daha da azalır. Alfa adrenerjik sistem sayesinde meydana gelen bu vazokonstrüksiyon flebin en çok uç kısımlarında iskemiye yol açar. Sempatik nörotransmitterler 12-24 saat içerisinde biterler. Flep distalinde bulunan iskemi 6-12 saat süreyle devam ederse dolaşım yeniden sağlandığında ikinci patogenetik faktör olan reperfüzyon hasarı oluşur. Bu yüzden mikrovasküler kollaps meydana gelir ve genellikle dokularda nekroz gelişir (99). İskemik dokularda anaerobik metabolizma ile glikolizasyon oluşmaya başlar. Anaerobik glikolizasyonla birlikte reaktif oksijen radikallerinde (ROS) artış meydana gelir. Artan radikaller doğrudan hücre zarında lipid peroksidasyonuna yol açarak toksik etki gösterirler. Lokal olarak akut inflamasyona, lökosit birikimine ve adezyona, sonuçta mikrovasküler kollapsa neden olacak endotel hasarına yol açarlar (14). A, C ve E vitaminleri yara iyileşmesi üzerine dolayısı ile flep dolaşımını üzerine de pozitif etki gösterirler. Epitelizasyon ve kollajen sentezi üzerinde etkilidirler. Özellikle VitA ve VitE'nin ayrıca antioksidan özellikleri vardır (100).

Sistemik oksijen basıncının düşük olması flep dolaşımını etkileyen en önemli faktörlerdendir. Buradan hareketle hiperbarik oksijen tedavisinin flep dolaşımı üzerine olan olumlu etkisi gösterilmiştir (101). Deri flepleri üzerine Nifedipin'in olumlu etkileri ortaya konmuş (102). Flep perfüzyonunu arttırmıştır. Sildenafil bir diğer faydalı ajandır (103). Sildenafil etkisini nitrik oksiti (NO) artırarak sağlar. Böylece damarlardaki kas hücrelerini gevşetip dolaşımı düzeltmiş olur. Sempatolitik etkili, beta-adrenoreseptör uyarısı ve alfa-adrenoreseptör bloğu yapan ajanlar flep dolaşımını iyileştirici özellik taşırlar (104).

Hart ve arkadaşlarında flep yaşayabilirliği üzerine Sildenafil'in etkisini araştırmışlar. Bu çalışmalarında ilacı intraperitoneal olarak uygulamışlar ve erken dönem flep yaşayabilirliği üzerine önemli katkısının olduğu gözlemlemişlerdir (105). Flep yaşayabilirliğini artırmak maksadı ile Erçöçen ve arkadaşları L-Arginin ve Iloprost'u intravenöz infüzyon yoluyla vermişler. Çalışma sonucunda flep yaşayabilirliğinin intravenöz infüzyon yapılan grupta arttığını gözlemişlerdir (106). Pickens ve arkadaşları da oral Pentoksifilin'i domuzlarda random deri flebini kaldırmadan 3 ay önce uygulamışlar, fakat çalışma sonucunda kontrol grubu ile önemli bir fark belirleyememişler (107).

Flep yaşamını artırma amacı ile uygulanan ajanların sayısını ve yöntemlerini artırmak mümkündür. Yukardaki çalışmalarda olduğu gibi bizde çalışmamızda da OMP'yi hayvanlara sistemik olarak uyguladık.

Çoğu plastik cerrahi tekniğinde anjiogenezin önemli bir rolü vardır. Yara iyileşmesi, açık ve kronik yaraların tedavisi, cilt greftlerinin veya diğer greftlerin yaşayabilmesi, random, aksiyel ve serbest fleplerin yaşayabilmesi veya prefabrike fleplerde yeni damar sistemlerinin oluşabilmesi büyük ölçüde anjiogeneze bağlıdır. Anjiogenez üzerine bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunluğunun miyokard ve ekstremitte iskemisi ile ilgili olmasına rağmen sürekli artış gösteren bilgi birikiminden plastik ve rekonstrüktif cerrahlar ve dolaylı olarak plastik cerrahi hastaları da yararlanmaktadır.

Vasküler endotelyal hücreleri üzerinde vaskülojenik veya anjiogenik faktör olarak anılmayı hakeden en önemli faktör VEGF'dir. VEGF; anjiogenik, mitojenik ve

vasküler geçirgenliği artıran bir proteindir. VEGF'nin endotel hücrelerinde nitrik oksit sentazı uyararak vazodilatasyona neden olduğu ve aynı zamanda hücre göçünü uyararak apoptozisi inhibe ettiği belirtilmiştir (31). Sığır böbrek üstü bezi ve beyin korteksinden, fetal ve yetişkin aortundan ve insan umbilikal veninden izole edilen endotel hücrelerde gerçekleştirilen çalışmalarda hücre dizilerinin büyümesini arttırdığı gösterilmiştir. VEGF'nin damar düz kas hücreleri, kültüre edilmiş kornea endotelyal hücreleri, lens epitelyal hücreleri, keratinositler veya insan sarkoma hücreleri üzerine hiçbir mitojenik etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (108). VEGF'nin hedef hücre özgünlüğü vasküler endotelyal hücreler ile sınırlıdır. VEGF'nin, doğal olarak iskemi reperfüzyon hasarı meydana getirilmiş cilt ve kas fleplerinde artmış olduğu gösterilmiştir. Dışardan verildiğinde ise, flep yaşayabilirliğini artırdığı (109), subkritik iskemideki kas fleplerinde kanlanmayı arttırdığı (110), tüp fleplerinin maturasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (111,112). Bu etkilerini preparatın direkt enjeksiyonu şeklinde veya değişik virüslerin genetik materyallerine eklenerek, virüslerin inoküle edildiği yerlerde VEGF ekspresyonu sağlayarak gösterdiği ispatlanmıştır (113).

Ratlarda Zhang ve arkadaşları, TRAM (transvers rektus abdominis kası flebi) flep modelinde vasküler endotelyal büyüme faktörü plazmid DNA'sını ameliyat öncesi subkütan fasyal plana enjeksiyon yolu ile uygulamışlar. Çalışma bittiğinde enjeksiyon yaptıkları grupta anjiogenezin ve cilt sağkalım oranının artmış olduğunu bulmuşlardır (114). Bu çalışmada, Wistar albino cinsi dişi sıçanlarda, 3x9 cm uzunluğundaki kaudal tabanlı dorsal yarımada fleplerinde flep yaşayabilirliğini artıracağını düşündüğümüz OMP'nin etkilerini araştırdık. Makroskopik inceleme, sintigrafik inceleme ve histopatolojik parametreler kullanarak flep sağ kalım oranlarını değerlendirdik. Gerek flep cerrahisi gerekse de diğer cerrahi işlemler sırasında analjezik ve antienflamatuar etkileri sebebiyle NSAİİ'leri sıklıkla kullanmaktayız. Klinikte, NSAİİ'lerin mide üzerine olan yan etkilerinden mideyi korumak amacı ile OMP'yi çok sık olarak kullanmaktayız. Ayrıca bu ilaç oldukça ucuz olup, literatürü taradığımızda, OMP'nin daha önce flep yaşayabilirliği ile ilgili herhangi bir çalışmada kullanılmadığını gördük.

OMP mide asit salgısını en güçlü şekilde baskılayan benzimidazol türevi ilaçların ilk bulunanıdır. Benzimidazol sulfoksit yapılı bir ön ilaçtır (1). Benzimidazol türevi ilaçların alınımının insanlarda ve çeşitli deney hayvanlarında mide endokrin sisteminde oluşan değişiklik ile aklorhidri (achlorhydria) meydana getirdiği bildirilmiştir (115,116,117,118). OMP'nin sağlıklı kişilerde, mide ülserli hastalarda ve çeşitli deney hayvanlarında bazal ve uyarılmış mide asit sekresyonunu inhibe ettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (119,120). İlk başta plazmadan mide paryetal hücre stoplazmasına oradanda salgı kanaliküllerin asit boşluğuna diffüze olur. Salgı kanaliküllerinde pH<3 olduğu zaman aktive olur. (3,4).

Paryatal hücrelerde aşırı düzeyde asidik ortamda aktif sulferamid haline dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak geri dönüşümsüz inhibisyon yapar. Tekrar asit salgılanmasının başlaması ancak yeni pompa molekülünün sentezi ile mümkün olur (2).

Mide asit salgılanmasının baskılanması tek doz OMP'yi takiben ilk bir saat içinde başlar ve iki saat içerisinde zirve noktasına ulaşır. Azami etkinin yaklaşık yarısı 24 saatin sonunda hala mevcuttur ve bir miktar baskılanma üç güne kadar sürebilir. İlacın kesilmesini takip eden üç ile beş gün içerisinde asit salınımı kısmen geri döner. Ancak tam manasıyla geri dönüş haftalarca sürebilir (3,4). OMP'nin, sıçan, köpek ve insanda plazma yarı ömrü 40-60 dakikadır. Plazma yarı ömrü çok kısa olmasına rağmen antisekretuar etki, OMP'nin paryetal hücrede H⁺,K⁺-ATPaz enzimine geri dönüşümsüz bağlanması nedeniyle daha uzun sürer (121,122,123).

Hem bazal ve hem de uyarılmış asit salgısını doza bağımlı olarak tam veya tama yakın derecede baskılar. Hidrojen iyonunun, gastrin salgılanması üzerinde yaptığı feedback inhibisyonu kaldırdığı için mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak arttırır; plazma gastrin seviyesini yükseltir (2). Çeşitli canlılardaki araştırmalarda, OMP ile mide asit salgılanmasının uzun süreli inhibisyonunun, hipergastrinemi meydana getirdiği bildirilmiştir (115,124,125,126,127). Değişik türlerde OMP'nin asit sekresyonu üzerine inhibitör etkisinin günde bir kez alınan yüksek dozla arttığı ve dördüncü günden sonra artmanın durduğu bildirilmiştir (119).

Bolkent ve arkadaşları, ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada 20 mg/kg/gün ve 100 mg/kg/gün dozunda OMP vermişler ve dört gün süreli uygulamada her iki dozda da serum gastrin seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğunu bulmuşlar. Dört gün süre ile 20 mg/kg OMP verilen grubun serum gastrin seviyesindeki artışın kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olduğunu bulmuşlar. Dört gün süre ile 20 mg/kg ve 100 mg/kg OMP uygulanan deney grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlar (128). Günlük 20 mg OMP dozu, çeşitli canlılarda 24 saatin üzerinde asit sekresyonunun baskılanması için gereklidir (129). Sıçanlarda başlangıç olarak asit salınımının maksimum inhibisyonunu meydana getiren OMP'nin tek dozunu takiben antisekretuar etkinin aşağı yukarı iki gün sürdüğü bildirilmiştir (130).

Literatür taramamızda OMP ile yapılan değişik çalışmalarda oral yolla veya parenteral yolla 3 mg/kg çok düşük doz ve 400 mg/kg gibi çok yüksek dozlarda çalışılmış olduğunu gördük.

Allen ve arkadaşları yüksek doz OMP ile plazma gastrin konsantrasyonunun altı kattan daha fazla arttığını belirtmektedirler (131).

Bizde bu çalışmamızda operasyon öncesi en az dört gün, günlük düşük tek doz (10 mg/kg) ve günlük yüksek tek doz (40 mg/kg) OMP verdik ve aralarında doz ilişkili olarak flep yaşayabilirliği üzerinde anlamlı bir fark olup olmadığını inceledik. Ayrıca serum gastrin seviyeleri en üst düzeyde iken flep kaldırılması ile operasyon günü OMP başlanarak artış sağlanan gastrinin flep üzerindeki etkisinin farklı olup olmadığını incelemek için operasyon günü, günlük düşük tek doz (10 mg/kg) ve günlük yüksek tek doz (40 mg/kg) yedi gün boyunca OMP verdik.

Gastrin, mide asit salgılanmasını artıran hormonal bir düzenleyici (132) ve asit üreten mide mukozasının DNA, RNA ve protein sentezini artıran bir uyarandır (74).

Gastrin hormonunun birden fazla şekli vardır ve içerdiği aminoasit sayısına göre adlandırılır. 17 aminoasitten oluşan küçük gastrin (G17) antrumdaki G hücreleri içerisinde depolanan şeklidir. Duedonal G hücrelerinde bulunan gastrin (G34) ise 34

amino asitten meydana gelmiştir. Dolaşımında ve dokularda tespit edilen gastrinin %90'nını G17 ve G34, kalan %10'luk kısmını ise diğerleri, bilhassa da G14 meydana getirmektedir. G34 diğer gastrinlere nazaran asit salgılanmasını uyarmada daha potent olmakla beraber hızla yıkılarak kandan uzaklaştırılması nedeniyle, tüm gastrinlerin eşit dozda verildiklerinde sekresyonu uyarmada aynı etkinliği gösterdiği kabul edilmektedir (71).

Gastrinin asıl işlevi paryatal hücrelerden HCl salınımını uyarmasıdır. Besinler iyice karışıp kimüs halinde pilor bölgesine dolduğunda, bunların basısı ve içlerindeki maddelerin uyarıcı etkisiyle gastrin hormonu pilor bölgesindeki G hücrelerinden salgılanır. Gastrin hormonu kana karışır ve kan yoluyla mide salgı bezlerine ulaşarak bol miktarda mide enzimlerinin salgılanmasını sağlar. Gastrin mide, ince barsak, kalın barsak ve pankreas için trofik bir maddedir. Gastrinin diğer biyolojik etkileri; mide, pankreas, karaciğer, duodenumda su ve elektrolit salınımını uyarır, mide, ince barsak, kalın barsak ve safra kesesinde ise düz kasların kasılmasını uyarır. Gastrin tarafından ince barsakta glukoz, elektrolit ve su emilimi inhibe edildiği gibi gastrin ile pilorik sfinkterin düz kasının kasılması da inhibe edilir (72-74).

Komori ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gastrinin subkutanöz enjeksiyonu sonrası doz bağımlı şekilde HB-EGF ekspresyonunu artırdığını ve bu yolla etanolle uyarılmış gastrik mukozal hasara karşı koruyucu etki sağladığını tespit etmişler (133).

Clarke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gastrin peptidlerinin HB-EGF ekspresyonu aracılı anjiogenezdeki etkileri araştırılmış. Gastrin-17(G17) ve glisinle genişletilmiş gastrin-17(GlyG17) karşılaştırılmış ve her iki formunda insan endotelial hücrelerinin bulunduğu tüp formasyonunda büyümeyi arttırdığı ve HB-EGF ekspresyonunu arttırdığı görülmüş. Gastrin peptidleri aracılı MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 ekspresyonunun da arttığı ve bu faktörlerin HB-EGF regülasyonunda güçlü rol alabileceği düşünülmüş. Bu çalışmanın gastrinin endotelial hücreler üzerinde etkisini araştıran ilk çalışma olduğunu belirtmişler (134).

HB-EGF ilk olarak insan makrofaj benzeri U-937 hücrelerinden sentezlenen büyüme faktörü olarak tespit edilmiştir(75). HB-EGF'nin fibroblast ve düz kas

hücrelerinide içeren çok sayıda hücre tipi için güçlü mitojenik ve kemotaktik etkisi vardır (85,135,136).

Yapılan çalışmalarda ekzojen verilen HB-EGF'nin tavşanda korneal anjiogenezisi ve farelerde cilt neovaskülarizasyonunu desteklediği gösterilmiştir (5). İlave olarak araştırmalar katekolaminlerin vasküler düzeydeki etkilerini α_1 -adrenoseptör bağımlı HB-EGF ve EGFR aktivasyonu sonucu yaptıklarını (137) ve bu etkiler sonucunda fare arka bacak iskemisi sonrası anjiogenez ve arteriogeneze katkıda bulduklarını desteklemektedir (138).

HB-EGF diğer EGF ailesi üyeleri gibi biyolojik etkilerini EGF reseptörü üzerinden gösterir. Ancak EGF benzeri olmayan özellik olarak HB-EGF heparini bağlamak amacıyla N-terminal bölge içerir (139). HB-EGF mRNA'sı cilt, böbrek, akciğer, kalp, santral sinir sistemi, lenf nodları, timus, dalak, iskelet kası, erkek üreme organları, pankreas, mide, uterus ve yenilenen karaciğer gibi birçok dokuda üretilir (84,140,141).

Downing ve arkadaşlarının yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada HB-EGF'nin ciltte yerleşim alanları bulunmuş ve HB-EGF'nin özellikle bazal keratonisitlerde yoğun olarak boyandığı tespit edilmiş ve bununda HB-EGF'nin normal cilt gelişimi üzerinde önemli rol aldığını doğrular bir bulgu olduğu öne sürülmüş (142).

Mehta ve Besner yaptıkları çalışmada EGF ailesi üyesi olan HB-EGF ve EGF'nin endotelial hücre proliferasyonunu uyarmadan endotelial hücre göçünü ve anjiogenezisi arttırdığını tespit etmişler (82).

Yapılan çalışmalarda HB-EGF'nin geri dönüşüm mekanizmasıyla VEGF ekspresyonunu arttırdığı böylece HB-EGF'nin anjiogenezi VEGF yoluyla uyardığı bildirilmektedir (143).

Ancak Mehta ve Besner'in yaptığı çalışmada HB-EGF, EGF ve VEGF'nin invitro tüp formasyonunda anjiogenezisi arttırdığı bulunmuş ancak selektif VEGFR inhibitörü CBO-P11 uygulandığında HB-EGF veya EGF'nin uyardığı tüp

formasyonunda değişim izlenmemiş. Bu bulgular HB-EGF'nin VEGF bağımsız yolak ile ve muhtemelen PI3K ve MAPK yolakları üzerinden anjiogenezi uyardığını belirlenmiş (82).

Ushiro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HB-EGF'nin mikrovasküler endotelial hücrelerde EGF reseptörüne bağlanıp otofosforilasyona yol açtığı tespit edilmiş ve muhtemel t-PA/PAI-1 gen ekspresyonu yolu ile insan mikrovasküler endotelial hücre modelinde güçlü anjiogenik etkileri tespit edilmiş (144).

Mehta ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada önceki bulgularına ek olarak HB-EGF'nin eNOS ekspresyonunu arttırdığını ve NO üretimini uyardığını ve HB-EGF aracılı eNOS aktivasyonu yoluyla vasküler formasyon ağını düzenlediğini belirlemişler. Ayrıca HB-EGF ve EGF aracılı endotelial hücre migrasyonu ve anjiogenezisinde eNOS aktivasyonunun gerekli ancak tek başına yeterli olmadığını tespit etmişler. Bu bulgular sonucunda da HB-EGF'nin yara iyileşmesinde anjiogenezi uyarıcı etkilerinden dolayı tedaviyi destekleyici kullanımının olabileceğini belirtmişler (84).

Bu çalışmamızda flep yaşayabilirliğini değerlendirmek amacı ile fotoğraflama, sintigrafi ve histopatolojik değerlendirme yöntemlerini kullandık. Tüm gruplarda toplam flep alanlarının değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Nekroze flep alanlarını karşılaştırdığımızda ise kontrol grubuna göre çalışma gruplarının tamamında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu görüldü. Çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. En az nekroz oranı grup 4'te görüldü.

Sintigrafik inceleme ile nekroze alan yüzdelerini değerlendirdiğimizde tüm çalışma gruplarının, kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olduğunu gördük. Çalışma grupları ise kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Sintigrafik incelemede en düşük nekroz oranını, yüzey alanı değerlendirmesinde olduğu gibi grup 4'te bulduk.

Bu bulgularımız ışığında fotoğraf üzerinden yapılan değerlendirme ile sintigrafik incelemenin uyumlu olduğu görüldü.

Sintigrafik incelemede ilgi alanlarının karşılaştırılmasında ise flebin kaudale yakın olan üçtebirlik kısmı olan ilgi alanı A, kontrol grubu ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayıp grup 3,4 ve 5'e göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Kontrol grubu ve grup 2'de ilgi alanı A'nın yüksek çıkmasının nedeni, sefalik kısma yakın olan üçtebirlik bölgeye olan kan akımının az olmasına bağlanabilir çünkü distale olan kan akımı incelendiğinde en az kan akımının kontrol grubunda olduğu daha sonra grup 2'de olduğu görülmektedir. Distal bölgeye olan akım azaldıkça proksimal bölge göreceli olarak yüksek çıkmaktadır.

Orta üçte birlik bölge olan ilgi alanı B incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark olmadığı görüldü.

Distal üçte birlik bölge olan ilgi alanı C incelendiğinde ise kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olduğu görüldü. Çalışma grupları kendi aralarında incelendiğinde ise anlamlı fark olmadığı görüldü.

Bu sonuçlara göre OMP'nin tüm çalışma gruplarında flep distalinde flep nekrozunu azalttığını ve flep yaşayabilirliğini artırdığını gözlemledik.

Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre proksimal üçte birlik bölge ortalama damar sayısında tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü. Orta üçte birlik bölge incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Distal üçte birlik bölge damar sayıları yönünden karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol grupları arasında ileri derecede anlamlı olduğu görüldü. Kontrol grubunda distal üçte birlik bölge olan "c" bölgesi nekroz alanına denk geldiği için damar sayılamadı. Orta üçte birlik bölge olan "b" bölgesinde ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışma grupları arasında her üç bölge kendi içinde değerlendirildiğinde anlamlı fark olmadığı ancak kontrol grubunda proksimal ve orta bölgenin distal bölgeye göre ileri derecede anlamlı olduğu görüldü buda distal bölgede nekroz nedeniyle damar sayılamamasına bağlanabilir.

Fotoğraflama, sintigrafi ve histopatolojik değerlendirme sonuçlarına baktığımızda OMP'nin flep yaşayabilirliğini artırdığını gördük. Bu flep yaşayabilirliğindeki artışın sebebi olarak OMP'nin sekonder olarak hipergastrinemi yaparak HB-EGF üzerinden ajiogenezi artırarak ayrıca HB-EGF'nin eNOS ekspresyonunu arttırıp NO üretimini uyararak vazodilatasyona yol açarak kanlanmayı artırdığı söylenebilir. Tüm çalışma gruplarında ortalama damar sayısının kontrol grubuna göre yüksek çıkması anjiogenezi desteklemektedir.

VEGF'nin hedef hücre özgünlüğü vasküler endotelial hücreler ile sınırlıdır (109). Oysa HB-EGF mRNA'sı cilt, böbrek, akciğer, kalp, santral sinir sistemi, lenf nodları, timus, dalak, iskelet kası, erkek üreme organları, pankreas, mide, uterus ve yenilenen karaciğer gibi birçok dokuda üretilir (84,140,141).

Ayrıca VEGF gibi büyüme faktörlerinin elde edilmesi ve klinik kullanımı oldukça zor olmakla beraber çokta pahalıdır. Oysa ucuz ve kolayca ulaşılabilir olan OMP ile HB-EGF üzerinden flep yaşayabilirliğini arttırmak mümkündür.

6. SONUÇLAR

Klinik uygulamalarda oldukça sık kullanılan ve bir proton pompa inhibitörü olan OMP'nin prospektüs bilgilerinde anjiogenezis ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak birçok çalışmada rebound etki ile hipergastrinemiye yol açtığı ve gastrinin de HB-EGF reseptörü üzerinden anjiogenezi artırdığı gösterilmiştir.

OMP ile yaptığımız bu çalışmamızda, kaudal bazlı, random paternli, sırt cilt flebinin yaşayabilirliğini inceledik. Klinik gözlem, fotoğraflama, sintigrafik ve histopatolojik incelemeler sonunda; tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna göre flep nekroz oranlarının oldukça düşük olduğunu gördük.

Fotoğraflama üzerinden yapılan canlı alan değerlendirmesi ile sintigrafik değerlendirme bulgularının birbiriyle paralel olduğunu ve sonuçların oldukça benzer olduğunu gözlemledik. Flep canlı alanlarının değerlendirilmesi açısından bu iki parametre bile sağlıklı sonuçlar elde edilebileceğinin göstermekte ve bu iki yöntemle bakılarak kanlanmanın artmış olduğu söylenebilir. Ancak kanlanma artışının vazodilatasyona mı yoksa anjiogenezise mi bağlı olduğunu söyleyebilmek için histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Histopatolojik olarak yapılan değerlendirmede ise tüm çalışma gruplarında kontrol grubuna göre damarlanmanın artmış olduğu ve bu şekilde histopatolojik inceleme ile anjiogenez objektif olarak değerlendirilmiş oldu. Kısaca her üç yöntemle elde ettiğimiz bilgiler ışığında OMP'nin anjiogenezi artırarak flep yaşayabilirliğini artırdığını söyleyebiliriz.

Bu çalışmada iki farklı dozda ve sürede OMP kullandık. Tüm çalışma gruplarında Flep yaşayabilirliğinin kontrol grubuna göre ileri derecede artmış olduğunu görmemize rağmen, çalışma grupları arasında bir fark olmadığını gördük. OMP'nin flep yaşayabilirliği üzerine etkisi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu çalışma bu konuda bir ilk olup gerek doz gerekse

süre ile ilgili ideal sonuçların elde edilmesi açısından daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşünöyoruz.

Klinikte, hem oral hemde parenteral yolla kullanılabilen, ucuz, kolay ulaşılabilen ve oldukça yaygın kullanılan OMP'nin, anjiyogenezi artırarak hem flep boyutlarının arttırılması hem de hastanede kalış süresinin kısaltılması ve de hastane masraflarının azaltılması amacı ile fleplerle doku defekterinin tedavisinde kullanılabilcek bir ilaç olduğu söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Melzer E, Zipora K, Bruck R, Bar-Meir S. Lack effect of omeprazole on rat hepatic blood flow. *Israel J Med Sci* 1989;25:722-723.
2. Kayaalp O. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji Cilt-2* 2000;1604-1610.
3. Yalçın O, Köse H, Köksoy F et al. Deneysel stres ülserasyonu profilaksisinde omeprazol ve antiasitlerin etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1992;6:235-237.
4. Hamamoğlu E. Peptik ülser tedavisinde yeni bir ilaç: Omeprazol. *Türk İlaç ve Tedavi Dergisi* 1990;3:517-519.
5. Abramovitch R, Neeman M, Reich R, Stein I, Keshet E, Abraham J, Solomon A, Marikovsky M. Intercellular communication between vascular smooth muscle and endothelial cells mediated by heparinbinding epidermal growth factor-like growth factor and vascular endothelial growth factor. *FEBS Lett.* 1998;425:441– 447.
6. Shweiki D, Neeman M, Itin A, Keshet E. Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: implications for tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:768–72.
7. Sipos B, Weber D, Ungefroren H, et al. Vascular endothelial growth factor mediated angiogenic potential of pancreatic ductal carcinomas enhanced by hypoxia: an in vitro and in vivo study. *Int J Cancer* 2002;102:592–600.
8. Paletta CE, Pokorny, J.J: Skin Grafts. In: *Plastic surgery Volume 1*, Second edn. Edited by Mathes SJ. Philadelphia: Saunders elsevier; 2006: 293-316.
9. Charles H. Trone. *Grabb & Smith's Plastic Surgery*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer, Philadelphia, 2007; 105-106 p.
10. Cormack GC, Lamberty BHH, editör. *The arterial anatomy of skin flaps*. 2 ed. London: Churchill Livingstone, 1994.

11. Mathes SJ, Hansen, S. L.: Flap Classification and Applications. In: *Plastic surgery Volume 1*, Second edn. Edited by Mathes SJ. Philadelphia: Saunders elsevier; 2006: 365-481
12. Kayser MRMD. Surgical flaps. Selected Readings in Plastic Surgery 1999; 9(2).
13. Achauer BM, Ericson E, Guyuron B, Coleman JJ, Russell RC, Vander Kolk CA., editör. Flaps. In: Achauer BM, Ericson E, editors. St. Louis: Mosby, 2000: 261-290.
14. Mathes sj. Flap Physiology. In: Hentz VR, editör. Mathes plastic surgery. Philadelphia:2006: 483-506.
15. Suarez Nieto C, Suarez Garcia MJ, Barthe Garcia P: A comparative study on the effect of various pharmacological agents on the survival of skin flaps in the rat. *British journal of plastic surgery* 1992, 45(2):113-116.
16. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987;40:113,141.
17. Kerrigan CL. Skin flap failure: Pathophysiology. *Plast Reconstr Surg*, 1983; 72(6): 766-777.
18. Hentz V. Flap physiology. Ed: Mc Carthy J. Mathes Plastic Surgery. pp. 483-506, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2006.
19. Burnstock G, Ralevic V. New insights into the local regulation of blood flow by perivascular nerves and endothelium. *Br J Plast Surg*, 1994; 47(8): 527-543.
20. Daniel RK, Kerrigan CL. Principle and physiology of skin flap surgery. Ed: Mc Carthy J, Mathes Plastic Surgery. pp. 275-328, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 1990.
21. Padubidri AN, Browne E, Banbury J, Seimionow M. Arteriovenous cross-flow flap in rats: a novel skin flap. *Plast Reconstr Surg*, 1997; 100(5): 1218-1226.
22. Kerrigan CL, Daniel RK. Skin flap research: a candid view. *Ann Plast Surg*, 1984; 13(5): 383-387.

23. Kayser MR. Surgical flaps. *Selected Readings in Plastic Surgery*, 1999; pp. 9-18.
24. Vedder NB: Flap Physiology. In: *Plastic surgery Volume 1*, Second edn. Edited by Mathes SJ. Philadelphia: Saunders elsevier; 2006: 483-506
25. Hudlicka O. Angiogenesis. *The growth of the vascular system*. 1986, London: Academic press.
26. May JW, Jr. Chait LA, O'Brien BM, Hurley JV. The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg*, 1978; 61(2): 256-267.
27. Leek R.D, A.L. Harris, and C.E. Lewis. Cytokine networks in solid human tumors: Regulation of angiogenesis. *J Leukoc Biol*, 1994; 56(4): p. 423-35.
28. Colwell AS, Beanes SR, Soo C, Dang C, Ting K, Longaker MT, et al. Increased angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor during scarless repair. *Plast Reconstr Surg*, 2005; 115(1): 204-212.
29. Machens HG, Morgan JR, Berthiaume F, Stefanovich P, Siemers F, Krapohl B, et al. Platelet-derived growth factor-AA-mediated functional angiogenesis in the rat epigastric island flap after genetic modification of fibroblasts is ischemia dependent. *Surgery*, 2002; 131(4):393-400.
30. Dvorak H.F, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*, 1995; 146(5): p. 1029-39.
31. Kryger Z, Zhang F, Dogan T, Cheng C, Lineaweaver WC, Buncke HJ. The effects of VEGF on survival of a random flap in the rat: examination of various routes of administration. *Br J Plast Surg*, 2000; 53(3): 234-239.
32. Breen E.C., et al. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. *J Appl Physiol*, 1996; 81(1):p. 355-61.
33. Siegfried M.R., et al. Cardioprotection and attenuation of endothelial dysfunction by organic nitric oxide donors in myocardial ischemia-reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992; 260(2): p. 668-75.
34. Klagsbrun, M. and P.A. D'Amore. Regulators of angiogenesis. *Annu Rev Physiol*, 1991; 53: p. 217-39.

35. Wong MS, Erdmann D, Sweis R, Pollmann C, Farrar M, Georgiade GS, et al. Basic fibroblast growth factor expression following surgical delay of rat transverse rectus abdominis myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg*, 2004; 113(7): 2030-2036.
36. Huang N, Khan A, Ashrafpour H, Neligan PC, Forrest CR, Kontos CD, et al. Efficacy and mechanism of adenovirus-mediated VEGF-165 gene therapy for augmentation of skin flap viability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006; 291(1): 127-137.
37. Khan A, Ashrafpour H, Huang N, Neligan PC, Kontos C, Zhong A, et al. Acute local subcutaneous VEGF165 injection for augmentation of skin flap viability: efficacy and mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004; 287(5): 1219-1229.
38. Kerrigan CL, Wizman P, Hjortdal VE, Sampalis J: Global flap ischemia: a comparison of arterial versus venous etiology. *Plastic and reconstructive surgery* 1994, 93(7):1485-1495; discussion 1496-1487.
39. Khiabani KT, Kerrigan CL: Differing flow patterns between ischemically challenged flap skin and flap skeletal muscle: implications for salvage regimens. *Plastic and reconstructive surgery* 2002, 109(1):220-227.
40. Price MA, Pearl RM: Multiagent pharmacotherapy to enhance skin flap survival: lack of additive effect of nitroglycerin and allopurinol. *Ann Plast Surg* 1994, 33(1):52-56.
41. Senderoff DM, Israeli D, Zhang WX, Urken ML, Weinberg H: Iloprost improves survival of ischemic experimental skin flaps. *Ann Plast Surg* 1994, 32(5):490-495.
42. Mellow CG, Knight KR, Angel MF, O'Brien BM: The effect of thromboxane synthetase inhibition on tolerance of skin flaps to secondary ischemia caused by venous obstruction. *Plastic and reconstructive surgery* 1990; 86(2):329-334.
43. Knox LK, Stewart AG, Hayward PG, Morrison WA: Nitric oxide synthase inhibitors improve skin flap survival in the rat. *Microsurgery* 1994; 15(10):708-711.

44. Khiabani KT, Kerrigan CL: The effects of the nitric oxide donor SIN-1 on ischemia-reperfused cutaneous and myocutaneous flaps. *Plastic and reconstructive surgery*, 2002; 110(1):169-176.
45. Çağdaş A, Akin Y, Gürler T. *Estetik Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi Bornova; 2003, s. 47-62.
46. Venice GB. *De Curtorum Chirurgia per Insitionem*. 1957.
47. Manhot C. *Die Hautarterien des menschlichen Körpers*. Leipzig, Vogel. 1889.
48. Tansini I. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. *Gazz Med*, Italy 1906; 57:141.
49. Stephen J. Mathes and Jamie Levine. *Grabb & Smith's Plastic Surgery*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins- Wolters Kluwer, 2007; Philadelphia, 47 p.
50. Smith JD, Pribaz J. J. Flaps. Achauer B. M. M.D. FACS, Eriksson E. M.D. FACS, editör. *Plastic Surgery Indications, Operations and Outcomes*. Th. By Mosby. 2000.
51. Song YG, Chen GZ, Song YL: The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. *British journal of plastic surgery* 1984, 37(2):149-159
52. Koshima I, Soeda S: Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *British journal of plastic surgery* 1989, 42(6):645-648.
53. Koshima I, Tsutsui T, Takahashi Y, Nanba Y: Free gluteal artery perforator flap with a short, small perforator. *Ann Plast Surg* 2003, 51(2):200-204.
54. Angrigiani C, Grilli D, Siebert J: Latissimus dorsi musculocutaneous flap without muscle. *Plastic and reconstructive surgery* 1995, 96(7):1608-1614.
55. Koshima I, Moriguchi T, Soeda S, Tanaka H, Umeda N: Free thin paraumbilical perforator-based flaps. *Ann Plast Surg* 1992, 29(1):12-17.
56. Thorne CH: Techniques and Principles in Plastic Surgery. In: *Grabb and smith's plastic surgery*. Sixth edn. Edited by Thorne CHM. Philedelphia: Lippincott-Raven Publishers: 3-14.

57. McGregor IA, Jackson IT. The groin flap. Br J Plast Surg 1972; 25:3.
58. Kobak Ö, *Random Flep Modellerinde Farklı Geciktirme İşlemlerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması: Deneysel Çalışma*, Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun, 2001; 49s.
59. Bayramiçli M. Deneysel Mikrocerrahi. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret AŞ., 2005.
60. McFarlane RM, De Young G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and Its prevention. Plastic and Reconstructive Surgery. 1965; 35: 177-182.
61. Myers MB, Cherry G: Augmentation of survival in pedicle skin flaps by the chemical production of ischemia. *Surgical forum* 1971, 22:485-486.
62. Khouri RK, Angel MF, Edström LE. Standardizing the dorsal rat flap. Surg Forum, 1986; 37:590.
63. Khouri RK, Edström LE, Angel MF. The dorsal rat flap: an appraisal of the model. Surg Forum, 1986; 37:598.
64. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2002; 1529-35.
65. Kayaalp O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş-2005, onbirinci baskı (s:616-618, 1139-1141, 1361-1367).
66. Martindale, The Complete Drug Reference, 33th edn. 2002; (p:748- 749), (p:1208-1209).
67. Mertz HR: Peptic Ulcer Pathophysiology. Medical Clinics of North America 1991; 75: 799-813.
68. Arıç-Küçük M, Özmutlu Ö: Helicobacter pylori'nin Morfolojik, Biyokimyasal ve Kültür Özellikleri, Klimik Dergisi, 1992; 1: 6-10.
69. McColl KEL, El-Nuhumi AM, Chittajallu RS, et al: A study of the pathogenesis of H. pylori negatif Chronic Duodenal Ulceration. Gut 1993; 34; 762-768.

70. Lam SK, Hui WM, Ching CK: Peptic ulcer disease, epidemiology, pathogenesis, and etiology, In Haubnc WS, Schaffner F, Berk JE (eds): Bockus Gastroenterology, 5'th edition, Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1995; (1),p: 700-748
71. Peptic ulceration, In Shearman DJC, Fmlyson NDC, Carter DC (eds): Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver, 2th edition, Beccles and London, William Clowes Lmt. 1989,p:205-207.
72. Bullock J, Boyle J. and Wang M.B: Physiology. 2nd edition, Williams & Wilkins, (1991); 310-315.
73. McGuigan J.E. Endocrinolgy. Edited by Leslie J. De Groot, Chapter 12, W.B. Saunders company. (1989);2742-2747.
74. Semka T. and Jacobson E.: *Gastrointestinal essentials.Gastrin*.Second Edition, Williams & Wilkins, (1983); 48-98.
75. Higashiyama S, Abraham JA, Miller J, Fiddes JC, Klagsbrun M. A heparin-binding growth factor secreted by macrophage- like cells that is related to EGF. *Science*. 1991; 251:936–939.
76. Besner G, Higashiyama S, Klagsbrun M. Isolation and characterization of a macrophage-derived heparin-binding growth factor. *Cell Regul* 1990; 1:811–819.
77. Morimoto C, Higashiyama S. 2005. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF). *Nippon Rinsho* 63(8):110–112.
78. Higashiyama S, Abraham J, Catalano R, Klagsbrun M. 1991a. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) is produced by cultured smooth muscle cells. *J Cell Biol* 115:A73.
79. Iwamoto R, Mekada E. Heparin-binding EGF-like growth factor: A juxtacrine growth factor. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000; 11:335–344.
80. Naglich JG, Metherall JE, Russell DW, Eidels L. Expression cloning of a diphtheria toxin receptor: Identity with a heparinbinding EGF-like growth factor precursor. *Cell* 1992; 69:1051–1061.

81. Elenius K, Corfas G, Paul S, Choi CJ, Rio C, Plowman GD, Klagsbrun M. A novel juxtamembrane domain isoform of HER4/ErbB4. Isoform-specific tissue distribution and differential processing in response to phorbol ester. *J Biol Chem* 1997a; 272:26761–26768.
82. Higashiyama S, Lau K, Besner GE, Abraham JA, Klagsbrun M. Structure of heparin-binding EGF-like growth factor. Multiple forms, primary structure, and glycosylation of the mature protein. *J Biol Chem* 1992; 267:6205–6212.
83. Raab G, Klagsbrun M. 1997. Heparin-binding EGF-like growth factor. *Biochim Biophys Acta* 1333:F179–199.
84. Abraham JA, Damm D, Bajardi A, Miller J, Klagsbrun M, Ezekowitz RA. 1993. Heparin-binding EGF-like growth factor: Characterization of rat and mouse cDNA clones, protein domain conservation across species, and transcript expression in tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 190:125–133.
85. Dluz SM, Higashiyama S, Damm D, Abraham JA, Klagsbrun M. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor expression in cultured fetal human vascular smooth muscle cells. Induction of mRNA levels and secretion of active mitogen. *J Biol Chem*. 1993;268: 18330–18334.
86. Cribbs RK, Luquette MH, Besner GE. Acceleration of partial-thickness burn wound healing with topical application of heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF). *J Burn Care Rehabil* 1998; 19:95–101.
87. Michalsky M, Kuhn A, Mehta VB, Besner GE. Heparinbinding EGF-like growth factor (HB-EGF) decreases apoptosis in intestinal epithelial cells in vitro. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1130–1135.
88. Das SK, Wang X-N, Paria BC, DammD, AbrahamJA, KlagsbrunM, Andrews GK, Dey SK. 1994. Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: A possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. *Development* 120:1071–1083.
89. Fu S-I, Bottoli I, Goller M, Vogt PK. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, a v-Jun target gene, induces oncogenic transformation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96:5716–5721.

81. Fischer OM, Hart S, Gschwind A, Ullrich A. EGFR signal transactivation in cancer cells. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31:1203–1208.
82. Mehta VB, Besner GE. HB-EGF promotes angiogenesis in endothelial cells via PI3-kinase and MAPK signaling pathways. *Growth Factors.* 2007; 25:253–263.
83. Sugiura S, Kitagawa K, Tanaka S, Todo K, Omura-Matsuoka E, Sasaki T, Mabuchi T, Matsushita K, Yagita Y, Hori M. Adenovirus-mediated gene transfer of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor enhances neurogenesis and angiogenesis after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 2005; 36:859–864.
84. Mehta VB, Zhou Y, Gail RA, Besner E. HB-EGF stimulates eNOS expression and nitric oxide production and promotes eNOS dependent angiogenesis. *Growth Factors,* 2008; 26(6): 301–315.
85. Angel M.F, Haddad J, Abramson J: Acid free radical scavenger reduces hematoma induced necrosis in rodents. *Otolaryn. Head and Neck Surg.* 1987; 96:98.
86. Aşkar I, Sabuncuoğlu B. T, Sevin K, Saray A. Etofenamatın random paternli sıçan dorsal deri flebi yaşayabilirliği üzerine etkisi: deneysel çalışma. *Journal of Inonu University Faculty.* 2000; Vol 7, No 4.
87. Olivas TP, Saylor TF, Wong HP, Stephenson LL, Zamboni WA. Timing of microcirculatory injury from ischemia reperfusion. *Plast Reconstr Surg,* 2001; 107(3): 785-788.
88. Kargi E, Babuccu O, Hosnuter M, Payasli C, Ayoglu F. [The effect of combined use of vitamin C, vitamin E, and ibuprofen on flap viability: an experimental study]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg,* 2005; 14(5-6): 116-120.
89. Dvali LT, Dagum AB, Pang CY, Kerluke LD, Catton P, Pennock P, et al. Effect of radiation on skin expansion and skin flap viability in pigs. *Plast Reconstr Surg,* 2000; 106(3): 624-629.

90. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM, Minabe T: An anatomic review of the delay phenomenon: I. Experimental studies. *Plastic and reconstructive surgery* 1992, 89(3):397-407; discussion 417-398.
91. Yang D, Morris SF: Comparison of two different delay procedures in a rat skin flap model. *Plastic and reconstructive surgery* 1998, 102(5):1591-1597.
92. Taylor GI, Ives, A., Dhar, S.: Vascular Territories. In: *Plastic surgery Volume I*, Second edn. Edited by Mathes SJ. Philadelphia: Saunders elsevier; 2006: 317-363.
93. Taylor GI: The Blood Supply of the Skin. In: *Grabb and smith's plastic surgery*. Sixth edn. Edited by Thorne CHM. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers: 33-41.
94. Taylor GI, Corlett RJ, Caddy CM, Zelt RG: An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical applications. *Plastic and reconstructive surgery* 1992, 89(3):408-416; discussion 417-408.
95. Edstrom L.E, M.C.Robson, D. Hopp; Survival of skin flaps based on scar. *Ann Plast Surg*. 1981.7(1):p.44-7.
96. Smith JD, Pribaz JJ. *Flaps. Plastic surgery*. Indications, operations and outcomes. Achauer BM, Eriksson E, Wilkins EG, Vandekam VM. St. Louis-Missouri. Mosby. 2000; 1: 261–290.
97. Honuter M, Babuççu O, Kargi E, Altınyazar C. Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg*, 2003; 50: 398-402.
98. Eroğlu L, Orak I, Turhan Haktanir N. Effect of short-term use of oral smokeless tobacco on random- pattern skin flap survival in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 2005; 39: 272-276.
99. Stein HJ, Fayman MS, Oosthuizen MM, Hinder RA. Verapamil improves survival of rat hyperemic island skin flaps. *Surgery* 1989; 106(4):617-622.

100. Burton G.W, İngold K.V; Vitamine E: Application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its strycture and function. *Acc.Chem.Res.* 1986; 19. 294-198.
101. Stewart RJ, Moore T, Bennett B, Easton M: Effect of free radical scavengers and hyperbaric oxygen on random pattern skin flaps. *Arch. Surg.* 1994; 129:982-988.
102. Latifoğlu O, Atabay K, Çelebi C, Çenetoğlu S, Baran N.K: Nikotin etkisi altındaki deri fleplerinin yaşayan uzunluğuna nifedipinin etkisinin araştırılması. *Türk Plastik Cerrahi Dergisi* 1995; 3(3):144-51.
103. Sarifakioğlu N, Gokrem S, Ateş L, Aslan G: The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: experimental study. *Br J Plast Surg* 2004; 57:769-772.
104. Lamberty B.G.H, Healy C; Flaps: Physiology, principles of design and pitfalls.Mastery of Plastic Reconstructive Surgery.Ed: Cohen M., 1 th Ed. 1994; p: 56-70.
105. Hart K, Baur D, Hodam J, Lesoon-Wood L, Parham M, Keith K, et al. Short- and longterm effects of sildenafil on skin flap survival in rats. *Laryngoscope*, 2006; 116(4): 522-528.
106. Ercocen AR, Apaydin I, Emiroglu M, Gultan SM, Ergun H, Yormuk E. The effects of L- arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1998; 32(1): 19-25.
107. Pickens JP, Rodman SM, Wetmore SJ. The effects of extended perioperative pentoxifylline on random skin flap survival. *Am J Otolaryngol*, 1994; 15(5): 358-369.
108. Gurunluoğlu R, Özer K, Skugor B, et al. Gene therapy with adenovirus-mediated VEGF enhances skin flap prefabrication. *Microsurgery*. 2005; 25(5):433-41.
109. Pang Y, Lineaweaver WC, Lei MP, et al. Evaluation of the mechanism of vascular endothelial growth factor improvement of ischemic flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg*, 2003; 112(2):556-564.

110. Ferrera N, Houck K, Jakeman L, et al. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocrinology review*. 1992; 13(1):18-32.
111. Zhang F, Richards L, Angel MF, et al. Accelerating flap maturation by vascular endothelium growth factor in a rat tube flap model. *Br J Plast Surg*, 2002; 55:59-63.
112. Zhang F, Oswald T, Lin S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the effect of exogenous VEGF on survival of a random flap in the rat. *Br J Plast Surg*, 2003; 56:653-659.
113. Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, et al. Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med*. 1990; 1;172(6):1535-45.
114. Zhang F, Yang F, Hu EC, Sones W, Lei M, Lineaweaver WC. Vascular endothelial growth factor gene therapy in improvement of skin paddle survival in a rat TRAM flap model. *J Reconstr Microsurg*, 2005; 21(6): 391-396.
115. Arnold R. and Koop H. Omeprazole Long-term safety. *Digestion* 44Suppl. 1989; 1:77-86.
116. Brand, S.J. and Stone, D. Reciprocal regulation of antral gastrin and somatostatin gene expression by omeprazole-induced achlorhydria. *J. Clin. Invest*. 1988; 82: 1059-1066.
117. Koop H, Willemer, S, Steinbach F, Eissele, R.,Tuch, K and Arnold R.: Influence of chronic drug-induced achlorhydria by substituted benzimidazoles on the endocrine stomach in rats. *Gastroenterology*, 1987; 92 (2): 406 – 413.
118. Polak J.M, Bloom S.R, Bishop, A.E. and McCrossan, M. V.: D cell pathology in duodenal ulcers and achlorhydria. *Metabolism*, 1978; 27 (9): Suppl.1, 1239-1242.
119. Carlsson E, Larsson H, Mattsson H, Ryberg 8. and Sundell, G.: Pharmacology and toxicology of omeprazole with special reference to the

- effects on the gastric mucosa. *Scand. J. Gastroenterol* 21Suppl. 1986; 118: 31-38.
120. Oimaline R, Evans D, Varro A. and Dockray, G.J: Reversal by omeprazole of the depression of gastrin cell function by fasting in the rat. *Journal of Physiology*, 1991;433:483-493).
 121. Fellenius E, Beglindh T, Sachs G, Obe L, Elander B, Sjostrand S-E. and Wallmark 8. L Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺/K⁺) ATPase. *Nature*. 1981; 29 (12 March), 159-161.
 122. Larsson H, Carlsson E, Junggren U, Olbe L, Sjostrand S.E, Scanberg I. and Sundell, G: Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. *Gastroenterology*, 1983; 85: 900-907.
 123. Maten P.N: Omeprazole. *N. Eng. J. Med.* 1991; 324 (14): 965-975.
 124. Creutzfeldt W, Stockmann F, Conlon, J.M, Folsch U. R, Bonatz, G. and Wolfrath, M. Effect of short and long term feeding of omeprazole on rat gastric endocrine cells. *Digestion* 35 Suppl. 1986; (1)84-97.
 125. Hakanson R, and Sundler F, Proposed mechanism of induction of gastric carcinoids, the gastrin hypothesis. *Eur. J. Clin. Invest.* 20 Suppl. 1990; (1) S65-S71.
 126. Lamberts R, Creutzfeldt W, Stockmann F, Jacobaschke U, Maas S. and Brunner G. Long term omeprazole treatment in man; Effects on gastric endocrine populations. *Digestion*, (1988); (39) 126-135.
 127. Mattsson H, Sundler F, Carlsson K. and Hakanson R. Antral gastrin and somatostatin cells during long term hypergastrinemia. *Gastroenterology*. 1991; (100) A 655.
 128. Bolkent S. Gastrik Asit Sekresyonu İnhibisyonunun Gastrin ve Somatostatin Hücreleri Üzerindeki Etkisinin Nonradyoaktif İn Situ Hibridizasyon ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle İncelenmesi: Deneysel çalışma. *Uzmanlık Tezi*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul 1986.

129. Lind T, Cederberg C, Forssell H, Olausson M, and Olbe L. Relationship between reduction of gastric acid secretion and plasma gastrin concentration during omeprazole treatment. *Scand. J. Gastroenterol.* 1988; (23) 1259-1266.
130. Wallmark B. Omeprazole: Mode action and effect on acid secretion in animals. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1989; (166)12-18.
131. Allen J. M, Bishop A. E, Daly M. J, Larsson H, Carlsson E, Polak J. M. and Bloom S. R. Effect of inhibition of acid secretion on the regulatory peptides in the rat stomach. *Gastroenterology.* 1986; 90 (4): 900-970.
132. Walsh J. H. *Gastrin, Gut Hormones.* Edited by Bloom S. R and Polak J. M. Churchill Livingstone. (1981);163-169.
133. Komori M, Tsuji S, Sun WH, Tsujii M, Kawai N, Yasumaru M, Kakiuchi Y, Kimura A, Sasaki Y, Higashiyama S, Kawano S. and Hori M. Gastrin enhances gastric mucosal integrity through cyclooxygenase-2 upregulation in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002; 283: G1368–G1378.
134. Clarke A. P, Dickson H. J, Harris J. C, Grabowska A and Watson A. S. Gastrin Enhances the Angiogenic Potential of Endothelial Cells via Modulation of Heparin-Binding Epidermal-Like Growth Factor. *Cancer Res* 2006;66:3504-3512.
135. Blotnick S, Peoples GE, Freeman MR, Eberlein TJ, Klagsbrun M. T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and fibroblasts: differential production and release by CD4₊ and CD8₊ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91: 2890–2894.
136. Fukuda K, Inui Y, Kawata S, Higashiyama S, Matsuda Y, Maeda Y, Igura T, Yoshida S, Taniguchi N, Matsuzawa Y. Increased mitogenic response to heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in vascular smooth muscle cells of diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15:1680 – 1687.
137. Zhang H, Chalothorn D, Jackson LF, Lee DC, Faber JE. Transactivation of epidermal growth factor receptor mediates catecholamine-induced growth of vascular smooth muscle. *Circ Res.* 2004; 95:989 –997.

138. Chalothorn D, Zhang H, Clayton JA, Thomas SA, Faber JE. Catecholamines augment collateral vessel growth and angiogenesis in hindlimb ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:h947– h959.
139. Besner G. E, Whelton D, Crissman-Combs M, Steffen C, Kim G & Brigstock D. R. Interaction of heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) with the epidermal growth factor receptor: modulation by heparin, heparinase or synthetic heparinbinding HB-EGF fragments. *Growth Factors*. 1992; 7, 289±96.
140. Vaughan T. J, Pascal J. C & Brown K. D. Tissue distribution of mRNA for heparin-binding epidermal growth factor. *Biochem. J*. 1992; 287, 681±4.
141. Powell P. P, Klagsbrun M, Abraham J. A & Jones R. Eosinophils expressing heparin-binding EGF-like growth factor mRNA localize around lung microvessels in pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol*. 1993; 143, 784±93.
142. Downing T. M, Brigstock R. D, Luquette H. M, Crissman-combs M. and Besner E. G. Immunohistochemical localization of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in normal skin and skin cancers. *Histochemical Journal* 1997; 29, 735±744.
143. Arkonac BM, Foster LC, Sibinga NES, Patterson C, Lai K, Tsai JC, Lee M-E, Perrella MA, Haber E. Vascular endothelial growth factor induces heparin-binding epidermal growth factor like growth factor in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 1998; 273: 4400–4405.
144. Ushiro S, Ono M, Izumi H, Kohno K, Taniguchi N, Higayashima S and Kuwano M. Heparin-binding Epidermal Growth Factor-like Growth Factor: p91 Activation, Induction of Plasminogen Activator/Plasminogen Activator Inhibitor and Tubular Morphogenesis in Human Microvascular Endothelial Cells. *Jpn. J. Cancer Res*. 1996; 87: 68-77.