



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**SIÇANLARDA SUGAMMADEKSİN RANDOM DOLAŞIM
PATERNLİ FLEPLERDE FLEP PERFÜZYONU VE
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Arda ÖZDEMİR

**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Savaş SEREL**

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SIÇANLARDA SUGAMMADEKSİN RANDOM DOLAŞIM
PATERNLİ FLEPLERDE FLEP PERFÜZYONU VE
YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Arda ÖZDEMİR

**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Savaş SEREL**

**ANKARA
2023**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Sıçanlarda Sugammadeksin Random Dolaşım Paternli Fleplerde Flep Perfüzyonu ve Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler **Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu** tarafından, 10.11.2021 tarihinde, 2021-19-172 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Arda ÖZDEMİR

Tarih: 23 02 2023

İmza:

SIÇANLARDA SUGAMMADEKSİN RANDOM DOLAŞIM PATERNLİ FLEPLERDE FLEP PERFÜZYONU VE YAŞAYABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **10**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**
YAYINLAR

% **2**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	%1
3	abis-files.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Arda Özdemir	Sınav tarihi: 17 / 02 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı A.D	: Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Savaş Serel	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı:	Sıçanlarda Sugammadexin Random Dolaşım Paternli Fleplerde Flep Perfüzyonu ve Yaşayabilirliği Üzerine Etkisi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak		
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne		
<input type="checkbox"/> Reddine		
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği	<input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR		
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>		

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Savaş Serel

A.Ü. Tıp Fakültesi

Plastik Rekonstr. ve Estetik Cerrahi

Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Burak Kaya

A.Ü. Tıp Fakültesi Plastik Rekonstr.ve
Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Hakan Uzun

Hacettepe Üniv.Tıp Fakültesi Plastik
Rekonstr.ve Estetik Cerrahi
Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi dalında uzmanlık eğitimim süresince daha iyi bir hekim olma yolumda bana eşsiz ve değerli bilgilerini esirgemeyen ve sonsuz tecrübeleri ile bana bu yolu aydınlatan, bilgi ve beceri edinme sürecimdeki emeklerine her zaman şükran duyacağım;

Sevgisi, hoşgörüsü ve babacanlığı ile mesleğimizi bize sevdiren saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serdar Mehmet Gültan'a,

Engin tecrübeleri doğrultusunda verdiği değerli tavsiyeleri ile yaptığım doğruları ve daha önemlisi hataları bana aktaran Prof. Dr. Zeki Can'a,

Tez danışmamın olarak tez hazırlama sürecimde en başından en sonuna kadar bana desteğini hissettiren, yaratıcılığı ve akademik tecrübesi ile bu yolda rehberim olan Prof. Dr. Savaş Serel'e,

Bilimsel araştırma prensiplerini öğrenmemde bana yol gösteren, Plastik Cerrahinin en ince detaylarını bize sunan Doç. Dr. Burak Kaya'ya,

Uzmanlık eğitimimin sonlarında da olsa beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım, rehberliğinden ömür boyu yararlanmak istediğim Uzm. Dr. Elçin Alpat'a

Beraber çalışmaktan onur duyduğum Farmakoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer kapısını bana aralayan, kendimi evimde gibi hissetmemi sağlayan ve asla yeterince teşekkür edemeyeceğim Prof. Dr. Hakan Ergün'e, Dr. Aygül Durdurur'a ve Soner Mamuk'a,

Tezime olan katkıları nedeni ile Ankara Üniversitesi Veterinerlik Patoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Arda Selin Tunç'a

Hepsinden teker teker mesleğimi ve hayatın kendisini öğrendiğim kıdemlilerime,

Tez sürecimde bana kendi tezleriymiş gibi yardımcı olan, başta Dr. İlkey Şamil Beydilli, Dr. Muhammed Revaha Kırtıllı ve Uzm. Dr. Mert Ersan olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince aralarında olmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathanede ve yataklı servisimizden en çok zaman geçirdiğim başta hemşire olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, zor zamanlarımda bana destek olan, güzel zamanlarımda benimle gülen, iyi hekim olmadan önce iyi insan olma amacımdaki değerleri bana en iyi şekilde aktaran sabırlı ve fedakâr aileme, uzmanlık eğitimim sırasında kaybettiğim canım babaanneme ve son olarak can yoldaşım, hayat arkadaşım, her şeyim Damlam'a ve kendi ailem gibi gördüğüm değerli ailesine gönülden teşekkür ederim.

Dr. Arda Özdemir

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	iii
Özgünlük Raporu.....	iv
Kabul Ve Onay	v
Önsöz.....	vi
İçindekiler.....	vii
Şekiller Dizini.....	xii
Tablolar Dizini.....	xv
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	1
4. GENEL BİLGİLER	3
4.1. Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi’de Flepler	3
4.1.1. Tanım	3
4.1.2. Tarihçe	3
4.1.3. Sınıflama.....	7
4.1.3.1. Kan akımına (Vaskülerizasyonuna) Göre Flepler.....	7
4.1.3.2. İçerdiği Dokuya (Kompozisyonuna) Göre Flepler.....	9
4.1.3.3. Şekline (Geometrisine) Göre Flepler	11
4.1.3.4. Defekte Uzaklığına (Hareket Şekline) Göre Flepler	13
4.1.4. Flep Patofizyolojisi	14
4.2. Sıçanlarda Dorsal Flep Modeli	15
4.2.1. Genel Bilgiler.....	15
4.2.2. Dorsal Flep (McFarlane Flebi) Gelişimi.....	17
4.3. Sugammadeks	21
4.3.1. Genel Bilgiler.....	21
4.3.2. Farmakokinetik	26

4.3.3. Diğer Etkiler	27
4.3.4. Yan Etkiler	29
4.4. Neostigmin	29
4.4.1. Genel Bilgiler	29
4.4.2. Farmakokinetik	31
4.4.3. Yan Etkiler	33
4.5. İndosiyanin Yeşili (İSY) Boyası	34
4.5.1. Tarihçe	34
4.5.2. Biyokimyasal, Fiziksel ve Farmakolojik Özellikler	35
4.5.3. Cerrahi Branşlarda Klinik Kullanım	38
4.5.3.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	38
4.5.3.1.1. Meme Kanseri	38
4.5.3.1.2. Malign Melanom	39
4.5.3.2. Lenfödem	40
4.5.3.3. Doku Perfüzyonu ve Canlılığı Amaçlı Anjiyografi	41
5. GEREÇ VE YÖNTEM	42
5.1. Kullanılan İlaçlar, Cihazlar ve Araç-Gereçler	42
5.1.1. İlaçlar	42
5.1.2. Cihazlar	44
5.1.3. Araç-Gereçler	45
5.2. Grupların Belirlenmesi	46
5.3. Cerrahi Yöntem	46
5.4. İndosiyanin Yeşili Anjiyografisi	49
5.5. Fleplerin Fotoğraflanması	50
5.6. Flep Nekroz Alanlarının Ölçümü ve Görüntülerin Analizleri	51
5.7. SPY-Q Programı Kullanılarak Floresans Yoğunluğu ve Floresans Dolum Hızlarının Hesaplanması	51
5.8. SPY Görüntüleri Kullanılarak Flep Dolum Hızlarının Hesaplanması	52
5.9. Hayvanların Bakımı ve Takibi	53

5.10. Histopatolojik İncelemeler	53
5.11. İstatistiksel Analiz	55
6. BULGULAR	56
6.1. Histopatolojik İnceleme Sonuçları	56
6.1.1. Negatif Kontrol (SF) Grubu:	56
6.1.2. Neostigmin (Pozitif kontrol) Grubu.....	57
6.1.3. Sugammadeks (Deney) Grubu.....	58
6.2. İstatistiksel İnceleme Sonuçları	60
6.2.1. Modifiye Verhofstad Kriterleri.....	60
6.2.2. SPY Verileri.....	61
6.2.3. Fotoğraf Nekroz Değeri Verileri	72
7. TARTIŞMA.....	74
7.1. Histopatolojik İncelemeler	74
7.2. SPY Verileri	74
7.2.1. Maksimum Dolum Hızları ve Maksimum Dolum Hızı Yüzdeleri	74
7.2.2. Beşinci Saniye Hızları	76
7.2.3. Ingress, Ingress Rate ve Ingress Rate Yüzdesi	77
7.2.4. SPY Nekroz Değerleri	78
7.3. Fotoğraf Nekroz Değerleri.....	79
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
9. KAYNAKLAR.....	82
10. EKLER	88
Ek 1. Etik Kurul Kararı.....	88
Ek 2. Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası	90

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat derece
Ach	: Asetilkolin
aPTT	: Aktive Parsiyel Promboplastin Zamanı
ASA	: American Society of Anesthesiologists
C	: Karbon
cm	: Santimetre
dk	: Dakika
FDA	: Food and Drug Administration
Fr	: French
gr	: Gram
H	: Hidrojen
HE	: Hematoksilen-Eozin
IM	: İntramusküler
INR	: International Normalized Ratio
IV	: İntravenöz
İSY	: İndosiyanin Yeşili
kg	: Kilogram
LD-50	: Öldürücü doz
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
MNHİ	: Mononükleer hücre infiltrasyonu
MÖ	: Milattan önce
N	: Nitrojen (Azot)
Na	: Sodyum

nm : Nanometre
NMBEA : Nöromusküler bloke edici ajan
O : Oksijen
PMNL : Polimorfonükleer lökosit
PT : Protrombin Zamanı
S : Sülfür
sc : Subkutan
SF : Serum fizyolojik
yy : Yüzyıl
μ : Mikron (Mikrometre)



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1:	Sushruta Samhita adlı kitabın yazarı Hint cerrah Sushruta.....	4
Şekil 4.2:	Gaspere Tagliacozzi tarafından yazılan De Curtorum Chirurgia Per İnsitionem adlı kitap.....	5
Şekil 4.3:	Random dolaşım paternli flep	8
Şekil 4.4:	Aksiyel dolaşım paternli flep	8
Şekil 4.5:	Mathes & Nahai Fasiyokutanöz Flep Sınıflaması.....	9
Şekil 4.6:	Nakajima Fasiyokutanöz Flep Sınıflaması.....	10
Şekil 4.7:	Mathes & Nahai Kas Flepleri Sınıflaması.....	11
Şekil 4.8:	İlerletme flebi	11
Şekil 4.9:	Rotasyon flebi	12
Şekil 4.10:	Transpozisyon flebi	12
Şekil 4.11:	Bir interpolasyon flebi olan paramedian alın flebi.....	13
Şekil 4.12:	Serbest flep.....	14
Şekil 4.13:	Dr. Robert Bob McFarlane (1927-2006).....	17
Şekil 4.14:	Kraniyal pediküllü McFarlane flebi	17
Şekil 4.15:	Sıçanlarda panniculus carnosus dokusunun yerleşimi	18
Şekil 4.16:	McFarlane flebin her iki tarafındaki eş damarlanma	18
Şekil 4.17:	McFarlane flep planlaması.....	18
Şekil 4.18:	McFarlane flebinde standart nekroz alanı	19
Şekil 4.19:	Farklı boyutlardaki McFarlane flepleri	20
Şekil 4.20:	Sugammadeks flakonu	22
Şekil 4.21:	Sugammadeks ve modifiye gama-siklodekstrin yapısı	23
Şekil 4.22:	Sugammadeksin roküronyumunu enkapsüle etmesi	24
Şekil 4.23:	Sugammadeks-roküronyum kompleksinin stabil yapısı	25
Şekil 4.24:	Neostigmin	30
Şekil 4.25:	Asetilkolinin kimyasal yapısı.....	31

Şekil 4.26:	Asetilkolinesteraz enzimi ve çalışma mekanizması	31
Şekil 4.27:	Neostigminin kimyasal yapısı	32
Şekil 4.28:	İndosiyanin yeşili kimyasal yapısı	35
Şekil 4.29:	İndosiyanin yeşilinin hidrofilik ve hidrofobik kısımları	36
Şekil 4.30:	İndosiyanin yeşili boyası absorpsiyon aralığı	36
Şekil 4.31:	İndosiyanin yeşili boyasının karaciğerden atılımı.....	37
Şekil 4.32:	İndosiyanin yeşili kullanılarak yapılan lenfatik haritalama	38
Şekil 4.33:	Malign melanomda indosiyanin yeşili boyasının kullanıldığı sentinel lenf nodu biyopsisi	39
Şekil 4.34:	İndosiyanin yeşili boyasının lenfödem tanısı ve evrelemede kullanılması	40
Şekil 4.35:	İndosiyanin yeşili boyası ve SPY cihazı	41
Şekil 5.1:	Sugammadeks etken maddeli Brimadeks flakonu	42
Şekil 5.2:	Neostigmin etken maddeli Plantigmin flakonu.....	43
Şekil 5.3:	İndosiyanin yeşili boyası.....	43
Şekil 5.4:	Ketamin ve ksilazin flakonları	44
Şekil 5.5:	SPY Cihazı	44
Şekil 5.6:	Fotoğraf makinesi.....	45
Şekil 5.7:	Poliüretan 2,5 Fr – L. 30 cm – 3 mL/dk PUR umbilikal kateter (REF 1270.02), Vygon (UK) Ltd, İngiltere	46
Şekil 5.8:	Sıçanlara juguler kateter yerleştirilmesi	47
Şekil 5.9:	Sıçanlara uygulanan cerrahi işlem öncesi yapılan kaba ve ince tüy temizliği.....	47
Şekil 5.10:	Dorsal flebin sınırlarının belirlenmesi ve flebin eleve edilmesi	48
Şekil 5.11:	Dorsal fleplerin altına steril alüminyum folyo yerleştirilmesi	48
Şekil 5.12:	Sıçanlara yapılan SPY görüntülemesi	49
Şekil 5.13:	Sıçanların ölçümler öncesi teker teker fotoğraflanması.....	50
Şekil 5.14:	Sıçanların toplu olarak fotoğraflanması	50
Şekil 5.15:	ImageJ bilgisayar programı kullanılarak yapılan nekroz alanı hesaplamaları.....	51

Şekil 5.16:	Fleplere ait floresans yoğunluğu (Ingress) ve floresans dolum hızları (Ingress Rate) ölçümü	52
Şekil 5.17:	7.günde yapılan ölçümler sonrası eksize edilen flep dokusu	53
Şekil 5.18:	7. günde eksize edilen fleplerin histopatolojik incelemeye gönderilmesi.....	54
Şekil 6.1:	Tam olgunlaşma göstermemiş ülsere epidermis bölgesi (siyah oklar), Kontrol grubu, Masson'un Trikrom boyası.....	56
Şekil 6.2:	Kasların arasına ve dermise yoğun nötrofil lökosit kümeleri ve ödem alanları (siyah oklar), Kontrol grubu, HE.	56
Şekil 6.3:	Tam iyileşme gösterip normal yapısına dönmüş epidermis ve dermis (siyah oklar), Neostigmin grubu, HE.	57
Şekil 6.4:	Neovaskülarizasyon (siyah oklar) ve kanama alanları (H), Neostigmin grubu, HE.	58
Şekil 6.5:	Tam iyileşme gösterip normal yapısına dönmüş epidermis ve dermis, Sugammadeks grubu, HE.....	59
Şekil 6.6:	Dermiste artan kollajen (C), fibroblastlar (beyaz oklar) ve neovaskülarizasyon (siyah oklar), Sugammadeks grubu, HE.....	59
Şekil 6.7:	Dermiste çok sayıda yeni damar oluşumu/neovaskülarizasyon (siyah oklar), Sugammadeks grubu, Masson'un Trikrom boyası.	59
Şekil 6.8:	Gruplara ve ölçüm sürelerine göre maksimum dolum hızı farkları	69
Şekil 6.9:	Gruplara ve ölçüm sürelerine göre maksimum dolum hızı değişimlerinin sürelerle göre gösterimi	70
Şekil 6.10:	Gruplara ve ölçüm sürelerine göre 5. saniye dolum hızı değişimlerinin sürelerle göre gösterimi	71

TABLolar DİZİNİ

Tablo 6.1:	Kontrol (SF) grubuna ait Modifiye Verhofstad Kriterleri skorları	57
Tablo 6.2:	Neostigmin (pozitif kontrol) grubuna ait Modifiye Verhofstad Kriterleri skorları.....	58
Tablo 6.3:	Sugammadeks (deney) grubuna ait Modifiye Verhofstad Kriterleri skorları.....	60
Tablo 6.4:	Tüm grupların Modifiye Verhofstad kriterlerine ait parametrelerinin ortalama değerleri ve fark analizi sonuçları	60
Tablo 6.5:	0. dakika ölçümünde üç grup arası maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları.....	61
Tablo 6.6:	20. dakika ölçümünde üç grup arası maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları.....	62
Tablo 6.7:	30. dakika ölçümünde üç grup arası maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları.....	63
Tablo 6.8:	7. gün ölçümünde üç grup arası maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve fotoğraf nekroz ile SPY nekroz değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları.....	64
Tablo 6.9:	Kontrol grubu maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin grup içi dağılımı ve fark analizi sonuçları (p değerleri)	65
Tablo 6.10:	Sugammadeks grubu maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin grup içi dağılımı ve fark analizi sonuçları (p değerleri)	66
Tablo 6.11:	Neostigmin grubu maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin grup içi dağılımı ve fark analizi sonuçları (p değerleri)	67
Tablo 6.12:	Deney, pozitif kontrol (neostigmin) ve negatif kontrol (SF) gruplarında süre ile maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz	

değerleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları..... 68

Tablo 6.13: Farklı ölçüm sürelerinde maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız, SPY nekroz ve fotoğraf nekroz değerleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları..... 72

Tablo 6.14: Farklı süre ve ölçümlerde 7. gün fotoğraf nekroz ile diğer ölçüm parametreleri arasındaki ilişki 73



1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Flep cerrahisi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'nin en önemli tedavi basamağıdır. Flep cerrahisinde en önemli komplikasyon doku iskemisine bağlı nekrozdur. Çok sayıda deneysel çalışmalar ile doku nekrozunu artıran ve azaltan parametreler araştırılmıştır. Sugammadeks anestezi uygulamasına göreceli olarak daha güncel olarak giriş yapmış bir kimyasaldır. Sugammadexin ana fonksiyonu cerrahi operasyonlar sırasında başka ilaçlar ile sağlanan kas gevşemesi durumunu geri döndürmek ve hastanın kas felci durumunu sonlandırmaktır. Floresan görüntüleme temeline dayanan indosiyanın anjiyografisi 21. yüzyılda kullanılmaya başlanmıştır. Flep perfüzyonunun intraoperatif ve postoperatif dönemde değerlendirilmesini sağlayan bu yöntemde indosiyanın yeşili boyası kullanılmaktadır. Bu deneysel çalışmada, random paternle beslenen dorsal fleplerde sugammadexin flep perfüzyonu ve yaşayabilirliği üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 36 adet sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar deney grubu, pozitif kontrol grubu ve negatif kontrol grubu olmak üzere randomize çift kör şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Tüm sıçanlara intravenöz yoldan ilaç ve indosiyanın boyası vermek amacıyla preoperatif dönemde juguler kateter yerleştirilmiştir. Deney günü deneklerin sırt bölgesinden standardize edilmiş olarak 9 x 3 cm boyutlarında kaudal pediküllü dorsal flepler eleve edilmiş, arka plan olarak tabana uygun boyutlarda alüminyum folyo yerleştirilmiş ve flepler her denekte benzer sayıda olacak şekilde ipek sütürler ile eski yerlerine iade edilmiştir. Ardından deney grubundaki sıçanlara intravenöz yoldan 100 mg/kg dozda sugammadex, pozitif kontrol grubundaki sıçanlara intravenöz yoldan 0,1 mg/kg dozda neostigmin uygulanmıştır. Negatif kontrol grubuna ise yine intravenöz yoldan aynı hacimde serum fizyolojik uygulanmıştır. Deney düzeneğinde kullanılacak ilaçlar deneklere 0. dakika ölçümü öncesinde olmak üzere toplamda 1 defa uygulanmıştır. Devamında indosiyanın yeşili anjiyografisi kullanılarak fleplerin perfüzyonu ilaçların yapıldığı andan itibaren 0. dakikada, 20. dakikada, 30. dakikada ve 7. günlerde değerlendirilmiştir. Tüm fleplerin 7. günde fotoğraf makinesi kullanılarak fotoğraf görüntüleri elde edilmiştir. Ardından tüm gruplarda fotoğraf makinesiyle ve indosiyanın yeşili anjiyografisiyle elde edilen bütün görseller incelenmiş ve tüm görüntülerde Image J v1.0 programı kullanılarak nekroz hesaplamaları yapılmıştır. Ayrıca SPY cihazı ve SPY-Q programı kullanılarak dorsal fleplerdeki floresans yoğunlukları, floresans dolum hızları ve fleplerin akım hızları da incelenmiştir. Tüm flepler 7. gün ölçümleri sonrasında yapılan ötanaziyi takiben geniş sınırlarla tamamen eksize edilmiş ve histopatolojik incelemeye gönderilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada ülser, nekroz, PMNL, MNHI, ödem, kollajen yoğunluğu, fibroblast poliferasyonu ve neovasküler yoğunluk düzeyleri her üç grupta da birbirine benzer çıkmıştır ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0.05$) Bu bakımdan, genel değerlendirmede sugammadexin SF verilen negatif kontrol grubu ve neostigmin verilen pozitif kontrol grubu ile dorsal flep doku histopatolojisine benzer şekilde etki gösterdiği görülmektedir. Negatif kontrol, pozitif kontrol ve deney grubu arasında maksimum dolum hızları ve maksimum dolum hızı yüzdeleri; beşinci saniye hızları; Ingress, Ingress rate ve Ingress rate yüzdeleri; SPY nekroz değerleri ve fotoğraf nekroz değerleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sonuç: Sugammadexin flep histopatolojisine olumsuz bir etkisinin olduğu söylenememektedir. Ancak bu çalışmada sabit ve tek bir sugammadexin dozu kullanıldığından doz bağımlı toksisite açısından yorum yapılamamaktadır. Kontrol, neostigmin ve sugammadexin grupları arasındaki farkların 0. dakikada, 20. dakikada, 30. dakikada ve 7. günde anlamlı olmaması, sugammadexin dokuların yapısına veya dorsal fleplerin kan

dolaşımına herhangi bir zararının olmadığını ve dolayısı ile de sugammadeksin flep cerrahisinde kullanımının güvenli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: dorsal flep, indosiyenin yeşili, nekroz, neostigmin, sugammadeks



2. ABSTRACT

Background: Flap surgery is the most important treatment method of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery. The most devastating complication in flap surgery is necrosis due to tissue ischemia. Parameters that increase and decrease tissue necrosis have been investigated in many experimental studies. Sugammadex is a chemical agent that has entered the practice of anesthesia relatively recently. The main function of sugammadex is to restore the muscle relaxation state provided by other drugs during surgical operations and to end the patient's muscle paralysis state. Indocyanine green angiography based on fluorescent imaging has started to be used in the 21st century. Indocyanine green dye is used in this method, which enables the evaluation of flap perfusion in the intraoperative and postoperative periods. In this experimental study, the effect of sugammadex on flap perfusion and viability in random based dorsal flaps was investigated.

Methodology: In this study, 36 rats were used. The study was designed as randomized, double blind experiment in such a way that animals were divided into three groups as experimental group, positive control group and negative control group. A jugular catheter was applied preoperatively in order to administer drugs and indocyanine dye intravenously to all rats. On the day of the experiment, standardized 9 x 3 cm dorsal flaps with caudal pedicles were raised from the back area of the subjects, aluminum foils of suitable sizes were placed under the flaps as a background, and then the flaps were sutured back to their original places with a similar number of silk sutures in each subject. Then, sugammadex at a dose of 100 mg/kg was administered intravenously to the rats in the experimental group, and neostigmine was administered at a dose of 0,1 mg/kg intravenously to the rats in the positive control group. The same volume of saline solution was administered intravenously to the negative control group. The drugs to be used in the experimental setup were administered to the subjects once in total, before the 0th-minute measurement. Subsequently, the perfusion of the flaps was evaluated using indocyanine green angiography at the 0th minute, 20th minute, 30th minute, and 7th day from the initial time of administration of the drugs. Photographs of all flaps were obtained using the camera on the 7th day. Then, all images of all groups obtained by camera and indocyanine green angiography were examined and necrosis calculations were made using the Image J v1.0 program. In addition, fluorescence intensities, fluorescence filling rates, and flow rates of the flaps in the dorsal flaps were also examined using the SPY device and SPY-Q program. All flaps were completely excised with wide margins and sent for histopathological examination, following the euthanasia after the 7th-day measurements.

Results: In this study, ulcer, necrosis, PMNL, MNCL, edema, collagen density, fibroblast proliferation, and neovascular density levels were similar in all three groups, and the differences between the groups were not statistically significant. In this regard, in the general evaluation, it is seen that the negative control group given sugammadex SF and the positive control group given neostigmine have similar effects on dorsal flap tissue histopathology. There was no significant difference between the negative control, the positive control and the experimental groups in terms of maximum filling rates and maximum filling rate percentages, fifth second rates, Ingress, Ingress rate and Ingress rate percentages, SPY Necrosis Values and photographic necrosis values ($p>0.05$).

Conclusion: It cannot be said that sugammadex has a negative effect on flap histopathology. However, since a single and fixed dose of sugammadex was used in this study, no interpretation of dose-dependent toxicity can be made. The differences between the control, neostigmine, and sugammadex groups were not significant at 0th minutes, 20th

minutes, 30th minutes, and 7th days, indicating that sugammadex did not cause any damage to the structure of the tissues or to the blood circulation of the dorsal flaps. Therefore, sugammadex is safe for use in flap surgery.

Keywords: dorsal flap, indocyanine green, necrosis, neostigmine, sugammadex



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi uygulamalar sırasında kas gevşemesi çok önemlidir (1). Ameliyat öncesinde hastaya uygulanan trakeal entübasyonu, yapay ventilasyonu ve ameliyat sırasında diğer cerrahi prosedürleri kolaylaştırmak amacı operasyon sırasında hastada kas gevşemesi sağlanmış olmalıdır. Bu amaç ile sıklıkla güçlü kas gevşeticiler yani nöromusküler bloke edici ajanlar (NMBEA) kullanılmaktadır (2). Roküronyum ve veküronyum dünyada ve ülkemizde bu amaç ile sıklıkla kullanılan nöromusküler bloke edici ajanlardır. Operasyonun sonlanmasının ardından hastanın kas gevşemesi durumunun sonlanıp kendi kendine solur duruma gelmesi ve hastaya kas gücünün yeniden kazandırılması amacı ile bu nöromusküler bloke edici ajanların yani roküronyum ve veküronyumun gibi ilaçların etkilerinin sonlandırılması gerekmektedir (2).

Sugammadex bu kas gevşetici ajanlara bağlanarak biyolojik etkilerini sonlandıran ve anestezi pratiğine yeni girmiş bir ilaçtır (3). Sugammadexin anestezi pratiğine yeni girmiş olması nedeni ile Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi operasyonları üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Sugammadexin, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi operasyonlarının en temel yapıtaşı olan fleplere histolojik etkisi de halen tam olarak bilinmemektedir. Bu soru işaretlerine rağmen sugammadexin anestezi pratiğinde gün geçtikçe daha sık olarak kullanılmasının nedeni, aynı etkiyi sağlayan diğer ilaçlar ile kıyaslandığında, bu ilacın oldukça hızlı bir şekilde kas gevşemesini sonlandırabilmesidir (2).

Neostigmin ise kas kasılması sırasında motor son plakta görev alan asetilkolinin (Ach) miktarını artırma yoluyla kas gevşemesini sonlandıran bir ilaçtır (4). Neostigmin sugammadex ile kıyaslandığında oldukça uzun süredir anestezi pratiğinde kullanılan ve etkileri daha iyi bilinen bir ilaçtır (2).

Çeşitli nedenlerle kaybedilen doku kayıplarını onarmak ve kaybedilen fonksiyonları geri getirmek plastik cerrahların en önemli çalışma alanlarından biri olmuştur. Bu nedenle Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi felsefesi ve operasyonlarının temelinde flep cerrahisi yatmaktadır. Uygun flebin alıcı sahaya nakledilmesinin ardından ise flebin bu alanda istenilen düzeyde yaşayabilmesi gelişen teknoloji, cerrahi teknik ve eğitim olanaklarına rağmen halen istenilen düzeyde olmayabilmektedir. Bu sebeple flep anatomisi ve fizyopatolojisi halen deneysel modeller yardımıyla araştırılmaktadır. Bu modeller yardımıyla iskemi, nekroz ya da inflamasyon gibi temel flep komplikasyonları hakkında daha detaylı ve güncel bilgiler elde etmek amaçlanmaktadır.

Deneysel flep modellerinde kolay ulaşılabilir ve ucuz olmaları nedeni ile denek olarak sıçanların diğer deney hayvanlarına oranla daha sık kullanıldığı bilinmektedir (5). 1965 yılında, McFarlane tarafından tasarlanan ve sıçanların sırt bölgesindeki derin kas fasyası seviyesinden eleve edilen dorsal flep modeli flep araştırmaları için önemli bir model olmuştur (6). Random şekilde beslenen bu standardize edilmiş flep, flep patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını, nekroz oranını artıran ve azaltan faktörlerin ya da ilaçların daha kolay araştırılmasını ve incelenmesini sağlamıştır.

2000’li yıllara gelindiğinde ise fleplerin yaşayabilirliğinin ve nekroz oranlarının değerlendirilmesinin daha kesin ve daha hızlı yolları araştırılmıştır. Bu amaç ile intraoperatif olarak da uygulanabilen non-invaziv anjiografi yöntemleri bulunmuştur (7). Floresans ya da kıızıl ötesine yakın dalga boylarında ışıma yapan indosiyanin yeşili boyası (İSY) ile yapılan non-invaziv anjiyografik görüntülemeler, flep perfüzyonunun intraoperatif ve postoperatif dönemde değerlendirilmesinde büyük kolaylık ve hız sağlamaktadır (8).

Güncel birçok deneysel çalışmada, çeşitli etkenlerin doku histopatolojisine etkisi Modifiye Verhofstad Skorlaması ile araştırılmaktadır. Modifiye Verhofstad Skorlaması nekroz, kollajen yoğunluğu, nötrofil sayısı, lenfosit yoğunluğu, vaskülerizasyon, fibroblast proliferasyonu ve ödem olmak üzere toplamda 7 parametrenin araştırıldığı bir sistemdir (9). Bu skorlama ile nekroze dokulardaki inflamasyon derecesi semi-kantitatif (yarı nicel) olarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışmada, sugammadexin random beslenme paternli dorsal flep modelinde flep perfüzyonuna ve yaşayabilirliğine etkisi neostigmin ile de karşılaştırılarak araştırılmıştır. Flep perfüzyonu ve flep dolaşım paterni indosiyanin boyası ve non-invaziv anjiografi yöntemleri ile incelenmiştir. Son olarak ise sugammadexin flep histolojisine ve lokal dokulara etkisi yine neostigmin ile karşılaştırılarak Modifiye Verhofstad Skorlaması yoluyla histopatolojik açıdan değerlendirilmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi’de Flepler

4.1.1. Tanım

Flep terimi şekli belli olmayan, gevşekçe asılı duran ve kanat şeklinde tek bir kenarından bağlı serbest bir parça anlamına gelen, 16. yüzyılda (yy) kullanılmaya başlanmış Hollandaca kökenli ‘flappe’ kelimesinden köken almaktadır (10).

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi’de ise flep; doku eksikliklerinin onarımı adına form ve fonksiyon kazanımı sağlamak için hazırlanan, dolaşımını sağlayan pedikülünden ayrılmadan beslenen ve deri, derialtı, fasya, kas, kemik dokularının bir kısmını ya da hepsini bir arada içerebilen doku parçası olarak tanımlanmaktadır (11).

Flebi besleyen pedikül kısmında flebe giren arter ve venler bulunmaktadır. Fleplerin pedikülleri aynı zamanda tabanları da olabilmektedir. Flebin hazırlandığı bölgeye verici ya da donör alan, flebin taşındığı bölgeye ise defekt ya da alıcı alan denilmektedir.

Flepler genel olarak; kötü vasküler destekli doku defektlerinin kapatılmasında, yüz gibi topografik olarak önemli alanlarda, kontür deformitelerinin onarımında, greft beslenmesine izin vermeyecek paratenonsuz tendon, periostsuz kemik, perikondriyumsuz kıkırdak gibi alanlardaki doku defektlerinin kapatılmasında, büyük damar ve sinir gibi önemli anatomik yapıların örtülmesinde, enfekte yaraların kapatılmasında kullanılmaktadır.

4.1.2. Tarihçe

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi’nin tarihçesi ve gelişimi flep cerrahisi ve flep tarihçesi ile iç içedir. Çünkü flepler Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi’nin en temel cerrahi alanını oluşturmaktadır.

Flep cerrahisinin tarihi Milattan önce (MÖ) 600’lü yıllara dayanmaktadır. Hint ayurvedik cerrah Sushruta bu dönemde baş ve boyun bölgesindeki bazı defektleri yine baş ve boyun bölgesinden hazırladığı flepler yardımı ile onarmıştır. Hint toplumunda çeşitli nedenler ile meydana gelmiş burun defektlerinin insanlar arasında sosyal olarak hırsızlık ve kötülük ile bağdaştırılması, fleplere baş ve boyun alanlarında daha sık ihtiyaç duyulmasına neden

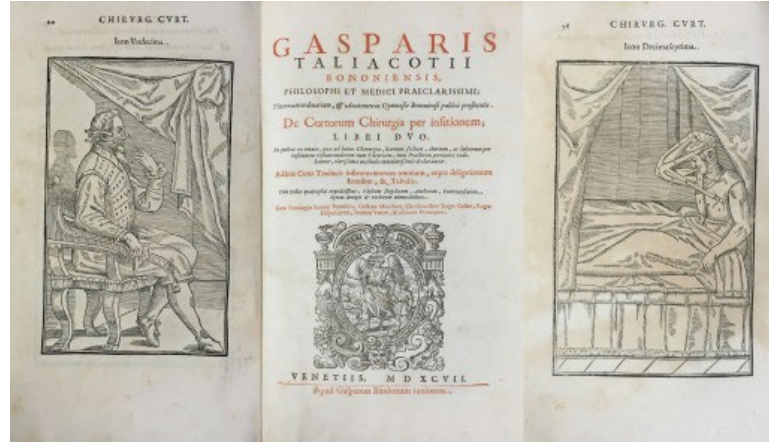
olmuştur. Ünlü cerrah Sushruta tıbbi ve cerrahi bilgilerini Sushruta Samhita adlı kitapta derlemiştir (12). Bu kitapta eksizyon, insizyon, skarlaşma, ponksiyon, abse drenajı, sondalama, dikiş teknikleri gibi temel cerrahi uygulamalardan bahsedilmiştir (12). Aynı zamanda bu kitapta çeşitli şekil ve boyutlardaki alın fleplerinin, burun ve kulak doku eksikliklerinin onarımında kullanılmasını tarif etmiştir. Hint cerrah Sushruta Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Sushruta Samhita adlı kitabın yazarı Hint cerrah Sushruta

Devam eden tarihi süreçte spesifik bir kan akımı kaynağına sahip olmayan ve nasıl yaşadıkları bilinmeyen rastlantısal tasarımı yani random dolaşım paternli flepler kullanılmıştır. Hindistan kökenli cerrahi bilgiler öncelikle Arap Yarımadası’nda yaygınlaşmış, ardından ise seyahat eden Araplar yoluyla Avrupa’ya aktarılmıştır (10). Özellikle 15. yüzyılda Rönesans akımı ile birlikte Branca ailesinin önderliğinde Sicilya adasında cerrahi uygulamalar artmıştır (10).

Plastik Cerrahi ile ilgili ilk kitap ise De Curtorum Chirurgia Per İnsitionem’dir. Bu kitap 1597 yılında İtalyan cerrah Gaspare Tagliacozzi (1545-1599) tarafından kaleme alınmıştır (13). Bu kitapta Tagliacozzi, plastik cerrahinin temellerini ve özellikle burun rekonstrüksiyonunu daha detaylı olarak açıklamıştır. Tagliacozzi uyguladığı cerrahi işlemleri o günün bilimsel verileri ile açıklayan ve çığır açan bir cerrah olmuştur. Bu kitapta bahsedilen kol fleplerinin ve cerrahi geciktirme (delay) prosedürünün kullanıldığı burun rekonstrüksiyonunda kullanılan diğer flepler modern plastik cerrahinin doğumunu sağlamıştır. Gaspare Tagliacozzi tarafından yazılan De Curtorum Chirurgia Per İnsitionem adlı kitap Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Gaspare Tagliacozzi tarafından yazılan De Curtorum Chirurgia Per İnsitionem adlı kitap

Derinin anatomisi ve derinin nasıl beslendiği daha iyi anlaşıldıkça fleplerin gelişimi de daha ileriye taşınmıştır. Alman anatomi uzmanı Dr. Carl Manchot'un 1889 yılında derinin kanlanmasını sağlayan damarların anatomik dağılım bölgeleri açıkladığı yayını yeni flep modelleri arayan plastik cerrahlara veri sağlamıştır (14). Bu yayın ile anjiyozomların temeli atılmıştır. 1893 yılında ise Spalteholz, yenidoğan ve erişkin kadavralarını inceleyerek ve kadavraların farklı anatomik bölgelerinde çalışmalar yaparak deri beslenmesini sağlayan kutanöz perforatörlerin kaynağı, anatomik seyri ve dokulara dağılımları hakkında bilgiler elde etmiştir (15). Fransız anatomist ve cerrah Salmon ise 1930'larda radyogafiyi çalışmalarına dâhil etmiş ve Carl Manchot'un çalışmalarını ileriye taşıyarak 80'e yakın vasküler ağ tanımlamıştır (16).

Birinci ve İkinci Dünya Savaşları sırasında artan ateşli silah ve mayın yaralanmaları nedeni ile flep cerrahilerinin sayısı artmıştır. 19. yüzyılda yaşayan ve tarihin ilk askeri cerrahı olarak tanımlanan İngiliz Joseph Constantine Carpue, burun rekonstrüksiyonu amacıyla alın fleplerini kullanmıştır. Aynı zamanda bu fleplerin planlanmasını çizimleri ile öğrencilerine de aktarmıştır (17). 1906 yılında İtalyan cerrah İginio Tansini, meme kanseri nedeni ile meydana gelmiş bir göğüs ön duvarı defektini onarmada kullandığı latissimus dorsi kas deri flebini tanımlamıştır (18). 1917 yılında Esser, deri ada fleplerinde arteriyel ve venöz yapıların korunduğu farklı en ve boydaki flepler ile ilgili çalışmalar yapmıştır (19). Milton ise flep yaşayabilirliğinde pedikül içerisinde bir besleyici damar bulunmasının en önemli faktör olduğunu ileri sürmüştür (20).

İngiliz cerrah Ian McGregor, aksiyel ve random flepleri incelemiş ve donör alan morbiditesinin daha az olması nedeni ile baş ve boyun defektlerinde kendi tanımladığı aksiyel paternli dolaşıma sahip temporal kas flebini kullanmıştır (21).

Amerikan cerrah Vahram Bakamjian, 1963 yılında radikal maksillektomi defektinin onarılması sırasında kullandığı pediküllü deltopektoral flebi tanımlamıştır (22). Bu flep ilerleyen dönemde özellikle yüzün alt 1/3 bölümü, oral ve özefagus defektlerin onarımı sırasında sıkça kullanılmıştır. 1970'lerde Ger, Ian McGregor, Jackson ve Orticochea kasık flebi ve çeşitli pediküllü muskulokutanöz flepleri tanımlamışlardır (23).

1970'lerde flep cerrahisinde atılan temeller sayesinde 1980'lerde birçok yeni flep modeli tanımlanmış olup kas ve kas deri fleplerinin kullanımı artmıştır. Ponten deri kan akımında septokutanöz perforatör damarları ve fasiyokutanöz flep tasarımlarını tariflemiştir. 1981 yılında Ponten tarafından yayınlanan makalede fasiyokutanöz fleplerin alt ekstremitte rekonstrüksiyonunda kullanımı açıklanmıştır (24). Bu gelişme sayesinde flep cerrahisi terminolojisi değişmiş ve aksiyel, random, direk kutanöz, muskulokutanöz, fasiyokutanöz, perforatör terimleri tıbbi literatüre eklenmiştir.

1987 tarihinde Taylor ve Palmer yazdıkları makalede anjiozomları açıklamışlardır (25). Japon cerrahlar Koshima ve Soeda rektus abdominis kasının dahil olmadığı inferior epigastrik arter bazlı fasiyokutan flepler üzerine çalışmıştır. Koshima bu çalışmalar sonucunda 1989 yılında ilk kez perforatör flepleri tanımlamıştır (26).

1970'lerden sonra devam eden süreçte ise flep cerrahisi ve deneysel çalışmalardaki artış devam etmiştir. Operasyonlar sırasında mikroskobun kullanılmaya başlanması sayesinde serbest doku aktarımı gündeme gelmiş ve özellikle plastik cerrahide olmak üzere yeni bir dönem başlamıştır. O'Brien ve Hurley ameliyat mikroskobu kullanarak damar anostomozu uygulamalarında bulunmuş ve serbest flep cerrahisinin temelini atmışlardır (27).

Rekonstrüksiyonda mikrocerrahi çağı, mikrocerrahinin babası olarak tanımlanan ve günümüzde hala kullanılan mikrocerrahinin temel ilkelerini geliştiren Dr. Harry J. Buncke'nin çeşitli deneysel modelleri kullandığı öncü çalışmaları ile başlamıştır. McLean ve Buncke 1972 yılında yayınladıkları makalede nörofibrom ekzizyonuna bağlı olarak meydana gelen geniş skalp defektini, serbest omentum flebi ile mikrocerrahi teknikleri kullanarak onardıklarını açıklamışlardır (28). Bu operasyon insandaki ilk başarılı serbest flep ile onarım operasyonu olarak tarihe geçmiştir. 1995 yılında Allen ve Tucker ise gluteal arter perforatör flebini meme rekonstrüksiyonu amacı ile serbest flep olarak kullanmışlardır (29).

Serbest flep uygulamaları 1980'ler itibari ile hızla gelişme kaydetmiş ve yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Yaklaşık 1 milimetre (mm) boyutlarındaki damarları ilgilendiren mikrocerrahi tekniklerin kullanıldığı operasyonlar arttıkça ve Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahların mikrocerrahi tecrübeleri ilerledikçe serbest flepler son tercih sırasında buldukları rekonstrüksiyon basamağının en üst noktasından, öncelikli tercih edildikleri daha alt basamaklara yerleşmişlerdir.

0,8 milimetreden daha küçük çapta damarların kullanıldığı süpermikrocerrahi tekniklerin gelişmesi paraumbilikal perforatör flep gibi daha kısa ve daha küçük perforatörlerin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Bu gelişmelerin ardından seçilecek fleplerdeki en önemli parametre verici alanda en az morbiditeye neden olmaktır. Bu şekilde alıcı saha ile yapı, kalınlık, doku uyumu açısından en uygun dokuların kullanılması sağlanabilecektir (30).

4.1.3. Sınıflama

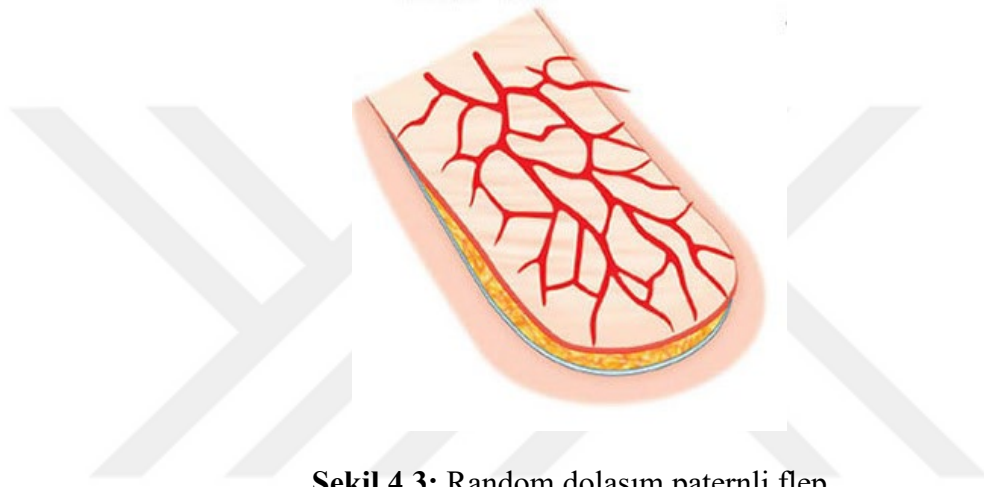
Flepler tarihsel olarak çok çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. En çok kullanılan sınıflamada ise dört ana kısımlar incelenebilirler. Bu dört ana başlık aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- Kan akımına (Vaskülerizasyonuna) Göre Flepler
- İçerdiği Dokuya (Kompozisyonuna) Göre Flepler
- Şekline (Geometrisine) Göre Flepler
- Defekte Uzaklığına (Hareket şekline) Göre Flepler

4.1.3.1. Kan akımına (Vaskülerizasyonuna) Göre Flepler

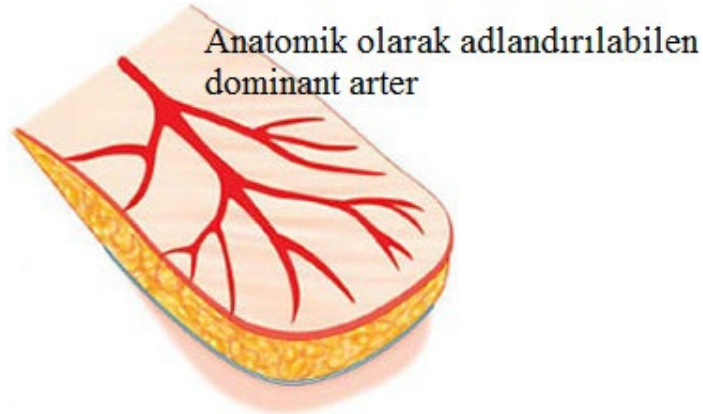
Derinin ve deri altındaki dokuların beslenmesi segmental, perforatör ve kutanöz arterlerden sağlanmaktadır. Segmental arterler, doğrudan aortadan dallanmaktadır ve gövde ile ekstremiteleri besleyen ana damarlardır. Perforatör damarlar ise segmental damarlar ile kutanöz damarlar arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır. Kutanöz damarlar ise muskulokutan ve septokutan olmak üzere kendi içinde iki ana gruba ayrılmaktadır.

- 1) Random Dolaşım Paternli Flepler: Anatomik olarak adlandırılabilen spesifik bir vasküler kaynağı olmayan, direkt kutanöz, muskulokutanöz veya fasyakutanöz damarlardan kaynaklanan arterioller tarafından perfüze edilen; dermal, subdermal pleksus tarafından beslenen fleplerdir. Subdermal pleksus retiküler dermişin hemen altında subkutan yağ dokunun ise yüzeyelindedir. Bu pleksus deri içeren fleplerdeki deri kenarından gelen kanamadan sorumlu yapıdır. Subdermal pleksustan köken alan damarlar dermal pleksusu beslemektedir. Dermal pleksusun esas görevi ise ısı regülasyonu sağlamaktır. Random dolaşım paternli flep örneği Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Random dolaşım paternli flep

- 2) Aksiyel Dolaşım Paternli Flepler: Anatomik olarak adlandırılabilen dominant bir arteriyel kaynak içeren fleplerdir. Bu kaynak genelde flebin longitudinal (uzun) aksı boyunca uzanmaktadır. Aksiyel dolaşım paternli flep örneği Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4: Aksiyel dolaşım paternli flep

4.1.3.2. İçerdiği Dokuya (Kompozisyonuna) Göre Flepler

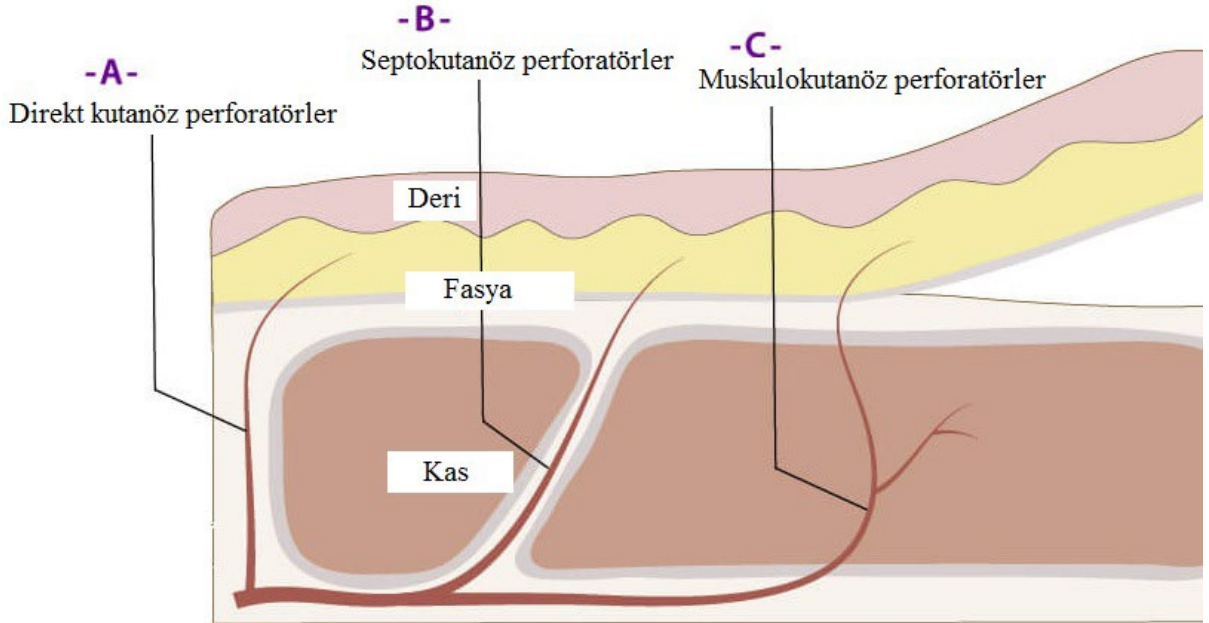
- 1) Deri Flepleri: Sadece deri dokusunu içeren fleplerdir.
- 2) Fasyal ve Fasiyokutanöz Flepler: Sadece fasya ya da fasya ile deri ve derialtı dokuları içeren fleplerdir. Fasiyokutan Fleplerin kendi içinde Mathes & Nahai ve Nakajima Sınıflamaları da mevcuttur. Şekil 4.5'te Mathes & Nahai Fasiyokutanöz Flep Sınıflaması ve Şekil 4.6'da Nakajima Fasiyokutanöz Flep Sınıflaması gösterilmiştir.

Mathes & Nahai Fasiyokutanöz Flep Sınıflaması:

Tip A) Direkt kutanöz perforatörler

Tip B) Septokutanöz perforatörler

Tip C) Muskulokutanöz perforatörler



Şekil 4.5: Mathes & Nahai Fasiyokutanöz Flep Sınıflaması

Nakajima Fasiyokutanöz Flep Sınıflaması:

Tip 1) Direkt kutanöz perforatörler

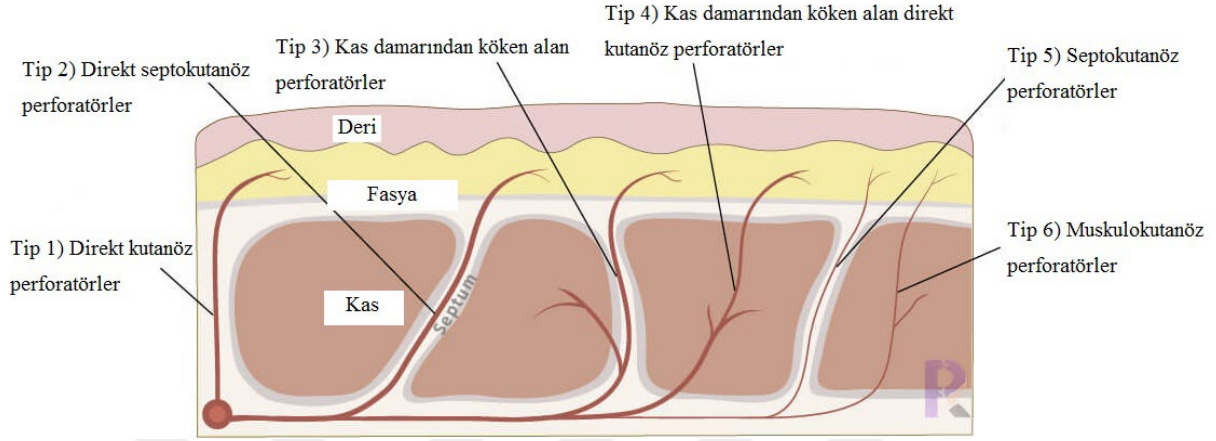
Tip 2) Direkt septokutanöz perforatörler

Tip 3) Kas damarından köken alan perforatörler

Tip 4) Kas damarından köken alan direkt kutanöz perforatörler

Tip 5) Septokutanöz perforatörler

Tip 6) Muskulokutanöz perforatörler



Şekil 4.6: Nakajima Fasiyokutanöz Flep Sınıflaması

3) Kas Flepleri: Kas veya kas ile deri arasındaki dokuları içeren fleplerdir. Şekil 4.7’de Mathes & Nahai Kas Flepleri Sınıflaması gösterilmiştir.

Mathes & Nahai Kas Flepleri Sınıflaması:

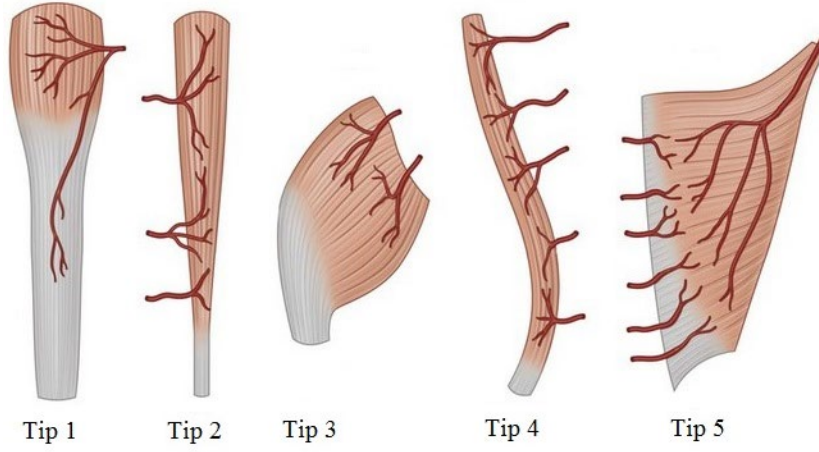
Tip 1) Tek vasküler pedikül içeren flepler, örneğin tensor fasya lata kas flebi

Tip 2) Dominant vasküler pedikül ve minör pedikül(ler) içeren flepler, örneğin grasilis kas flebi

Tip 3) İki dominant vasküler pedikül içeren flepler, örneğin gluteus maksimus kas flebi

Tip 4) Segmental vasküler pediküller içeren flepler, örneğin sartorius kas flebi

Tip 5) Dominant vasküler pedikül ve sekonder segmental vasküler pediküller içeren flepler, örneğin latissimus dorsi kas flebi



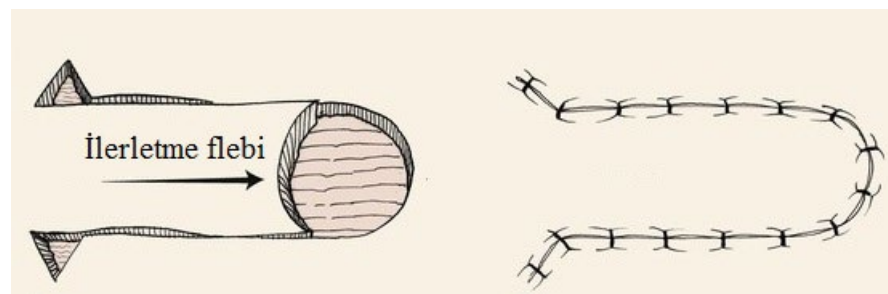
Şekil 4.7: Mathes & Nahai Kas Flepleri Sınıflaması

- 4) Kemik ve Osseokutan Flepler: Kemik veya kemik ile deri arasındaki dokuları içeren fleplerdir.
- 5) Visseral Flepler: İç organ dokularını içeren fleplerdir.
- 6) İnnervasyonu olan Flepler: İçerdiği nöronal dokular sayesinde duyulu fleplerdir.
- 7) Kompozit Flepler: Yukarıda anlatılan dokulardan birden fazlasını içeren fleplerdir.

4.1.3.3. Şekline (Geometrisine) Göre Flepler

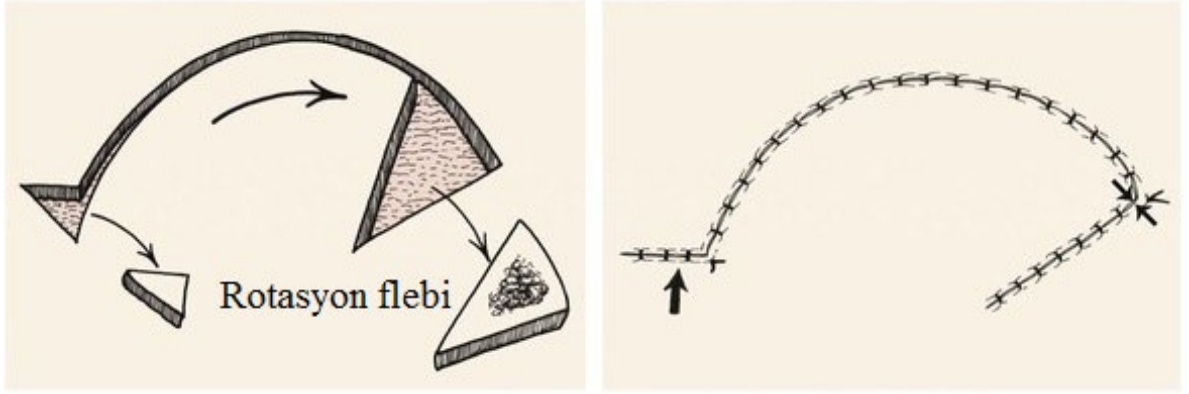
Fleplerin yaptıkları hareketin şekline göre; ilerletme, rotasyon, transpozisyon, interpolasyon ve flepleri olarak sınıflandırılmaktadır.

- 1) İlerletme Flepleri: Rotasyon hareketi ya da laterale hareket olmadan, deriyi ileri ve öne gererek defekt içine tek yönlü doku ilerletilmesi şeklinde hazırlanan fleplerdir. Flebin bu ilerletilmesi tek pedikül üzerinden, çift pedikül üzerinden ya da V-Y gibi farklı şekillerde olabilmektedir. İlerletme flepleri derinin viskoelastik özelliklerine dayanmaktadır. Şekil 4.8’de ilerletme flebine bir örnek verilmiştir.



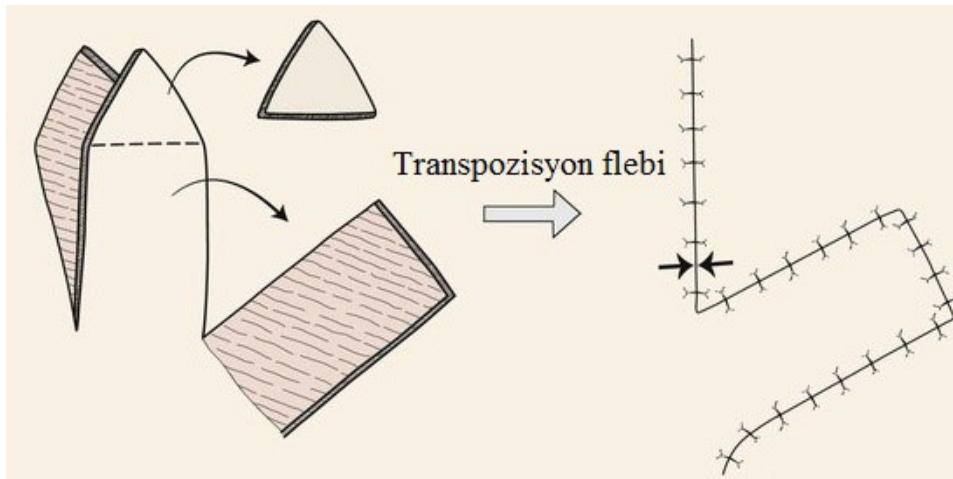
Şekil 4.8: İlerletme flebi

- 2) Rotasyon Flepleri: Defektin onarılması amacı ile, flebin pivot nokta etrafında defekt içine semi sirküler olarak döndürüldüğü fleplerdir. Primer defekt ise tasarlanan yarım dairenin üçgen şekilli bir segmentini oluşturmaktadır. Rotasyon fleplerinin planlanmasında genel kural, eleve edilecek yarım daire şeklindeki flebin çevresinin, üçgen defektin tabanının 5-8 katı olmasıdır. Rotasyon miktarı arttıkça flep üzerinde birim alana düşen gerilim miktarı da artmaktadır. Şekil 4.9’da rotasyon flebine bir örnek verilmiştir.



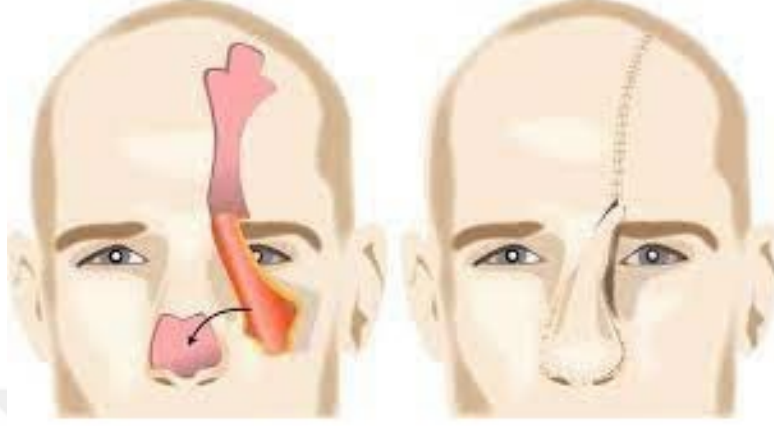
Şekil 4.9: Rotasyon flebi

- 3) Transpozisyon Flepleri: Komşuluğundaki defektin onarılması amacı ile, flebin lateral yönde hareketlendirilerek kullanıldığı ve sıklıkla dikdörtgen şekilde tasarlanan fleplerdir. Flebin efektif uzunluğu, ilerde flep döndürüldüğü zaman daha kısa olmaktadır. Bu nedenle flebin defekte yeterince rahat olarak ulaşması amacı ile flep defektten daha uzun olarak tasarlanmalıdır. Z-plasti, Limberg flep, Dufourmental flep ve diğer romboid flepler çeşitleri birer transpozisyon flebidir. Şekil 4.10’da transpozisyon flebine bir örnek verilmiştir.



Şekil 4.10: Transpozisyon flebi

- 4) İnterpolasyon Flepleri: Flebin kaldırıldığı verici alan ile defekt alanı arasında sağlam bir doku bölgesinin bulunması ile diğer fleplerden ayrılmaktadır. Paramedian alın flebi interpolasyon flepleri için iyi bir örnektir ve Şekil 4.11’de gösterilmiştir.



Şekil 4.11: Bir interpolasyon flebi olan paramedian alın flebi

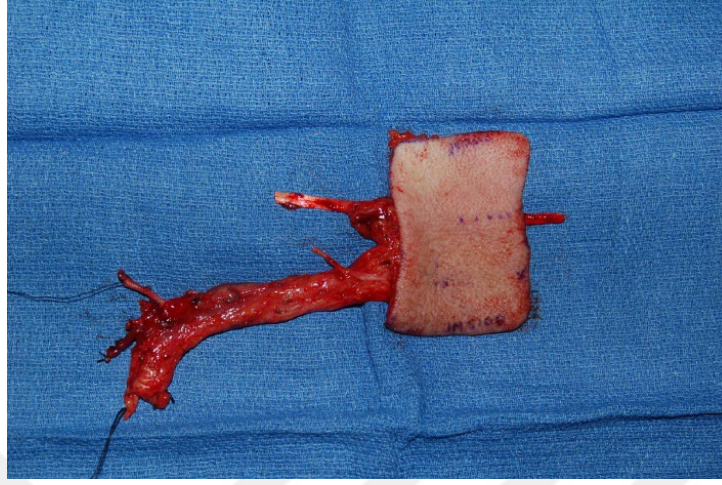
4.1.3.4. Defekte Uzaklığına (Hareket Şekline) Göre Flepler

- 1) Lokal Flepler: Defektin ve flebin kaldırıldığı verici alan dokularının birbirine komşu olduğu fleplerdir. Alıcı saha ile yapı, renk, kalınlık, kıl içerme ve terleme gibi deri ekleri açısından benzer özelliklere sahiptir.
- 2) Uzak Flepler: Defekt alanından uzakta hazırlanan fleplerdir. Otojen doku naklinin ilk örneği olarak gösterilen Tagliacozzi'nin burun onarımı amacı ile tasarladığı kol flepleri uzak fleplere örnek olarak gösterilebilmektedir. Direkt, indirekt ve serbest flepler olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır.

Direkt Flepler: Flebin taşınabilmesi amacı ile donör alanın defekte yaklaştırılabildiği flepleri kapsamaktadır. Tenar flep, kası flebi, çapraz bacak flebi, çapraz parmak flebi bu gruba örnek olabilecek fleplerdir.

İndirekt Flepler: Donör alandan alıcı alana transfer edilemeyen bir aracı alan kullanılarak oluşturulmuş fleplerdir. Aracı alan olarak ek sık el bileği kullanılmaktadır. Flebin transferi sırasında daima tüp haline getirilmesi gerekmektedir. Birden çok seans gerekliliği mevcuttur.

Serbest Flepler: Mikrocerrahi tekniklerin kullanıldığı, flebi besleyen arter ve flebi drene eden venden oluşan pediküllün, alıcı damarlara karışıklı arter ve venlerin mikrovasküler anostomozu ile aktarılan fleplerdir. Serbest flep dokusu Şekil 4.12’de gösterilmiştir.



Şekil 4.12: Serbest flep

4.1.4. Flep Patofizyolojisi

Bir deri flebin kaldırılmasıyla meydana gelen en önemli fizyolojik hasar, vasküler akımının kısmi olarak kesilmesi nedeniyle deriye kan akışındaki belirgin azalmadır. Bu vasküler dengesizlik nedeni ile flebin en distal segmentinde arteriyel yetmezlik oluşmaktadır. Flebin proksimal segmentindeki yetersiz perfüzyon basıncı distaldeki arteriyel yetmezlikten sorumludur. Deri flebindeki kan akışı değişikliklerinde dikkate alınması gereken ek faktörler arasında sempatik denervasyon, lokal inflamatuvar değişiklikler ve flebin alıcı yatağındaki neovaskülarizasyonu yer almaktadır (31).

Flebin eleve edilmesi sadece kutanöz duyusal innervasyonu bozulmaz. Aynı zamanda ilgili dokuların sempatik denervasyonu da meydana gelir (32). Sempatik denervasyon ise sinir terminalinden katekolaminlerin salınmasıyla sonuçlanmakta ve nörotransmitter geri alımını bozmaktadır. Bu durum rölatif hiperadrenerjik bir duruma ve lokal vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Hiperadrenerjik durum zaten vasküleritesi bozulmuş distal segmentin iskemik durumuna katkıda bulunmaktadır. Katekolaminlerin kaybolması ise yaklaşık 30 saat sürmektedir. Bu sürenin sonunda sempatik tonus kaybı ve lokal doku metabolitlerindeki artış flebi besleyen damar ağlarının vazodilatasyonuna neden olmaktadır. Bu distal segmentteki dokularda oksijen, glukoz ve ATP düzeyleri hızla azalmakta, laktat seviyesi ise artmaktadır. Yeniden katekolamin salgılanması reinervasyon göstergesidir ve 4 ile 8 hafta arasında meydana gelmektedir.

Flep elevasyonunda olduğu gibi bir yumuşak doku hasarı meydana geldiğinde, belirgin inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır. Bu yanıtta, histamin, serotonin ve kininler gibi inflamatuvar mediyatörlerin hücre dışına salınması aracılık etmektedir. Bu mediyatörler mikrovasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır. Bu şekilde ortaya çıkan ödem, flebin perfüzyonunu daha da azaltmaktadır. İnflamatuvar yanıt, prostaglandin sentezinin başlamasına yol açmakta ve pedikül etradındaki transvers yönlü damarlar arasındaki anastomozlarda vazodilatasyon sağlamaktadır. Bu nedenle inflamasyon, fleplerin perfüzyonu üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkilere sahip olabilmektedir (33).

Flebin eleve edilmesinin ardından yaklaşık 5 gün içinde yeni damarlar flep kaynaklı damarlar ile bağlantı kurmaya başlamakta ve yaklaşık 7 gün içinde flep pedikülünden tamamen bağımsız olarak beslenir hale gelmektedir. Neovaskülarizasyonun mekanizması halen tam olarak bilinmemekle beraber muhtemelen hem anjiyojenik yani var olan damarların yeni damarlar olarak dallanmasını hem de vaskülojenik yani kemik iliği kökenli endotelial progenitor hücrelerden yeni damar oluşumunu içermektedir. Doku iskemisi varlığında FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü) ve VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü) gibi büyüme faktörlerinin salınımı, endotel hücrelerini ve endotel progenitor hücrelerini çoğalmaya ve yeni kapiller kanallar oluşturmaya yönlendirmektedir (31).

4.2. Sıçanlarda Dorsal Flep Modeli

4.2.1. Genel Bilgiler

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi disiplinde flep kaldırılmasını içeren operasyonlar klinik uygulamaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Flep kaldırılması ve flebin yeni yerine adapte edilmesinin ardından yara dehissansı, nekroz ve enfeksiyon gibi temelde iskemi olan komplikasyonlar postoperatif dönemde sıklıkla karşılaşılan problemlerden bazılarıdır (34). Flep anatomisinde ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere bağlı olarak geçmişe nazaran daha az sıklıkta görülse de iskemi ve doku nekrozu halen klinik uygulamalarda karşımıza çıkmaktadır. Bu olumsuz durum hasta morbiditesinin artmasına, uzamış hastanede yatışa ve sağlık sisteminde daha sağlık sisteminde artmış ekonomik yüke neden olmaktadır (35).

Deneysel flep modelleri daha önce bahsedilen komplikasyonların önlenmesine yönelik tedavi ve önlemlerin araştırılması için tasarlanmıştır. Bilimsel geçmişe bakıldığında bu deneysel flep modelleri Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi alanın mikrocerrahi de dahil

olmak üzere flep içeren tüm operasyonlarının daha iyi bir cerrahi teknik ile gerçekleştirilmesinde katkı sağlamıştır. Günümüzde ise bu deneysel modeller, sadece cerrahi tekniklerin kullanılmasında değil, aynı zamanda flep patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasında, flep anatomisinin ve fleplerin temel aldığı vasküler yapıların araştırılmasında ve iskemi sonucu gelişen hipoksik ortama flebin gösterdiği metabolik uyumun araştırılmasında literatüre katkı sağlamaktadır. Buna ek olarak tüm bu araştırmalarda flep dolaşımında faydaya ya da zarara neden olan ilaçların araştırılmasında daha deneysel flep modelleri çok büyük bir role sahiptir (35).

Kemirgenlerin ve özellikle de sıçanların kullanıldığı deneysel flep modelleri bilim tarihi boyunca birbiri üzerine eklenen uzun bir bilgi birikimi sonucu günümüze ulaşmıştır. Özellikle sıçanların içinde bulunduğu kemirgen grubundaki deney hayvanlarının göreceli olarak daha kolay elde edilebilir ve üretilebilir olmaları, genetik modifikasyon potansiyellerinin yüksek olması, hastalıklara diğer deney hayvanlarına göre daha dirençli olmaları ve laboratuvar ortamında kolay bakılabilir olmaları nedeni ile bu deney hayvanlarının bilimsel araştırmalarda kullanımları çok sıktır (35). Diğer deney hayvanları ile karşılaştırıldığında, sıçanların maliyet ve etkinlik olarak daha verimli olmaları diğer deney hayvanları arasında öne çıkmasını ve bilimsel araştırmalarda daha sık kullanılmasını sağlamıştır.

Türler arasındaki anatomik ve fizyolojik değişiklikler göz önüne alındığında sıçanlar ve insanların deri yapısı bazı farklılıklar içermektedir. Bu farklar sıçanların kullanıldığı deneysel araştırmalardan, insanlar üzerinde yapılan klinik uygulamalara geçiş sırasında yapılan bilimsel çıkarımlarda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. İlk olarak sıçanların derisi insan derisine göre daha gevşek ve daha fazla miktardadır. Deri beslenmesi düşünüldüğünde ise sıçanlar gibi gevşek ve bol derili canlılarda direk kutanöz perforatörler derinin beslenmesinde baskınken insanlarda muskulokutanöz perforatörler daha önemli bir yere sahiptir (36). Ancak insanda yüz bölgesi gibi direk kutanöz damarların baskın olduğu anatomik bölgelerde bu türsel farklılıklar sınırlıdır (37). Bu farklılıklar sıçanların doku iskemi patofizyolojisinin araştırıldığı deneylerde kullanılmasına engel olmamaktadır.

Özellikle flep patofizyolojisi ve mikrodolaşım araştırmalarında, sıçanların kullanıldığı deneylerden elde edilen, iskemi sırasında ortaya çıkan moleküler, hücresel ve vasküler boyutta mekanizmalar ve bu mekanizmalara ait bilgiler çok önemlidir (35).

Deneysel çalışmaya ait hipotezin deneme sürecinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir parametre tekrarlanabilirliktir. Bazı flepler birkaç saat boyunca

tekrarlanmaya izin verirken bazı flepler ise bu süreyi haftalara çıkarabilmektedir (35). Farelerden elde edilen kremaster flebi ve sıçanlardan elde edilen osteomyokutanöz flep tekrarlı deneylere sadece saatler içinde imkan verirken, yine sıçanlarda kullanılan McFarlane flebi ise haftalarca deneyin tekrarlanmasına ve değerlendirmelere imkan sağlamaktadır (35).

4.2.2. Dorsal Flep (McFarlane Flebi) Gelişimi

Sıçanların sırt dokusundan kaldırılan dorsal deri flebi modeli ilk defa Kanadalı cerrah Dr. Robert Bob McFarlane (1927-2006) tarafından 1965 yılında tanımlanmıştır (Şekil 4.13) (6).

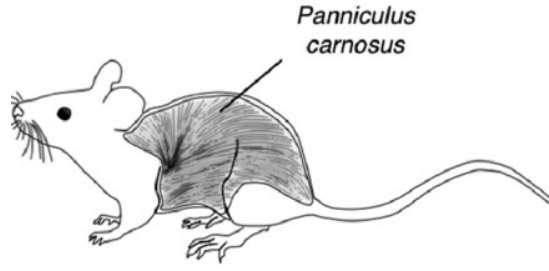


Şekil 4.13: Dr. Robert Bob McFarlane (1927-2006)

İlk tasarlandığında pedikülü kraniyalde olan bu flep random beslenmekte ve derin kas fasyası üzerinden eleve edilmektedir. Kraniyal pediküllü McFarlane flebi Şekil 4.14'te gösterilmiştir. Dolayısı ile bu flep modeli sıçanlara ait özel bir doku olan panniculus carnosus (panniculus adiposus) da içermektedir (35). Sıçanlarda panniculus carnosus dokusunun yerleşimi ise Şekil 4.15'te mevcuttur.



Şekil 4.14: Kraniyal pediküllü McFarlane flebi



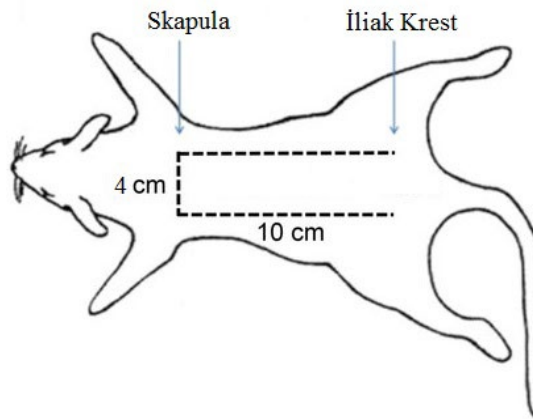
Şekil 4.15: Sıçanlarda panniculus carnosus dokusunun yerleşimi

Flebin lateral sınırlarını sıçanın sırt bölgesinin orta hattına eşit miktarda uzaklığa sahiptir. Bu nedenle teorik olarak flebin her iki tarafında eş damarlanma mevcuttur (35). Bu eş damarlanma Şekil 4.16'da gösterilmiştir.



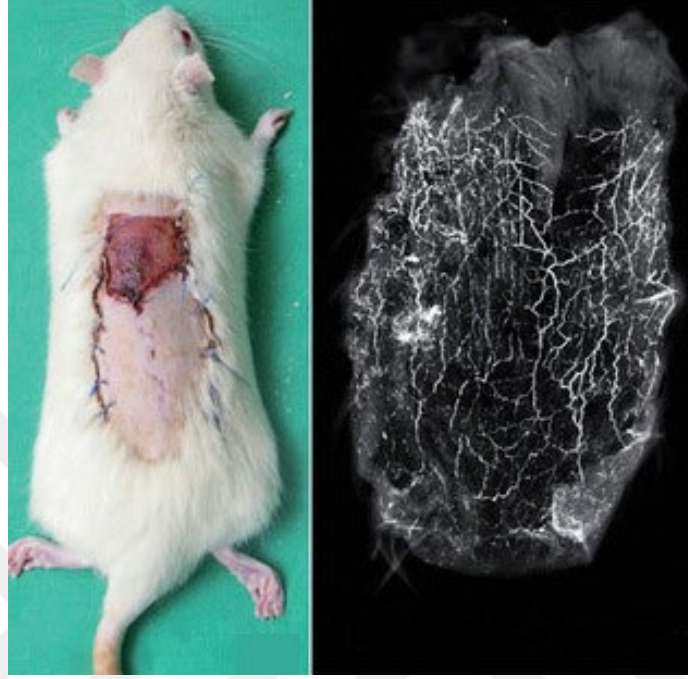
Şekil 4.16: McFarlane flebin her iki tarafındaki eş damarlanma

Dorsal flep ortalama olarak 10 x 4 cm boy ve en uzunluklarına sahiptir ve flebin sınırları sırt bölgesinin alt skapular açısı ve iliak krest gibi kemik noktalar palpe edilerek planlanmaktadır (35). McFarlane flep planlaması Şekil 4.17'de gösterilmiştir.



Şekil 4.17: McFarlane flep planlaması

McFarlane bu flebi cerrahi geciktirme (delay) çalışmalarında kullanmak üzere tasarlamış olduğundan flebin belirli bir boy ve en oranı mevcuttur. Bu oran, teorik olarak her seferinde belirli ve benzer bir nekroz alanı oluşturmaktadır (6). McFarlane flebinde standart nekroz alanı Şekil 4.18’de gösterilmiştir.



Şekil 4.18: McFarlane flebinde standart nekroz alanı

Cerrahi geciktirme çalışmalarında, ilk olarak flebin lateralde bulunan uzun kenarlarına insizyonlar yapılmış ve bu kenarlar tekrar yerine sütüre edilmiştir. Ardından flep tamamen kaldırılmış ve yeniden tüm flep eski yerine sütüre edilmiştir. Kontrol grubunda ise sadece flep kaldırıldıktan sonra yeniden yerine sütüre edilmiştir. Bu şekilde cerrahi geciktirme uygulanan grupta kontrol grubuna oranla daha az nekroz oranları elde edilmiştir (6).

Bu flebin tasarımındaki ilk modifikasyon, 1967 yılında Adamson tarafından uygulanmış ve flebin pedikülü kraniyelden kaudale alınmıştır (38). İlerleyen dönemde flebin boyutları 2 x 7 cm’den 5 x 10 cm’e kadar değişiklik göstermiştir (35). Günümüzde ise dorsal flep ya da McFarlane flebi pediküllü deri flepleri için bir standart deneysel model haline gelmiştir (35).

İdeal bir flep modeli bulunmadığından dorsal flep modeline ait dezavantajlar da mevcuttur. Dorsal flebin bilimsel verilerde karışıklığa ve tutarsızlığa neden olabilen özelliği flebin, eleve edildiği tabandan imbibisyon veya neovaskülerizasyon gibi greft beslenme ve yaşama mekanizmaları ile yaşayabilir olmasıdır. Bu durum flebin özellikle distal kısmının pedikülün sağladığı vasküler destekten bağımsız olarak beslenmesine ve yaşamasına neden olmaktadır (39, 40).

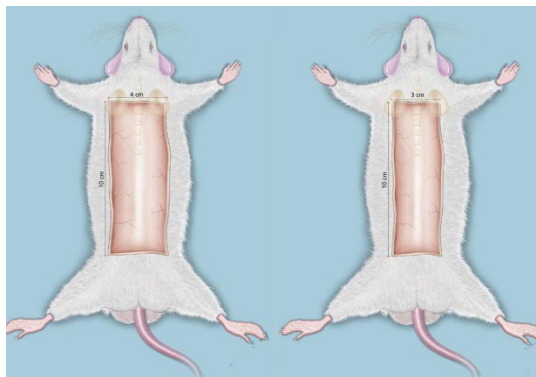
Bu sorunun çözümünü araştıran Hammond, kontrol grubundaki sıçanların sırtından dorsal flep boyutlarında tam kalınlıkta deri grefti almış ve bu grefti yeniden aldığı yere adapte etmiştir. Hammond deney grubunda ise aynı boyutlarda dorsal flep eleve etmiş ve fleplerin ve greftlerin nekroz oranlarını karşılaştırmıştır (39). Sonuç olarak bu iki grupta nekroz oranları benzer çıkmıştır.

Bu nedenle araştırmacılar dorsal flebin, kendi tabanına olan temasının tamamen kesilmesi ve flep beslenmesinin greft beslenme mekanizmalarından tamamen ayrılarak sadece pedikül bağımlı olması gerektiğini düşünmüşlerdir. Flebin altına silikon gibi sıvılara geçirgen olmayan bir tabaka yerleştirilmesini öneren araştırmacılar flebin tabandan greft olarak beslenmesinin engellenmesini sağlamışlardır. Ancak flebin altına silikon tabaka yerleştirilmesine bağlı olarak aşırı inflamatuvar yanıt, yabancı cisim reaksiyonları, artmış salgı ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar da gözlemlenmiştir (41, 42).

Bu problemin çözümü için Hammond, flebi kaldırdıktan sonra flebin neden olduğu doku defektini her iki uzun kenarından birbirine sütüre ederek yani defekti primer onararak küçültmüş ve bu şekilde flebin taban ile temasını kesmiştir. Böylece hızlı elde edilebilir, güvenilir ve tam kat bir nekroz alanı elde etmiştir (39).

Kelly ise bu problemi çözmeye adına dorsal flebin uzun kenarlarını birbirine sütüre etmiş ve flebin en distalini ise yine distal kısa kenara sütüre etmiştir. Dorsal flep bu yöntem ile tüp şeklini almıştır. Bu şekilde flebin taban ile teması kesilmiştir (40). Bu tüp flepler sayesinde daha az değişkenlik gösteren, daha kolay tahmin edilebilir ve demarkasyon hatları daha belirgin ve keskin sınırlı tam kat nekroz alanları yaratan bir model elde edilmiştir.

Dorsal flebin taban genişliğinin 3 ya da 4 cm olarak belirlendiği, pedikülün ise kaudalde ya da kranyalde olduğu modeller ise Khouri tarafından uygulanmıştır (43). Bu gelişmenin ardından Conoyer ise sıçan boyutunun fleplerin nekroz oranı ile anlamlı ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir (44). Farklı boyutlardaki McFarlane flepleri Şekil 4.19’da örneklenmiştir.



Şekil 4.19: Farklı boyutlardaki McFarlane flepleri

Ancak dorsal flep modelinde bazı dezavantajlar da mevcuttur. İlk olarak sıçanın flebe erişmesine engel olarak sıçanların self mutilasyonun engellenmesi zorunludur. Bu nedenle dorsal flep modellerinin tercih edildiği deneysel çalışmalarda sıçanlara boyunluk takılması önerilmektedir.

Sonuç olarak dorsal flep ya da diğer adı ile McFarlane flebi, kolay eleve edilebilmesi, birçok modifikasyonu olması, nekroz ve cerrahi geciktirme çalışmalarında lokal ve sistemik uygulanan ilaçların denenmesine olanak sağlaması nedeni ile günümüzde flep çalışmalarının yapıldığı deneylerde sıkça ve başarılı bir şekilde kullanılan ve değerli bilgiler elde edilmesine olanak sağlayan bir deneysel flep modelidir (45). Aynı zamanda flebin kaldırılmasının ardından oluşacak nekroz alanının planimetrik analizler ile, doppler görüntüleme ile, laser yardımcı görüntüleme yöntemleri ile ya da immunohistokimyasal yöntemler ile değerlendirilebilmesi de mümkündür (46).

4.3. Sugammadeks

4.3.1. Genel Bilgiler

Modern anestezi uygulaması hipnoz, analjezi ve kas gevşekliği komponentlerinden oluşmaktadır (47). Bu komponentlerin her biri anestezi işlemleri sırasında farklı ajanların kullanılması ile temin edilmektedir. Cerrahi işlemlerden önce kas gevşemesi mutlaka sağlanmalıdır (1). Bu şekilde hem endotrakeal entübasyon ve yapay ventilasyon hem de diğer cerrahi işlemler daha kolay bir şekilde yapılabilmektedir. Anestezi uygulamasındaki nöromüsküler bloke edici ajanlar bu amaçlar doğrultusunda kullanılan güçlü kas gevşeticilerdir (48).

İdeal bir nöromüsküler bloke edici ajan, hızlı başlangıç ve iyileşme süreli, kısa ömürlü, vücutta birikmeyen, non-depolarizan nöromüsküler etkiye sahip olmalıdır. Aynı zamanda ideal bir nöromüsküler bloke edici ajanın klinik olarak önemli bir yan etkisi de olmamalıdır (49).

En yaygın olarak kullanılan non-depolarizan nöromüsküler bloke ajanlardan bazıları aminosteroid bazlı ajanlar roküronyum ve veküronyum ile benzilizokinolon bazlı ajanlar atraküryum ve cisatraküryumdur (49). Roküronyum bu ilaçlar arasında en hızlı etki başlangıcına sahip olanıdır (49). Roküronyum, steroidal yapıda olan, orta derecede etkili non-

depolarizan bir kas gevşeticidir ve 0,6-1,2 mg/kg dozlarda nöromusküler bloğu iki dakikadan daha kısa bir sürede sağlayabilmektedir (50).

Cerrahi işlemlerin bitmesi ile kas gevşemesi sağlanmış ve anestezili durumdan, normal kas fonksiyonu ile tamamen uyanık duruma geçiş gerekmektedir (49). 30 yılı aşkın bir süredir, nöromusküler blokajı tersine çeviren ajanlardan en yaygın kullanılanları antikolinesterazlar olmuştur. Antikolinesterazlardan ise en yaygın olarak kullanılanı neostigmindir (49).

Neostigmin ve edrofonyum, antikolinesteraz etkileri ile plasma kolinesteraz enzimini inhibe ederek nöromusküler aralıktaki asetilkolin miktarını artırmakta ve bu yolla nöromusküler aralıktaki nikotinic reseptörler üzerinde etkili olmaktadır (49). Bu ajanlar, asetilkolinin parçalanmasını engelleyerek etki etmektedir. Böylece sinir-kas kavşağında asetilkolin miktarını artırmakta ve kas felci geri dönmektedir. Bu gruptaki ilaçların nöromusküler bloke edici ajanların metabolizması veya eliminasyonu üzerinde hiçbir etkileri yoktur (49).

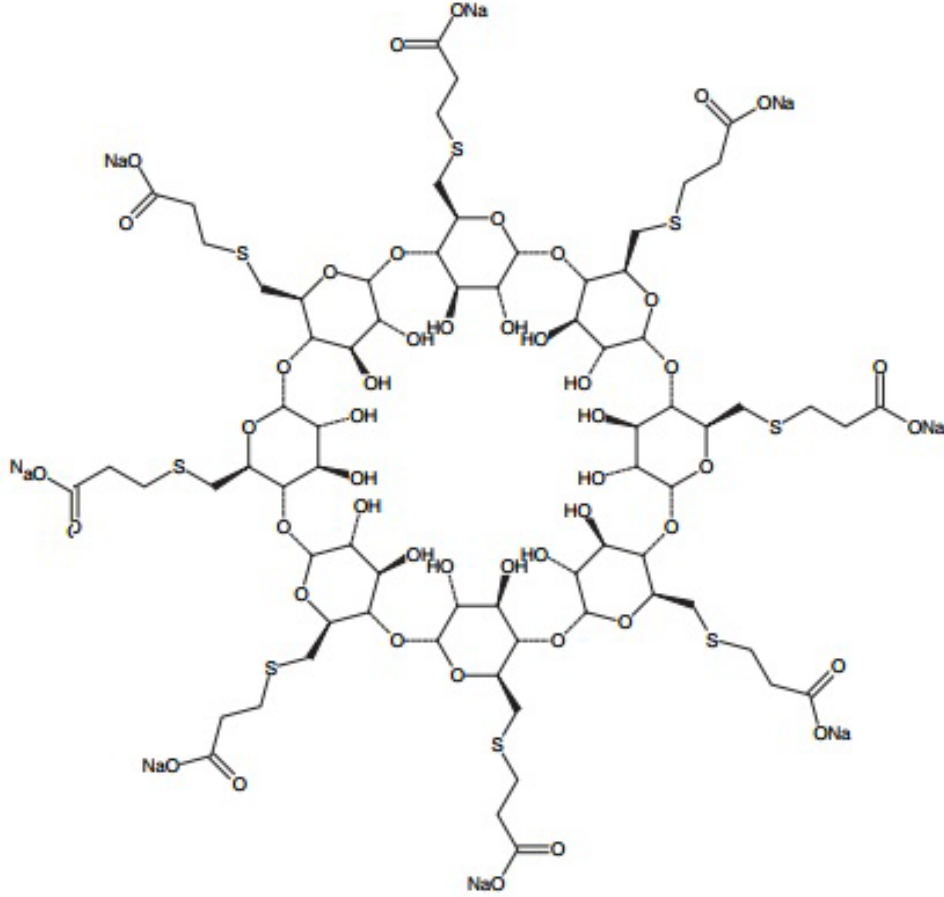
Antikolinesterazlar kullanımlarını sınırlayan iki önemli problem mevcuttur. Bu problemlerden ilki derin nöromusküler blokajı tersine çevirememeleridir. Diğer problem ise yan etkileri en aza indirmek adına antikolinerjik ajanların eşzamanlı uygulanmasına duyulan ihtiyaçtır. Bu durum, postoperatif morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (49).

Sugammadex (Bridion; Merck, Kenilworth, New Jersey) de bu amaç ile yani kas felcinin sonlandırılması için kullanılan ve anestezi pratiğine yeni girmiş bir ilaçtır (3). Ülkemizde ise 2009 yılında kullanıma girmiştir (51). Sugammadexin etki mekanizması, neostigmin ve edrofonyum gibi yaygın olarak kullanılan diğer antikolinesteraz etkili kas gevşetici ilaçları etkisini tersine çeviren ajanlardan farklıdır (49, 52). Ancak maliyetinin yüksek olması sugammadexin kullanımını sınırlayan en önemli nedenlerdendir (50). Sugammadex flakonu Şekil 4.20'de gösterilmiştir.



Şekil 4.20: Sugammadex flakonu

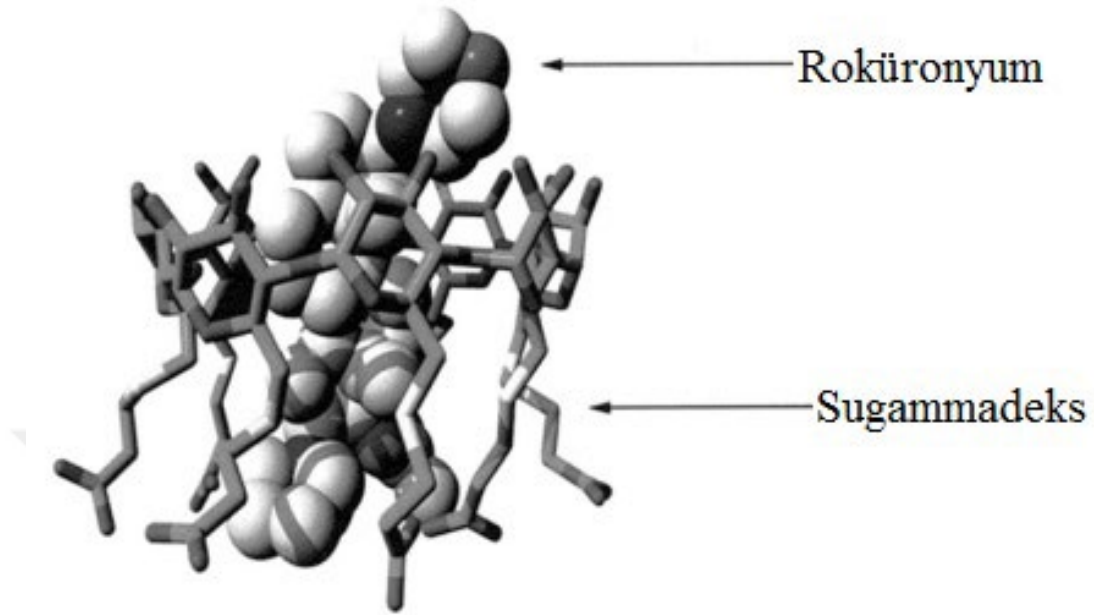
Sugammadeks, roküronyum ve veküronyum gibi aminosteroid yapıları non-depolarizan kas gevşetici ilaçlar tarafından indüklenen nöromusküler blokajı hızlı bir şekilde tersine çevirmek için selektif olarak bu kas gevşetici ajanlara bağlanarak biyolojik etkilerine son veren ve modifiye gama-siklodekstrin yapısında sentetik bir kas gevşetici bağlayıcı ajandır (53). Sugammadeks ve modifiye gama-siklodekstrin yapısı Şekil 4.21’de gösterilmiştir (3, 54). Sugammadeksin kimyasal formülü $C_{72}H_{112}O_{48}S_8$ ’dir ve molekül ağırlığı 2002,12 gram/mol’dür (gr/mol).



Şekil 4.21: Sugammadeks ve modifiye gama-siklodekstrin yapısı

Siklodekstrinler, üç boyutlu bir yapıda şeker halkaları (d-glukopiranoz birimleri ya da glukoz) içeren, hidrofobik (lipofilik) boşluklu ve hidrofilik (lipofobik) dış yapıya sahip, orta kısımları boş, kesik koni şekilli, halkasal ve suda çözünebilen moleküllerdir. Siklodekstrinler lipofobik ajanları lipofilik benzerlerine dönüştürmek için 1970’lerden beri ilaç endüstrilerinde sıklıkla kullanılmaktadırlar (3, 49, 52). Siklodekstrinler halka şeklinde moleküller olup 6-8 şekerin birleşmesinden oluşmaktadırlar. α -siklodekstrinler 6 adet, β -siklodekstrinler 7 adet ve γ -siklodekstrinler 8 adet şeker içermektedirler (47).

Sugammadexin halkasal yapısında sekiz bitişik glukoz molekülü bulunmaktadır (52). Bu yapı, plasmada bulunan lipofilik ilaçları enkapsüle etmek ve suda çözünürlüğü artırmak için uygundur (3, 53). Sugammadexin roküronyumunu enkapsüle etmesi Şekil 4.22’de açıklanmıştır.



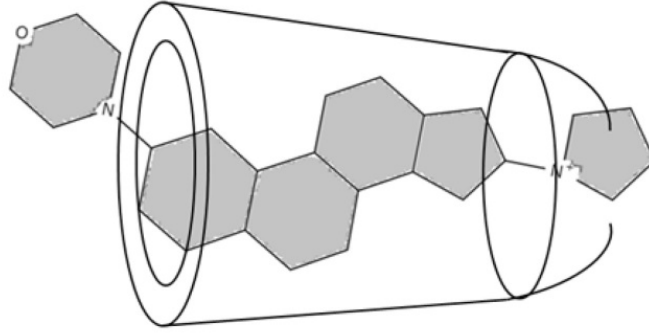
Şekil 4.22: Sugammadexin roküronyumunu enkapsüle etmesi

Sugammadexin içerdiği sekiz yan zincir, roküronyumun tam olarak enkapsüle edilmesini sağlama adına merkezdeki boşluğu sağlarken, her zincirin sonundaki negatif yüklü karboksil grupları, roküronyumun yapısında bulunan pozitif yüklü nitrojen atomuna elektrostatik bağlanmayı artırmaktadır (49). Spesifik moleküler yapısı nedeni ile sugammadexs, aminosteroid yapısında olmayan veya benzilizokinolin yapılı nöromüsküler blokerlerin neden olduğu nöromüsküler blokaja karşı etkili değildir (49, 55).

Bu elektrostatik sekestrasyon, nöromüsküler kavşaktaki nikotinik reseptörler de dâhil olmak üzere aktif bölgelerde bağlanmak için hazır durumda bulunan mevcut roküronyum veya veküronyum miktarını azaltmaktadır. Böylece bu ilaçlar tarafından indüklenen nöromüsküler blokajın tersine çevrilmesi sağlanmaktadır (49).

Sugammadexs, özellikle roküronyum ve veküronyum için yüksek seçicilik göstermektedir (3). Sugammadexsin 1:1 molar oranda yüksek afinite ile serbest roküronyum moleküllerine seçici olarak bağlandığı bildirilmiştir (47, 49). Bu bağlanma geri dönüşümsüz (irreversible) özelliكتedir (49, 56). Bu yüksek seçicilik, sugammadexsin içerdiği gama-siklodekstrin yapısının hidrofobik özelliği nedeniyle roküronyum üzerinde şelasyon etkisi meydana getirmektedir (57). Sugammadexsin veküronyum ve panküronyum için affinitesi

daha az olarak tespit edilmiştir (47). Sugammadeks-roküronyum kompleksinin stabil yapısı Şekil 4.23'te gösterilmiştir.



Şekil 4.23: Sugammadeks-roküronyum kompleksinin stabil yapısı

Sugammadeks-roküronyum kompleksinin oldukça stabil olması, bu iki ilacın disosiasyona bağlı olarak nöromüsküler blokajın tekrar oluşmasının olası olmadığı anlamına gelmektedir (49). Bu durum anesteziştilere daha iyi nöromüsküler blokaj kontrolü sağlamak ve bu bloğun cerrahi işlemin sonuna kadar gerekli seviyede tutulabilmesine olanak sağlamaktadır (55).

Aynı zamanda sugammadeks nöromüsküler bloğu tersine çevirirken plazma kolinesteraz inhibisyonu yapmamasına bağlı olarak, asetilkolin seviyelerinde artışa neden olmamaktadır (57). Bu nedenle de astım hastalığına sahip olmayan hastalarda bile görülebilecek, asetilkolin artışına bağlı meydana gelen bronkospazm, hipoksemi veya üst solunum yolu obstrüksiyonu gibi solunum yolu komplikasyonlarına da neden olmamaktadır (57). Neostigmin gibi diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, sugammadeks daha iyi ve hızlı iyileşme ve daha az kalıntı kas blokajı etkisine sahiptir (50, 58, 59).

Sugammadeks biyolojik olarak aktif değildir ve plazma proteinlerine bağlanmaktadır (54, 60). Ayrıca kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçişi minimaldir (61). Bu sebep ile roküronyum ve veküronyum tarafından indüklenmiş orta ve hatta derin nöromüsküler blokajı tersine çevirmede etkili olurken hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu gösterilmiştir (54, 60).

Sugammadeksin etkisinin, plasmada serbest halde bulunan nöromüsküler bloke edici ajanların selektif ve geçici olarak bağlanarak enkapsüle edilmesiyle meydana geldiği daha önceden yapılmış deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (54). Bu bağlanma sonrasında kararlı ve kimyasal olarak inaktif bir kompleks oluşmaktadır (49). Bu kompleks roküronyumun değil, sugammadeksin farmakokinetik özelliklerine göre vücuttan atılmaktadır (49).

Sugammadeks için önerilen doz aralığı insanlarda 2-16 miligram (mg) / kilogram (kg)'dır. Yüzeysel nöromüsküler blokajın tersine çevrilmesi için gerekli sugammadeks dozu yaklaşık 2 mg/kg iken derin nöromüsküler blokaj için bu doz 4 mg/kg'dır (55). Ancak Peeters tarafından yürütülen bir insan tolerans çalışmasında sugammadeksin 96 mg/kg'a kadar dozları kullanılmıştır (62).

Sugammadeks, roküronyumu sinir-kas kavşağından uzaklaştırır ve nöromüsküler blokajı seçici ve hızlı bir şekilde tersine çevirmektedir (3). Sugammadeksin cerrahi klinikler açısından onu diğer ilaçlardan ayıran en önemli özelliği nöromüsküler bloğu neostigminden daha hızlı tersine çevirmesidir (54). Uygun dozda uygulanan sugammadeks, roküronyum ve veküronyumun neden olduğu yüzeysel veya derin seviye bloğu 2-3 dakika içinde geri döndürülebilmektedir (55).

Yine antikolinesteraz ajanlardan farklı olarak sugammadeks, herhangi bir seviyedeki nöromüsküler blokajın tersine çevrilmesini spontan soluma başlamadan önce bile başlatabilmektedir. Bu nedenle, sugammadeks, cerrahi bir işlem zamanından önce sona erdiğinde de faydalı olabilmektedir (49). Postoperatif rezidüel kürarizasyon durumunda neostigminin başarısız olması durumunda da hastalara sugammadeks uygulanmaktadır (63).

4.3.2. Farmakokinetik

Sugammadeksin farmakokinetiği 0,1-96 mg/kg aralığında lineer yani doğrusal bir doz ilişkisi göstermektedir (48). Literatürdeki çalışmalarda 0,1-8 mg/kg doz aralığında uygulanan sugammadeksin eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 1,8 saat olduğu belirlenmiştir (47, 48).

İntravenöz (IV) olarak uygulanan bir sugammadeks veya sugammadeks-roküronyum kompleksi suda yüksek oranda çözündüğünden, esas olarak %96 oran ile renal yol ve idrar yoluyla metabolik olarak değişmeden atılmaktadır (49). Dışkı yoluyla veya solunan hava ile atılım %0,02 oran ile minimaldir (49). Bu nedenle böbrek fonksiyonu, sugammadeks farmakokinetiğinin en önemli belirleyicisidir. Sugammadeksin plazma klirensi mevcut glomerüler filtrasyon hızına yakındır (48).

İnsan gönüllü çalışmaları, sugammadeksin normal böbrek fonksiyon değerlerine sahip insanlarda 84 ile 134 mililitre/ dakika (mL/dk) arasında değişen ve yaklaşık 120 mL/dk'lık bir plazma klirens değerine, yaklaşık 18 litrelik bir dağılım hacmine ve yaklaşık 100 dakikalık bir eliminasyon yarı ömrüne sahip olduğunu göstermiştir. İnsanlarda sugammadeksin %80 kadarı, 24 saat içinde %95 oranında değişmemiş ilaç olarak idrar yoluyla elimine edilmektedir (49, 55).

Kreatinin klirensinin 30 mL/dk'dan daha düşük olduğu şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sugammadeks veya sugammadeks-roküronyum kompleksinin eliminasyonu, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmıştır. Bununla birlikte, sugammadeksin farmakolojik etkinliği ise etkilenmemiştir. Bu nedenle kreatinin klirensinin 30 mL/dk'dan daha düşük olduğu şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sugammadeks kullanımı önerilmemektedir (49, 56). Yaş, cinsiyet, ırk ve vücut kitle indeksinin ise klinik olarak anlamlı etkisi gözlenmemiştir (48).

Sugammadeks ve sugammadeks-roküronyum kompleksi plazma proteinlerine veya eritrositlere bağlanmamakta ve metabolize edilmemektedir (49). Metabolize olmamasına bağlı olarak sugammadeksin herhangi bir metaboliti de tespit edilmemiştir (49). Sugammadeks metabolize edilmediğinden ve metaboliti de olmadığından çok az ilaç etkileşimine neden olmaktadır (49). Aynı zamanda postoperatif dönemde bulantı, kusma, ağız kuruluğu, taşikardi ve baş dönmesi gibi yaygın advers ilaç reaksiyonlarının insidansı da oldukça düşüktür (64).

Sugammadeksin serum üre, kreatinin, sodyum, klorür ve potasyum konsantrasyonlarına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur (56). Bu nedenle de karaciğer veya böbrek fonksiyonu üzerinde klinik olarak anlamlı etkileri bildirilmemiştir. Sugammadeks ile nöromusküler gevşemenin tersine çevrilmesinin yanık hastalarında da etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır (65). Aynı zamanda altta yatan kardiyak veya pulmoner hastalıkların ve obezitenin, sugammadeksin etkinliği üzerinde hiçbir etkisi olmamaktadır (49).

Güvenlik, tekrarlanan doz toksikolojisi, genotoksisite potansiyeli, üreme toksisitesi, lokal tolerans veya gıda uyumluluğu ile ilgili klinik öncesi testler sugammadeksin insanlar için özel bir tehlikesini ortaya koyamamıştır (49). Sonuç olarak sugammadeks, neostigminin de içinde bulunduğu diğer ilaçlardan daha etkili ve daha güvenli olarak kabul edilmektedir (64). Sugammadeksin cinsiyet ve yaş farkı gözetmeden, American Society of Anesthesiologists (ASA, anestezi risk sınıflaması) risk faktörü düşük veya yüksek, tüm tıbbi branşların kısa veya uzun süreli ameliyatlarında, 2 - 4 mg/kg doz aralığında güvenle kullanılacak bir ilaç olduğu kanıtlanmıştır (51).

4.3.3. Diğer Etkiler

Bostan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 mg/kg roküronyum ve 96 mg/kg sugammadeks uygulanan sıçanların böbreklerinde histopatolojik bir dejenerasyon meydana gelmiş olsa da bu histopatolojik değişikliklerin böbrek fonksiyonlarında herhangi bir

bozulmaya neden olmadığı kanıtlanmıştır (56). Bu çalışma Uludağ ve arkadaşlarının çalışması ile desteklenmiştir.

Sugammadexin serum progesteron düzeyleri ve koagülometre ölçümlerinde laboratuvar testlerinde etkileşime neden olabileceği de bildirilmiştir (56, 66). Klinik öncesi yapılmış in vitro çalışmaları, sugammadex ile aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) bir artış olduğunu gösterilmiştir (54). İki klinik çalışmada, 16 mg/kg ve 4 mg/kg dozlarında verilmiş sugammadexten sonra, 30 dakikadan daha kısa sürede düzelen sınırlı aPTT, protrombin zamanı (PT) ve International Normalized Ratio (INR) uzamaları ortaya çıkarılmıştır (66). Bir başka çalışmada ise sugammadexin pıhtılaşma parametreleri üzerindeki etkisinin, Faktör 10a aktivitesinin inhibisyonu yoluyla hem aPTT hem de PT değerlerinde sınırlı ve geçici bir artış olduğu bildirilmiştir (58). Sugammadex ameliyatın sonunda hastanın kas gevşemesini sonlandırma adına uygulansa da, koagülasyon parametrelerindeki bu küçük ve geçici uzamaların bile ameliyat sonrası kanama riskinde artış potansiyeline sahip olabileceği yönüne yorumlanabilmektedir (54).

Sugammadexin bir diğer etkisi doku histopatolojisine üzerinedir. İntraarteriyel olarak verilen 4 mg/kg dozundaki sugammadexin 72 saat içinde endotelde düzensizliğe ve endotel bütünlüğünde bozulmaya, elastik membran ve elastik liflerde hasara, damar düz kasında hipertrofiye ve bağ dokusunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (3).

Mevcut literatüre bakıldığında sugammadex ilişkili anaflaktik reaksiyon bildiren çalışmalar mevcuttur. Bedirli ve arkadaşlarının çalışmasında 4 mg/kg dozunda uygulanan sugammadex enjeksiyonundan hemen sonra hastada anaflaktik reaksiyon meydana gelmiştir. Hastada postoperatif dönemde ilk 12 saat içinde tekrarlayan kardiyak aritmiler ve uzamış hipotansiyon gelişmiş ancak hasta yoğun bakım servisinde 1 gün geçirdikten sonra komplikasyonsuz olarak taburcu edilmiştir (60).

Geçmişte sugammadexin doğrudan solunum yolu düz kaslarında asetilkoline yanıtı artırarak solunum yolu hipersensitivesini artırdığına yönelik yorumlar olsa da, Yoshioka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sugammadexin solunum yolu kaslarının kontraktilitesi (kasılabilirliği) üzerine doğrudan bir etkisi yoktur (57).

Aynı zamanda sugammadex, neostigminin farklı olarak, anestezi uygulanmış sıçanlara uygulandığında üst solunum yolu gevşetici (dilatör) kas aktivitesini ve solunumu bozmamaktadır (49).

Sugammadexin kardiyovasküler ve hemodinamik sistemler üzerinde, düzeltilmiş QT aralığı uzaması dâhil olmak üzere anlamlı bir klinik etkisi yoktur (49, 67). Sugammadexin kan basıncı, nabız, solunum hızı, vücut ısısı, vücut ağırlığı, biyokimya veya idrar tahlili analizleri üzerinde klinik olarak önemli hiçbir etkisi yapılan çalışmada gözlenmemiştir (49).

Nöromusküler hastalığı olanlarda, gebelerde ve 2 yaş altındaki hastalarda, bilimsel veri eksikliği nedeniyle sugammadex kullanımı önerilmemektedir (49). Torres ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik sırasında acil obstetrik olmayan cerrahi vakalarda sugammadex, hem anne hem de bebek için roküronyum kaynaklı kas blokajının tersine çevrilmesi için güvenli bir seçenek olmuştur (68). Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında pediatrik hastaların hiçbirisinde hipersensitivite bulgularına ve sugammadex ile ilişkilendirilen istatistiksel anlamlı yan etkiye rastlanmadığı tespit edilmiştir (69). Buna ek olarak pediatrik hasta grubunda ilacın güvenilirliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi açısından sınırlı sayıda çalışma mevcut olmasından dolayı klinik uygulama güvenilirliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (59, 69).

4.3.4. Yan Etkiler

Tüm yeni farmakolojik ajanlarda güvenlik çok önemlidir. Literatürden elde edilmiş daha önceki çalışmalara ait veriler incelendiğinde, sugammadex'e ait en yaygın olarak bildirilen yan etkiler %3 oran ile görülen prosedürel ağrı, bulantı ve kusmadır (49).

Sugammadexin bir diğer yan etkisi metalik veya acı tat alma şeklindeki tat alma bozukluğudur. Klinik kullanımda önerilen dozlarda bu yan etki yaygın değildir. Ancak sugammadexin 16 mg/kg gibi daha yüksek dozlarda kullanılmasına bağlı en sık görülen yan etki tat alma bozukluğudur (49).

4.4. Neostigmin

4.4.1. Genel Bilgiler

Genel anestezi sırasında hipnotiklere ve analjezik ajanlara ek olarak, nöromusküler bloke edici ajanlar yani kas gevşeticiler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ajanlar kas gevşemesi sağlayarak endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmakta ve hastanın intraoperatif kasılmasını engelleyerek cerrahi koşulları iyileştirmektedir (70). Operasyon tamamlandığında ise mevcut kas gevşekliliği sonlandırılmalı ve hasta kendi kendine soluyabilir ve hareket edebilir bir halde olmalıdır.

Kas gevşemesinin sonlanması amacı ile en yaygın olarak kullanılan nöromusküler blok tersine çevirme ajanları neostigmin, pridostigmin ve edrofonyumdur. Bu üç ilaç da asetilkolinesteraz inhibitörleridir. Bu ilaçlar arasında neostigmin ise en sık kullanılanıdır (70). Neostigmin gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri, non-depolarizan nöromusküler bloke edici ajanların tersine çevrilmesi için geleneksel olarak uzun süredir anestezi pratiğinde kullanılmaktadır (2). Neostigmin flakonu Şekil 4.24'te örneklendirilmiştir.



Şekil 4.24: Neostigmin

Bu ilaçlar nöromusküler kavşakta asetilkolinin parçalanmasını engelleyerek asetilkolin miktarlarında artışa neden olmaktadır. Bu şekilde asetilkolinin reseptörüne daha fazla miktarda bağlanmasına, asetilkolinin kas liflerini uyararak kası depolarize etmesine ve sinir uyarılarının kas dokusuna daha fazla iletilmesine izin vermektedirler. Bu mekanizma ile hem aminosteroidal hem de kürariform tipte non-depolarizan nöromusküler bloke edici ajanları antagonize etmektedirler (71).

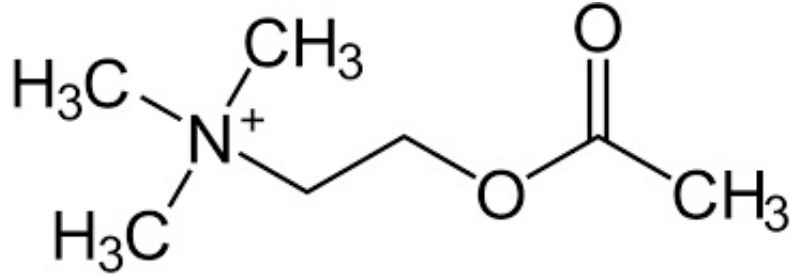
Neostigminin asıl endikasyonu, ameliyattan sonra depolarizan olmayan nöromusküler blokerlerin etkisini tersine çevirmektir. Nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı nöromusküler sistemde parsiyel ya da destüriktif bir otoimmün bozukluk ile seyreden Myastenia gravis hastalarında kas tonusunu artırıcı etkisinden yararlanılmaktadır (61, 72, 73). Buna ek olarak, neostigminin bir diğer kullanım endikasyonu, akut kolonik psödoobstrüksiyon yani kolonda gerçek bir mekanik obstrüksiyonun olmadığı ancak hastalarda masif kolonik dilatasyonun meydana geldiği Ogilvie sendromunun konservatif tedavisidir (74). Ayrıca yılan sokması yoluyla zehirlenmenin etkilerini geciktirmek için intravenöz olarak neostigmin içeren bir solüsyon uygulanabilmektedir (75).

Mevcut anestezi uygulamalarında sugammadexin yerine neostigminin seçilmesinin en önemli nedeni birçok ülkede sugammadexin yüksek maliyetli olmasıdır (50, 76). Bununla birlikte, neostigmine kıyasla anafilaksi insidansının daha yüksek olması nedeniyle de

sugammadexs yerine neostigmin tercih edilebilmektedir (77). Bu durum sugammadexsin acil olgular ve seçilmiş vakalar dışında rutin kullanımını sınırlamıştır (47).

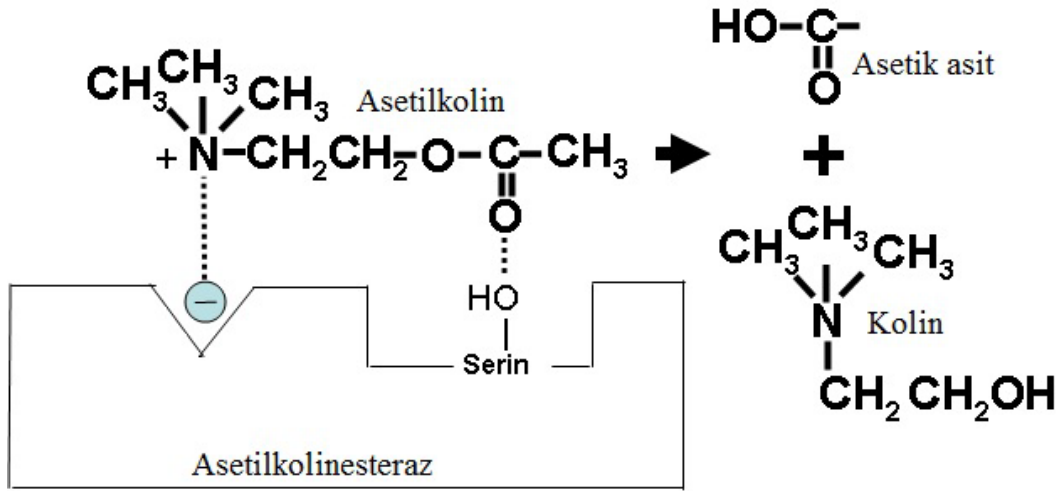
4.4.2. Farmakokinetik

Asetilkolin, vücutta motor sinir terminallerinin sonunda sentezlenen, depolanan ve salınan bir nörotransmitterdir. Asetilkolinin kimyasal yapısı Şekil 4.25'te gösterilmiştir.



Şekil 4.25: Asetilkolinin kimyasal yapısı

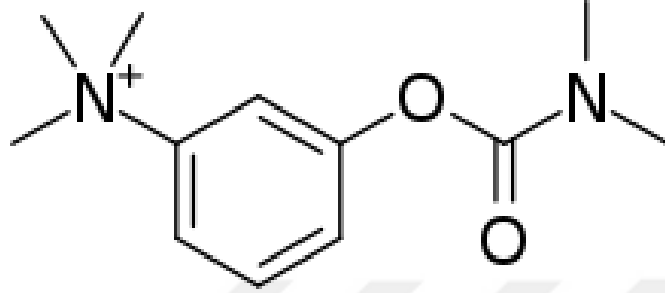
Asetilkolin, nöromusküler kavşakta asetilkolini hidrolize eden asetilkolinesteraz adı verilen bir enzim tarafından kolin ve asetik aside metabolize edilmektedir (4). Asetilkolinesteraz enzimi ve çalışma mekanizması Şekil 4.26'da gösterilmiştir.



Şekil 4.26: Asetilkolinesteraz enzimi ve çalışma mekanizması

Neostigmin, asetilkolinesterazı reversible ve geçici olarak inhibe eden ve asetilkolin konsantrasyonunu arttıran, suda çözünür, iyonize bir bileşiktir (4, 78, 79). Bu ilaç oral, intavenöz (IV), intramusküler (IM) ve subkutan (sc) yolla kullanılabilir (4).

Neostigminin kimyasal yapısı daha detaylı incelendiğinde, polar yapıda bir kuarterner amonyum bileşiği ve asetilkolinesteraz enziminin bir oksidiyaforetik inhibitörü olduğu görülmektedir (4). Neostigminin kimyasal formülü $C_{12}H_{19}N_2O_2^{+}$ 'dir ve molekül ağırlığı 223,296 gr/mol'dür. Hidrofilik ve pozitif yüklü bir molekül olmasından ötürü kan-beyin bariyerini geçememekte ve santral sinir sistemi üzerinde etkili olamamaktadır. İlacın ana atılım yolu böbrektir (79). Neostigminin kimyasal yapısı Şekil 4.27'de gösterilmiştir.



Şekil 4.27: Neostigminin kimyasal yapısı

Neostigminin esas olarak kullanım amacı, anestezi uygulanması sırasında sağlanmış olan ve ameliyat esnasında gerekli kas gevşekliğinin tersine çevrilmesidir (4). Neostigmin uygulanmasının ardından, nöromüsküler kavşakta asetilkolin konsantrasyonu artmaktadır. Bu artış kasların tam güçle kasılmasına izin vermekte ve hastaların anestetik maddelerin etkisinden çıktıktan sonra spontan ve kendi kendilerine nefes alabilir hale gelmesini sağlamaktadır (4).

Neostigmin, asetilkolinin normal hidrolizini önlemektedir (80). Bunu inhibisyonu asetilkolinesteraz enzimine asit transferi yaparak veya enzimin anyonik bölgesine bağlanarak kovalent bağ oluşturma yoluyla yapmaktadır (4). Bu inhibisyon ile asetilkolin nöromüsküler kavşakta birikmekte ve non-depolarizan bloke edici ilaçların kompetitif (yarışmacı) inhibisyonu yoluyla etkileri sonlanmaktadır. Bu şekilde ameliyat sonunda nöromüsküler kavşakta nikotinik reseptörler üzerinde asetilkolin etkisi artmakta ve non-depolarizan nöromüsküler bloke edici ajanların etkisi sonlanmaktadır.

İlacın hızlı atılma (dağılım) yarı ömrü 1 dakikadan az iken, yavaş atılma (eliminasyon) yarı ömrü 15,4 -31,7 dakika arasındadır. Neostigminin farmakolojik etkisi genellikle 7 - 15 dakika arasında maksimum orandadır (81).

Neostigminin yüzeysel kas bloğunu geri çevirme dozu 50 mcg/kg (mikrogram/kilogram) iken derin kas bloğunu geri çevirme dozu 70 mcg/kg'dır (80). Artan dozlarla beraber antikolinesteraz ilaçların etkinliği bir platoya ulaşmaktadır. Bu plato,

asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonunun neredeyse tamamlanması sonucu elde edilmektedir. Bu aşamada, neostigmin dozundaki herhangi bir artış, neostigminin etkinliğini daha fazla artırmamaktadır. Literatürdeki kanıtlar, neostigmin için tavan etkinin ve ilacın güvenli klinik doz aralığının 40 ile 70 mcg/kg arasında olduğunu göstermektedir (70). Aynı zamanda neostigmin dozunun artırılmasının nöromüsküler geri dönüşü daha fazla hızlandıramayacağını gösteren kanıtlar da mevcuttur (70).

4.4.3. Yan Etkiler

Neostigminin birçok organ sistemlerini etkileyebilecek bir takım yan etkileri vardır. Bir parasempatomimetik olan neostigminin yan etkileri asetilkolin artışına bağlı meydana gelmektedir. Artan asetilkolin muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak fizyolojik etkilere neden olmaktadır (4).

Asetilkolin esterez enzimi kardiyak, sindirim ve solunum sistemlerinde etki gösteren parasempatik sinir sistemi boyunca mevcut olduğundan neostigminin etkisi sinir-kas kavşağı ile sınırlı kalmamaktadır (70). Bunun nedenle neostigminin indirekt mekanizma kullanarak nöromüsküler bloğu tersine çevirme mekanizması öngörülemeyen etkinliklere ve asetilkolin artışına bağlı istenmeyen otonomik tepkilere neden olmaktadır. Bu ilaçlar asetilkolinin, muskarinik reseptörler üzerindeki direk kolinerjik etkilerini artırmakta ve buna bağlı olarak bradikardi, hipotansiyon, bronkokonstriksiyon ve postoperatif bulantı ve kusma, peristaltizm artışı ile kas gücünde eksik veya yavaş geri dönüş, sekresyonlarda artış, miyozis gibi kolinerjik yan etkilere neden olmaktadır (4, 71, 80).

Neostigmine bağlı oluşabilecek kardiyak muskarinik etkiler kavşak kaçış ritimleri, tam kalp bloğu ve hatta asistoli gibi bradiaritmileri içermektedir (4). Dolayısı ile neostigmin bilinen koroner kalp hastalığı ya da aritmi olan, yakın zamanda akut koroner sendrom geçiren hastalarda ve myastenia gravis hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (53, 79).

Neostigminin potansiyel olarak yaşamı tehdit eden önemli bir yan etkisi bronkokonstriksiyondur. Neostigmin, asetilkolin miktarında artışa neden olduğundan hava yolu düz kasındaki muskarinik reseptörleri uyararak potansiyel olarak bronkospazma yol açabilmektedir (4).

Neostigmin ve diğer antikolinesteraz inhibitörlerinin bir diğer yan etkisi, aşırı asetilkolin artışına bağlı gelişen paradoksal kas zayıflığıdır. Kas güçsüzlüğünün klinik yansıması, üst solunum yolunu dilate eden kasların tonusunda azalma, diyafram gibi solunum

kaslarının çalışmasında bozulma ile beraber solunum hızındaki ve tidal hacimdeki azalmaları içermektedir (4). Neostigmin kullanımında doz aşımı, artan kas güçsüzlüğüne bağlı olarak solunum kaslarının tutulumu nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilen kolinerjik krize neden olabilmektedir (4).

Bu olumsuz durumları engellemek için glikopirolat ya da atropin gibi bir muskarinik antagonistin ek olarak kullanılması gerekmektedir (71). Klinik uygulamada, neostigminin kolinerjik etkileri, 20 µg/kg'a kadar artan dozlarda atropin veya 8-10 µg/kg dozunda glikopirolat uygulanmasıyla zayıflatılmakta ve tedavi edilmektedir (70). Bu antikolinerjik ilaçların her ikisi de nöromüsküler kavşaktaki nikotinik asetilkolin reseptörlerinde herhangi bir farmakodinamik etki göstermeden sadece muskarinik reseptörleri bloke etmektedirler. Bununla birlikte, uygulanmaları sonrasında sıklıkla taşikardi ve aritmiler meydana gelmektedir (70).

Neostigminin mutlak kontrendikasyonları arasında ise neostigmine karşı hipersensitivite öyküsü, peritonit, bağırsak veya idrar yolunun mekanik tıkanıklığı yer almaktadır (4).

4.5. İndosiyanın Yeşili (İSY) Boyası

4.5.1. Tarihçe

İndosiyanın yeşili boyasının ilk kullanım alanı 2. Dünya Savaşı dönemidir ve bu boya ilk olarak fotoğraf endüstrisinde kullanılmak üzere üretilmiştir (82). 1956 tarihinde klinik kullanım onayı almasını takiben bu boya, 1957 yılından itibaren ve ilk olarak Mayo Clinic'te Dr. Fox tarafından insanlarda ve tıp alanında kullanılmaya başlanmıştır (82). İndosiyanın yeşili 1959 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay almıştır (83).

1970'lerden sonra ise indosiyanın yeşili, oftalmolojik anjiyografi gibi oftalmoloji alanında kullanıma girmiştir (82). Buna ek olarak ise doku biyopsisi ve hedef dokunun işaretlenmesi ile karaciğer gibi spesifik organların kan akımının nicel ölçümü gibi organa özgü araştırma alanlarında da kullanılmıştır (82). Bu dönemden itibaren indosiyanın yeşilinin klinik uygulama alanları esas olarak kardiyoloji ve oftalmoloji olmuştur. Kardiyoloji alanında ise başlıca kalp debisinin kantitatif ölçümü, plazma hacmi ve kapiller mikroskopinin saptanması gibi ölçümlerde kullanılmıştır (82). Boya esas olarak tıbbi bir indikatör görevi görmektedir.

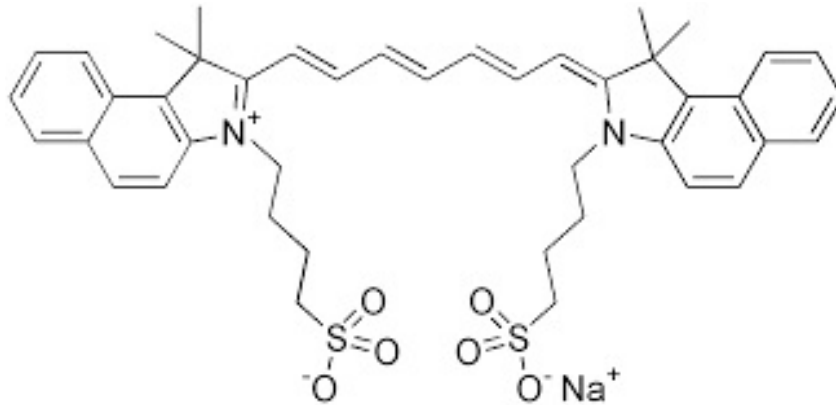
1990'lı yılların ortasından itibaren onkoloji alanında indosiyanin yeşili kullanıma girmiş ve bazı kanserlerin cerrahi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (82). 2000'li yılların başında ise çeşitli doku ve fleplerin perfüzyonun değerlendirilmesi için indosiyanin yeşili kullanılmıştır (82).

Bu boyanın günümüzdeki esas kullanım alanları ise kalp debisinin belirlenmesi, karaciğer fonksiyonlarının tayini, karaciğer, mide ve böbrek kan akışını belirlenmesi ve oftalmik anjiyografidir. Buna ek olarak, indosiyanin yeşilinin tümör cerrahisinde kullanımı gün geçtikçe popülerite kazanmaktadır.

İndosiyanin yeşilinin maliyetinin az olması, saf halinin üretiminin ve elde edilmesinin kolay olması, yakın kızıl ötesi absorpsiyon ve floresans özellikleri doku dolaşımı ile ilgili ölçülebilir nicel değerler sağlaması nedeni ile her geçen gün popülerite kazanmaktadır (82). Günümüze kadar kullanımı her geçen gün artan indosiyanin yeşili, plastik cerrahi alanında da özellikle flep cerrahisi sırasında ve sonrasında doku perfüzyonunun değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır (82). Dünya çapında ICG ile ilgili yaklaşık 3.000 bilimsel makale yayınlanmıştır (84).

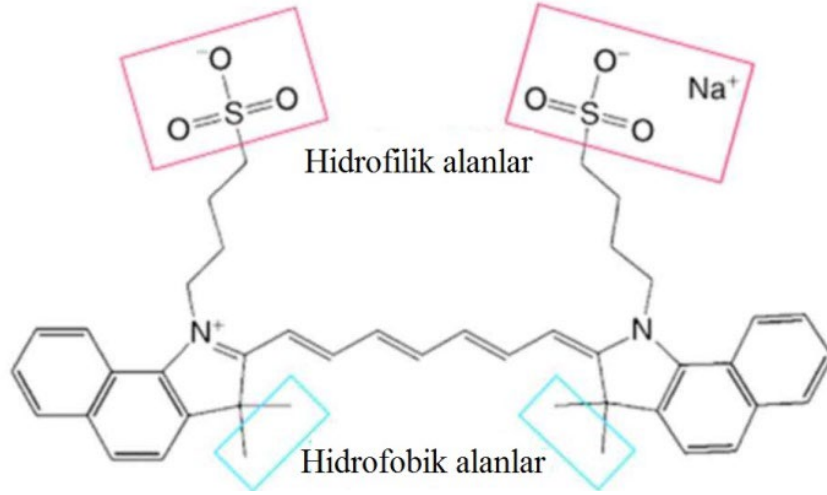
4.5.2. Biyokimyasal, Fiziksel ve Farmakolojik Özellikler

Tam kimyasal ismi 1H-Benz[e]indolium,2-[7[1,3-dihidro-1,1-dimetil-3-(4-sulfobutil)-2H-benz[e]indol-2-ylidene]-1,3,5-heptatrienil]-1,1-dimetil-3-(4-sulfobutil)hidroksit olan indosiyanin yeşili, anyonik yapısı suda çözünebilmektedir. İndosiyanin yeşilin kısa kimyasal formülü $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ 'dir. Bu molekül 774,96 dalton (gr/mol) ağırlığındadır (85). İndosiyanin yeşili kimyasal yapısı Şekil 4.28'de gösterilmiştir.



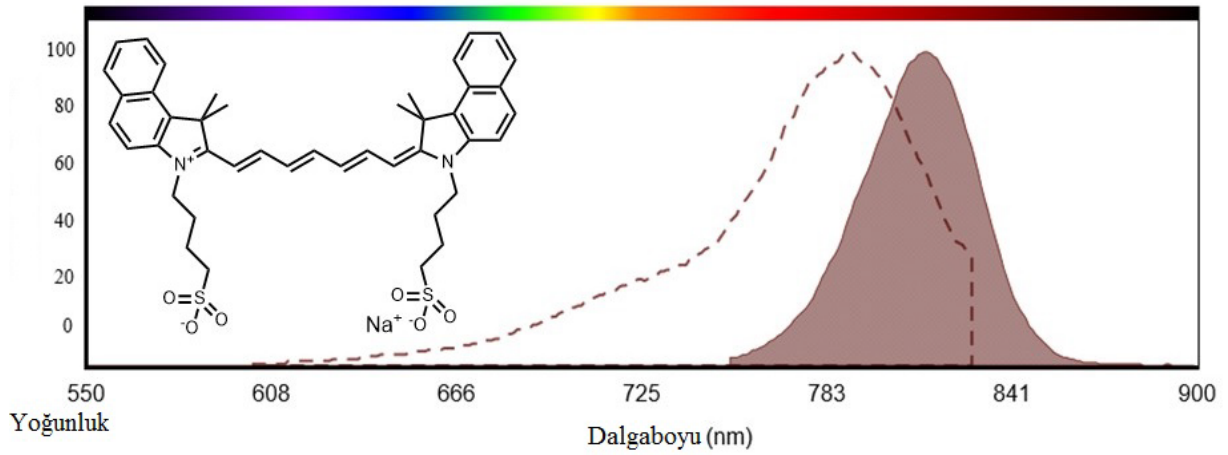
Şekil 4.28: İndosiyanin yeşili kimyasal yapısı

İndosiyanın yeşili yapısındaki polisiklik parçalar nedeni ile lipofilik özellikler de içermektedir. Bu özellik boyaya methanol gibi inorganik çözücülerde de çözülme kapasitesi sağlamaktadır. İndosiyanın yeşili kimyasal yapısı itibari ile hem hidrofilik hem de lipofilik özellikler taşıyan amfoterik özellikte bir boyadır (85). İndosiyanın yeşilinin hidrofilik ve hidrofobik kısımları Şekil 4.29’da açıklanmıştır.



Şekil 4.29: İndosiyanın yeşilinin hidrofilik ve hidrofobik kısımları

İndosiyanın yeşili, 600 ile 900 nanometre (nm) arasında değişen olarak absorpsiyon aralığı mevcuttur. Bu aralık boyanın içinde bulunduğu çözücüye ve boyanın konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. İndosiyanın yeşilinin absorpsiyon ve floresans spektrumu kızılötesine yakın bölgededir (85). İndosiyanın yeşili boyası absorpsiyon aralığı Şekil 4.30’da gösterilmiştir.

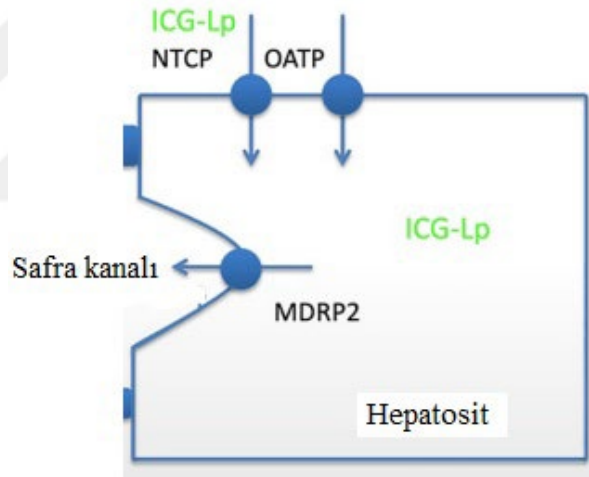


Şekil 4.30: İndosiyanın yeşili boyası absorpsiyon aralığı

Tıbbi ölçümlerde indosiyanin yeşilinin plazma maksimum absorpsiyonu, boyanın düşük konsantrasyonlarında ortalama 830 nm’de görülebilir iken boyanın sudaki maksimum absorpsiyonu 810 nm dalgaboyunda görülebilmektedir.

İndosiyanin yeşilinin amfifilik (amfoterik) özelliği boyanın kanda insan serum albümini, globulinler, alfa1-lipoprotein ve beta1-lipoprotein gibi plazma proteinlerine bağlı olarak taşınabilir olmasını da sağlamaktadır. Boyanın plazma proteinlerine bağlanma özelliği boyanın vasküler sistemden kaçışını da engellemektedir (85).

İndosiyanin yeşili esas olarak hepatobiliyer sistem aracılığı ile metabolize edilerek atılmaktadır. Boyanın sadece karaciğerdeki mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilmekte ve hepatobiliyer sistem aracılığıyla atılım sağlanmaktadır. Safra tuzları ile konjuge edilen boya dışkı yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Buna ek olarak boya bağırsak mukozasından geri emilmemektedir. İndosiyanin yeşili boyasının karaciğerden atılımı Şekil 4.31’da gösterilmiştir.



Şekil 4.31: İndosiyanin yeşili boyasının karaciğerden atılımı

İndosiyanin yeşili insan metabolizmasında yaklaşık 2 - 4 dakika gibi kısa bir yarı ömre sahiptir (85).

İndosiyanin yeşilinin sitotoksik ortalama öldürücü dozu (LD-50) 50-80 mg/kg olarak saptanmıştır. Hayvanlarda ölçülen LD-50 değerleri ise farelerde 60 mg/kg ve sıçanlarda 87 mg/kg'dır (86). Tüm bu özellikleri ile indosiyanin yeşilinin toksisitesi oldukça düşük kabul edilmektedir (82). Anafilaktik şok, hipotansiyon, taşikardi, nefes darlığı ve ürtiker gibi etkiler yalnızca nadir vakalarda bildirilmiştir (87). Ancak gebelikte indosiyanin yeşili kullanımını ile yeterli bilgi yoktur.

4.5.3. Cerrahi Branşlarda Klinik Kullanım

4.5.3.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

4.5.3.1.1. Meme Kanseri

Erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde sentinel lenf nodu biyopsisi önemli rol oynamaktadır (88). Biyopsi sırasında sentinel lenf nodu haritalaması yapılırken bazı işaretleyici boya ve moleküller eksize edilecek lenf nodlarını belirleme amacı ile kullanılmaktadır (89). Metilen mavisi ya da diğer adı ile mavi boya, izosulfan ve teknesyum-99 ile işaretlenmiş radyoaktif nanokolloidler bu amaç ile sıklıkla kullanılmaktadır (89).

İndosiyenin yeşili boyasının da diğer işaretleyici boyalar gibi erken evre meme kanseri tedavisinde uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisinde lenf nodlarını işaretleme amacı ile başarı ile kullanılabileceği bildirilmiştir (88).

Mastektomi öncesinde subdermal plana yeterli miktarda indosiyenin yeşili boyası enjeksiyonu yapılmaktadır. Ardından uygun bir süre beklendikten sonra kızılötesi kamera aracılığı ile boyanın drenaj paterni takip edilerek lenf sıvısının hareket yolu belirlenmekte ve cerrahi ekip sentinel lenf noduna ulaşabilmektedir (89). İndosiyenin yeşili kullanılarak yapılan lenfatik haritalama Şekil 4.32’de örneklenmiştir.

İndosiyenin yeşili boyasının metilen mavisi ile beraber kullanımını da uygundur. Bu ikili işaretleme ile %95 sensitivite ile sentinel lenf noduna ulaşım sağlanabileceği de bildirilmiştir (88). Bu yöntem gelecekte radyoizotop kullanımını da azaltabilecektir.

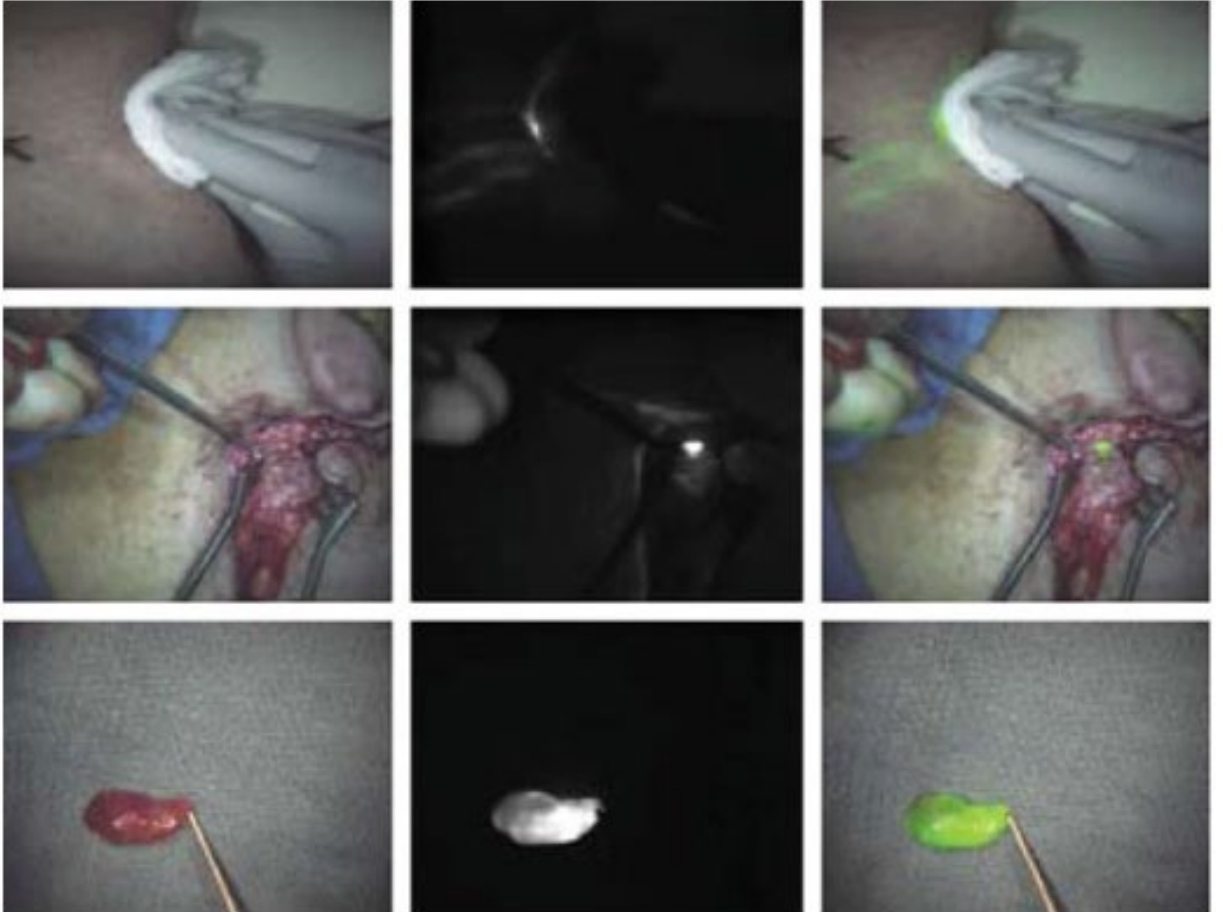


Şekil 4.32: İndosiyenin yeşili kullanılarak yapılan lenfatik haritalama

4.5.3.1.2. Malign Melanom

Malign melanomda cildi drene eden lenf nodlarındaki tümör varlığı, erken evre melanomda en önemli prognostik faktördür. Bu nedenle sentinel lenf nodu biyopsisi, metastatik hastalık barındırma riski en yüksek olan lenf nodlarını belirlemek amacı ile meme kanserinde olduğu gibi malign melanomda da 1990'ların başından beri kullanılmaya başlanmıştır (90).

Kutanöz malign melanomlu hastalarda yapılan sentinel lenf nodu haritalaması ya da biyopsisi amacı ile indosiyenin yeşili sıklıkla kullanılmaktadır. İndosiyenin yeşili boyası, metilen mavisi ve teknesyum-99 gibi radyoaktif nanokolloidler ile birlikte kullanıldığı zaman, tümör barındırabilecek sentinel lenf nodlarını daha yüksek oran ile doğru olarak saptayabilmektedir (90). Malign melanomda indosiyenin yeşili boyasının kullanıldığı sentinel lenf nodu biyopsisi Şekil 4.33'te gösterilmiştir.



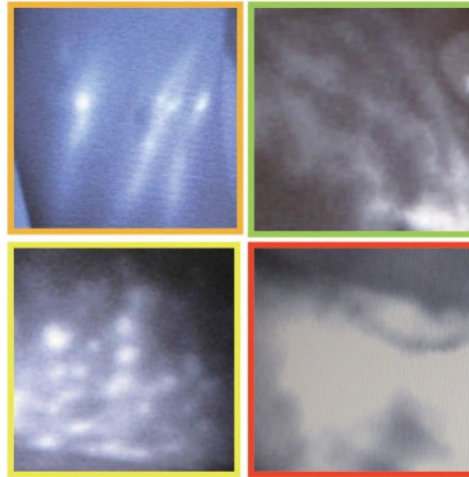
Şekil 4.33: Malign melanomda indosiyenin yeşili boyasının kullanıldığı sentinel lenf nodu biyopsisi

4.5.3.2. Lenfödem

Lenfödem lenfatik akımdaki anormallikler nedeni ile oluşan ilerleyici bir hastalıktır. Lenfödem, proteinden zengin sıvının interstisyel alanda birikimi ve buna bağlı inflamasyon, adipoz doku hipertrofisi ve fibrozis ile karakterizedir (91). Dünya çapında, sekonder lenfödemin en yaygın etiyojisi, 90 milyondan fazla insanı etkilediği tahmin edilen Wuscheria banrofti adlı nematodunun neden olduğu enfeksiyondur. Gelişmiş ülkelerde ise lenfödemin en önemli sebebi kanser ya da kanser tedavisi amacı ile onkolojik cerrahi geçirmektir (91).

Lenfatik kanalları saptamak ve ekstremitelerde lenfödemi olan hastaları klinik olarak değerlendirmek amacı ile manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ve lenfosintigrafi dahil olmak üzere çeşitli lenfografi yöntemleri bildirilmiştir (92). Lenfödemi saptayarak tanı koymada ve lenfatik fonksiyonun nicel olarak değerlendirilmesinde altın standart tanı yöntemi ise lenfosintigrafidir (91).

Buna ek olarak lenfödem tanısında ve lenfatik yolların fonksiyonunun saptanmasında indosiyanin yeşili boyası 2007 yılında kullanıma girmiştir. İndosiyanin yeşili boyası kullanılarak sadece lenfödem tanısı koyulmamakta, aynı zamanda lenfödemin evrelendirilmesi ve tedavi takibi de yapılabilmektedir (92). Lenfödemin cerrahi tedavisinde kullanılan lenfatikovenüller anastomoz ve vaskülarize lenf nodu transferi gibi mikrocerrahi ya da süpermikrocerrahi tekniklerinin kullanıldığı yöntemlerde de indosiyanin yeşili boyasının kullanımı mevcuttur. Cerrahi tedavinin sonuçları, indosiyanin yeşili boyası yardımı ile hem intraoperatif ve hem de postoperatif dönemde değerlendirilebilmektedir. Buna ek olarak herhangi bir komplikasyonun geliştiği zamanlarda tedaviye müdahale imkanı da mümkündür (89). İndosiyanin yeşili boyasının lenfödem tanısı ve evrelemesinde kullanılması Şekil 4.34'te gösterilmiştir.

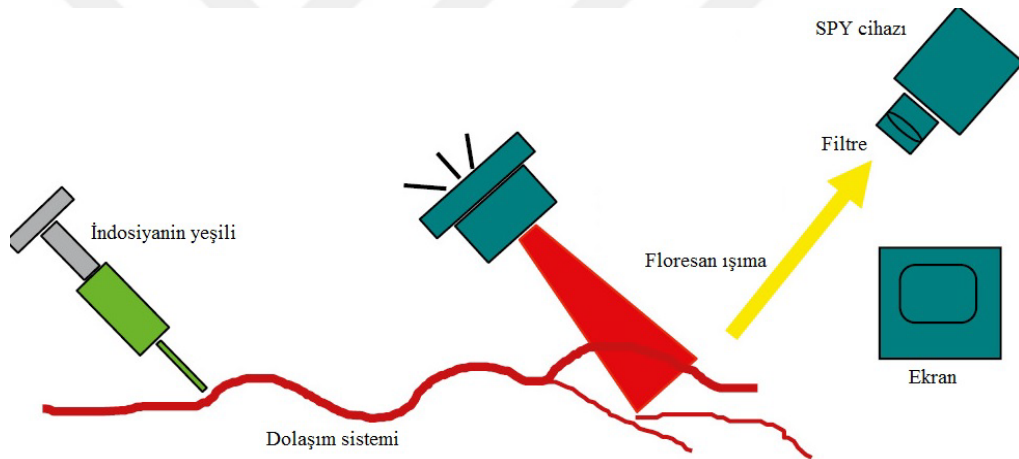


Şekil 4.34: İndosiyanin yeşili boyasının lenfödem tanısı ve evrelemesinde kullanılması

4.5.3.3. Doku Perfüzyonu ve Canlılığı Amaçlı Anjiyografi

2000’li yılların başından itibaren cerrahi alanlarda yaşanan gelişmeler ile cilt ve doku fleplerinin değerlendirilmesi ihtiyacı artmıştır. Bu ihtiyaç özellikle doku canlılığının önemli olduğu plastik cerrahi ve genel cerrahi ile kan akımının çok önemli olduğu damar cerrahisi gibi alanlarında olmuştur (8).

SPY (Novadaq Technologies Inc., Ontario, Kanada) doku perfüzyonun ve canlılığının ölçülmesi için bu amaç ile geliştirilen güncel bir sistemdir. Bu sistemde dermis ve ciltaltı yağ dokudaki damarların görüntülenmesi için lazer destekli indosiyanin yeşili anjiyografisi kullanılmaktadır. Hastaya ilk olarak intravenöz yoldan indosiyanin yeşili enjeksiyonu yapılmaktadır. Ardından özel filtreler içeren bir kamera sistemi, kızıl ötesi dalga boylarında floresans veren boyanın floresans etkinliğini ölçmektedir. Boyanın floresans etkinliği gerçek zamanlı olarak dokuya sağlanan perfüzyon ile orantılıdır (93). SPY cihazı çalışma prensipleri Şekil 4.35’te gösterilmiştir.



Şekil 4.35: İndosiyanin yeşili boyası ve SPY cihazı

Boyanın floresans etkinliğinin ölçülmesi, dokuda hangi bölgelerin en iyi perfüzyona dayısı ile de canlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak incelenen dokuda hangi bölgelerin perfüzyon bozukluğuna bağlı komplikasyon gelişmesi adına düşük ya da yüksek riskli olduğuna dair objektif ve sayısal veriler sağlanmaktadır. Bu durum bozulmuş doku perfüzyonunu yeniden artırma adına erken müdahale imkanı vermektedir (93).

İndosiyanin yeşili floresans anjiyografinin uygulanmasını takiben, sistemde bulunan SPY-Q (Novadaq Technologies Inc., Ontario, Kanada) yazılımı seçilen her bir bölgedeki mikrosirkülasyonun değerlendirilmesini de kantitatif olarak yapabilmektedir (93). Bu şekilde fleplerin farklı segmentlerindeki floresans yoğunluğunun ayrı ayrı yapılabilmektedir. Bu yöntemler aracılığı ile perfüze alanlar otomatik olarak saptanabilmekte ve buna bağlı olarak da daha duyarlı bir ölçüm elde edilebilmektedir (8, 94).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 10.11.2021 tarihli ve 2021-19-172 etik kurul onayını takiben yapılmıştır (EK 1). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen sıçanlar ve Ankara Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Hayvan Barınağı'nda deney süresince uygun şartlarda barındırılmıştır. Bu deneysel çalışmada ağırlıkları 230 gr ile 280 gr arasında değişen 36 adet Wistar-Albino cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Tüm sıçanlar, 22°C ile 24°C arasında değişen sıcaklık kontrollü odalarda barındırılmıştır. 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ışık döngüsüne dikkat edilmiştir. Deney hayvanları inceleme süresince sıçan yemi ve musluk suyuyla beslenmişlerdir. Deneysel çalışma süresince hayvanların bakımı ve deneysel amaçlı kullanımı için Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları tarafından belirlenen tüm kurallara uyulmuştur. Histopatolojik incelemeler ise Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

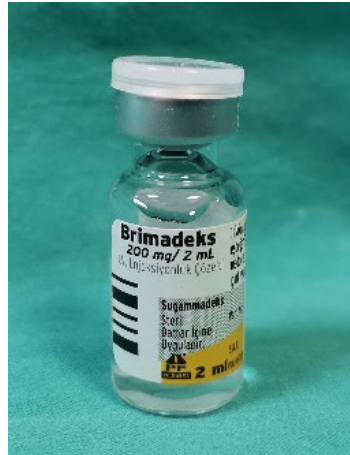
5.1. Kullanılan İlaçlar, Cihazlar ve Araç-Gereçler

5.1.1. İlaçlar

1) Brimadeks 200 mg/2 mL IV enjeksiyonluk çözelti (Şekil 5.1)

Etken madde adı: Sugammadeks

Deney grubundaki sıçanlara intravenöz yoldan 100 mg/kg dozda sugammadeks uygulanmıştır.

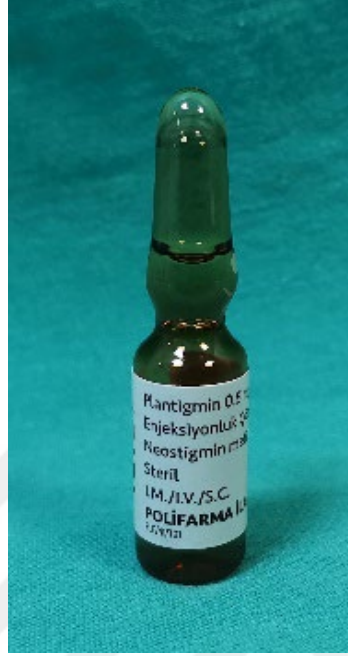


Şekil 5.1: Sugammadeks etken maddeli Brimadeks flakonu

2) Plantigmin 0,5 mg/mL enjeksiyonluk çözelti (Şekil 5.2)

Etken madde adı: Neostigmin

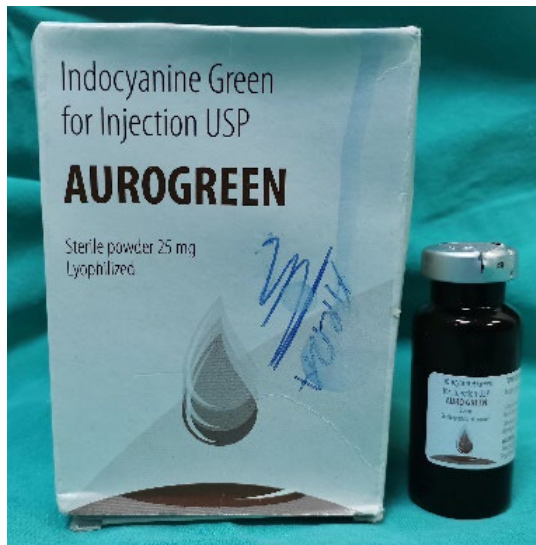
Pozitif kontrol grubundaki sıçanlara intravenöz yoldan 0,1 mg/kg dozda neostigmin uygulanmıştır.



Şekil 5.2: Neostigmin etken maddeli Plantigmin flakonu

3) İndosiyanin Yeşili Boyası: Aurogreen™, Aurolab, Hindistan (Şekil 5.3)

Her bir sıçana her bir çekim için intravenöz yoldan 0,25 mg/mL konsantrasyonda 0,1 mL hacimde indosiyanin yeşili boyası verilmiştir.



Şekil 5.3: İndosiyanin yeşili boyası

- 4) Ketamin ve Ksilazin: Ketamin (Ketalar®, Pfizer, Amerika, 90 mg/kg) ve ksilazin (Xylazinbio %2, Bioveta, Türkiye, 10 mg/kg), genel anestezi amacı ile kullanılmıştır (Şekil 5.4).



Şekil 5.4: Ketamin ve ksilazin flakonları

5.1.2. Cihazlar

- 1) İndosiyenin Yeşili Görüntüleme Cihazı (Non-invaziv Anjiografi, Şekil 3.5): SPY Cihazı (Novadaq Technologies Inc., Kanada)



Şekil 5.5: SPY Cihazı

2) Fotoğraf Makinesi: Canon Eos 5D Mark II, Canon Inc., Japonya (Şekil 5.6)

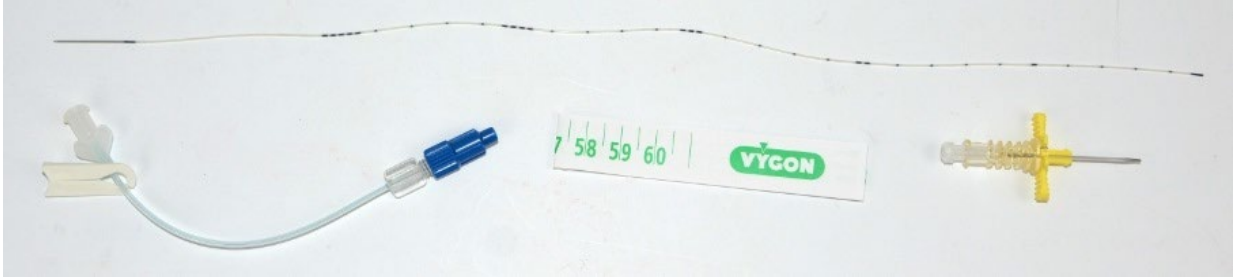


Şekil 5.6: Fotoğraf makinesi

5.1.3. Araç-Gereçler

- 1) Poliüretan 2,5 French (Fr) – L. 30 cm – 3 mL/dk PUR umbilikal kateter (REF 1270.02), Vygon (UK) Ltd, İngiltere (Şekil 5.7, Juguler ven kateterizasyonu sırasında kullanılmıştır.)
- 2) Alüminyum folyo, Koroplast, Türkiye (Arka plan amacıyla kullanılmıştır, kullanım öncesi steril edilmiştir.)
- 3) Tüy dökücü krem, Veet, Kanada (Fleplerin daha iyi gözlemlenmesi amacıyla makineyle yapılan tüy tıraşı sonrası sırt alanındaki ince tüylerin uzaklaştırılması amacı ile kullanılmıştır.)
- 4) Metzenbaum makas
- 5) Mayo makas
- 6) 3-0 İpek sütün, Doğsan, Türkiye
- 7) 4-0 İpek sütün, Doğsan, Türkiye
- 8) Povidon İyot Çözelti, Batiqon, Türkiye
- 9) Steril yeşil cerrahi alan örtüleri
- 10) 7, 7,5 ve 8 numara pudralı ve pudrasız steril cerrahi eldivenler, Beybi Plastik, Türkiye
- 11) Steril edilmiş kulak çöpleri
- 12) Steril spanç seti

- 13) İnsülin enjektörleri, 26 Gauge
- 14) Serum Fizyolojik (SF) 500 mL
- 15) Kronometre
- 16) Cetvel
- 17) İşaretleme kalemi



Şekil 5.7: Poliüretan 2,5 Fr – L. 30 cm – 3 mL/dk PUR umbilikal kateter (REF 1270.02), Vygon (UK) Ltd, İngiltere

5.2. Grupların Belirlenmesi

36 adet dişi sıçan randomize ve çift kör olarak her grupta eşit sayıda ve 12 adet deney hayvanı olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. İlk grup sugammadex verilen deney grubu, diğer grup neostigmin uygulanan pozitif kontrol grubu, son grup ise SF uygulanan negatif kontrol grubu olarak adlandırılmıştır.

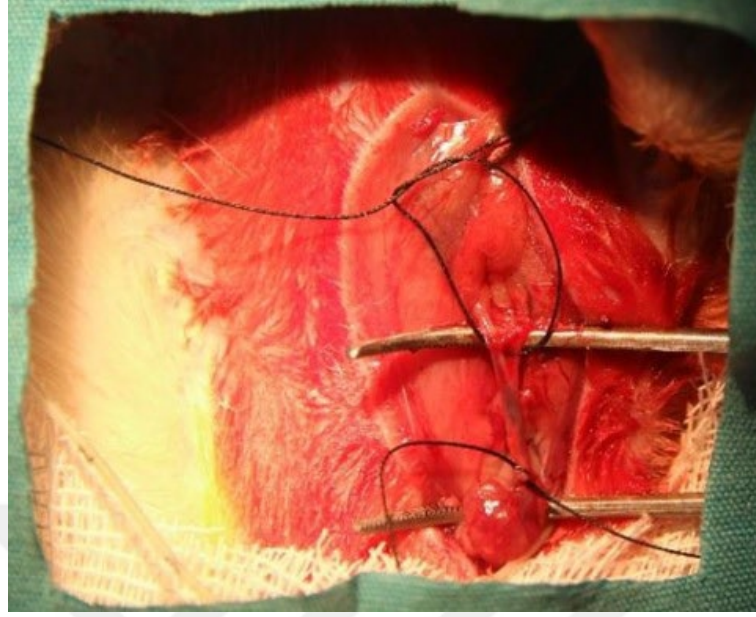
Sugammadex, neostigmin ve SF uygun doz ve hacimlerde daha önceden açılan juguler kataterler yardımı ile sıçanlara uygulanmıştır. Deney düzeneğinde kullanılacak ilaçlar deneklere 0. dakika ölçümü öncesinde olmak üzere toplamda 1 defa uygulanmıştır.

Hesaplama hatalarını ve standart sapmayı en düşük düzeyde tutma hedefi ile cerrahinin ardından ilaç uygulanma zamanları ve ölçüm zamanları kronometre ile uygun anlarda başlayacak şekilde belirlenmiştir.

5.3. Cerrahi Yöntem

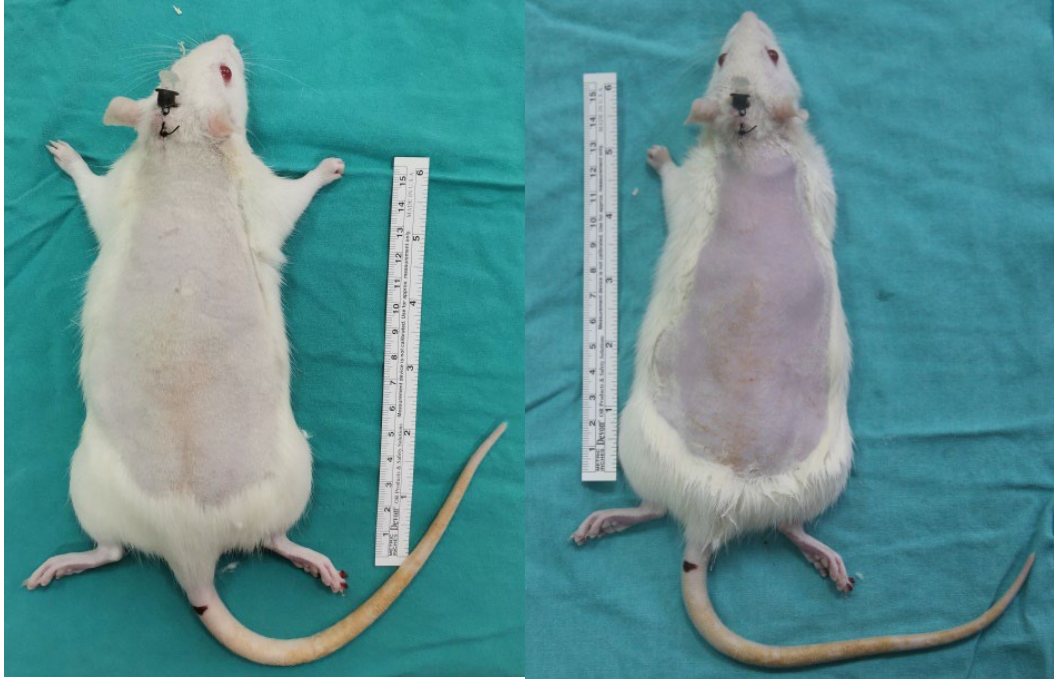
İntravenöz yoldan indosiyanin boyası vermek amacıyla tüm sıçanlara deneyden 3 gün önce ketamin (Ketalar®, Phizer, Amerika, 90 mg/kg) ve ksilazin (Xylazinbio 2%, Bioveta, Türkiye, 10 mg/kg) anestezisi uygulanarak Şekil 5.8’de gösterildiği gibi juguler ven kateteri

yerleştirilmiştir. Ardından yine aynı anestezi maddeleri kullanılarak tüm gruplardaki tüm sıçanların anestezisi uygun şartlarda gerçekleştirilmiştir.



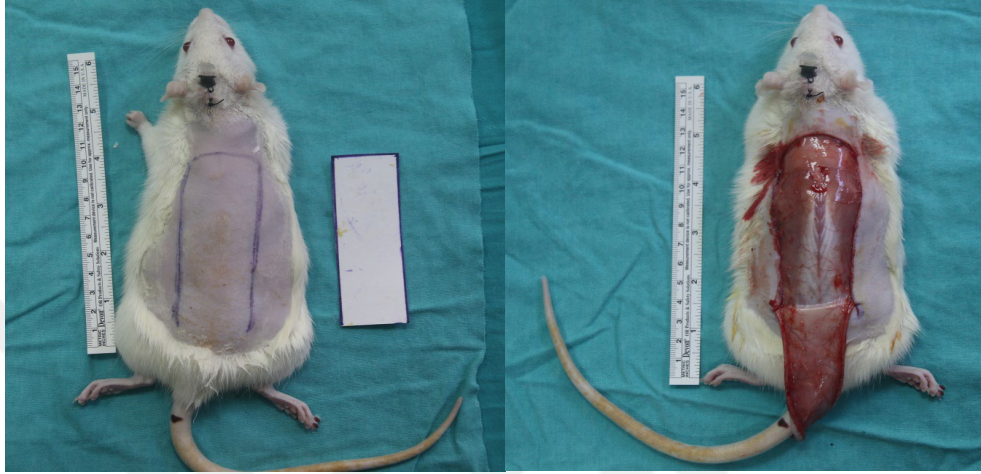
Şekil 5.8: Sıçanlara juguler kateter yerleştirilmesi

Anestezi sonrası sıçanlara öncelikle makine yardımı ile kaba tüy tıraşı yapılmış ardından ise tüy dökücü krem ile ince tüyler uzaklaştırılmıştır. Sıçanlara uygulanan cerrahi işlem öncesi yapılan kaba ve ince tüy temizliği Şekil 5.9’da gösterilmiştir.



Şekil 5.9: Sıçanlara uygulanan cerrahi işlem öncesi yapılan kaba ve ince tüy temizliği

Tüm gruptaki tüm sıçanlara Şekil 5.10'da açıklanan şekilde dorsal flep modeli uygulanmıştır. Sıçanlarda dorsal fleplerin, 9 x 3 cm boyutlarında kaudal bazlı random dolaşım paternli olacak şekilde derin kas fasyası üzerinden eleve edilmesi planlanmıştır. 9 x 3 cm boyutlarındaki fleplerin boyutları cerrahi cetvel ile ölçülmüş ve cerrahi kalem yardımıyla önceden çizilerek fleplerin anatomik sınırları belirlenmiştir. Ardından random dolaşım paternli dorsal flep derin kas fasyası üzerinden eleve edilmiştir.



Şekil 5.10: Dorsal flebin sınırlarının belirlenmesi ve flebin eleve edilmesi

Non-invaziv anjiyografi görüntülerinin kalitesini artırması ve ölçümlerdeki hata oranını azaltması nedeni ile dorsal flep elevasyonu sonrası tüm gruptaki tüm sıçanlarda, daha önceden sterilize edilmiş, dorsal flep ile aynı boyutlarda yani 9 x 3 cm boyutlarında alüminyum folyo (Koroplast®, Türkiye) fleplerin altına arka plan olması amacı ile koyulmuştur. Dorsal fleplerin altına steril alüminyum folyo yerleştirilmesi Şekil 5.11'de gösterilmiştir.



Şekil 5.11: Dorsal fleplerin altına steril alüminyum folyo yerleştirilmesi

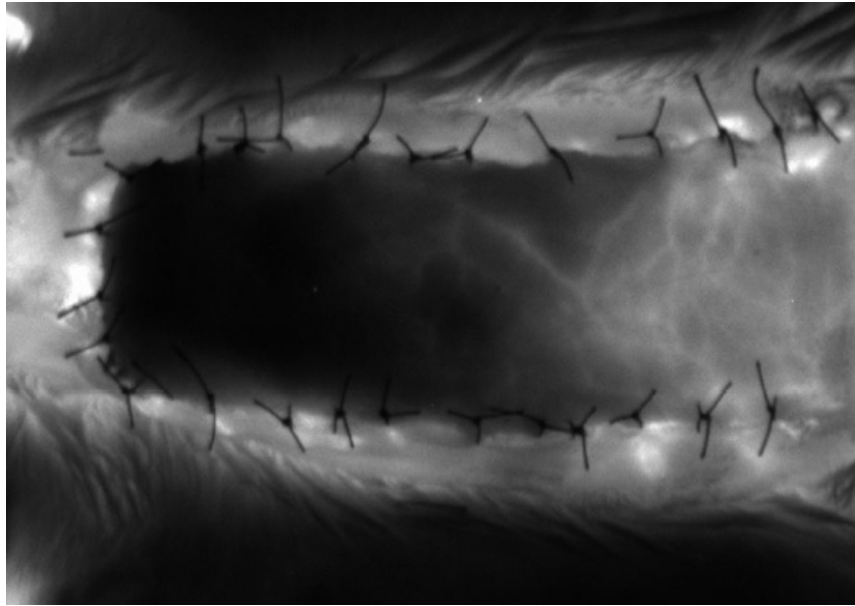
Ardından dorsal flepler verici sahalara iade edilmiştir. Fleplerin kendi verici sahalalarına dikilmesi sırasında her sıçanda aynı sayıda ve yaklaşık olarak aynı anatomik noktalardan dikiş koyulmasına dikkat edilmiştir. Dikiş malzemesi olarak 3/0 ipek dikiş kullanılmıştır.

5.4. İndosiyenin Yeşili Anjiyografisi

İndosiyenin anjiyografisi, tüm gruplardaki tüm sıçanlara daha önceden belirlenen zamanlarda uygulanmıştır. Çekim öncesi her bir sıçana, çekim başına 0,25 mg/ml konsantrasyonda 0,1 mL hacimde olacak şekilde indosiyenin yeşili boyasının intravenöz yoldan verilmesi planlanmıştır.

Dorsal flepler yerlerine iade edildiğinde, öncelikle deney hayvanının bulunduğu gruba uygun olacak şekilde belirlenen ilaç (sugammadexs, neostigmin ya da SF) deneğe intravenöz yoldan uygulanmıştır. Ardından her çekim öncesinde juguler kateterden uygun dozda indosiyenin yeşili boyası verilmiş ve non-invaziv flöresan görüntüleme cihazı olan SPY cihazı ile fleplerin dolaşimleri Şekil 5.12'deki gibi kaydedilmiştir.

Tüm gruplardaki tüm deneklere 0. dakika, 20. dakika, 30. dakika ve 7. günlerde olmak üzere toplam 4 defa ölçüm yapılmıştır. Deney hayvanının bulunduğu gruba uygun olacak şekilde belirlenen ilaç (sugammadexs, neostigmin ya da SF) deneklere 0. dakika öncesinde uygulanmıştır.



Şekil 5.12: Sıçanlara yapılan SPY görüntülemesi

5.5. Fleplerin Fotoğraflanması

Tüm gruptaki tüm sıçanların postoperatif 7. günde fotoğrafları çekilmiştir. Tüm fotoğraflar aynı dijital fotoğraf makinesiyle aynı yer, aynı açı ve aynı uzaklıktan birden fazla şekilde çekilmiş ve dijital ortamda yedeklenmiştir. Sıçanların ölçümler öncesi teker teker fotoğraflanması Şekil 5.13'te, sıçanların toplu olarak fotoğraflanması ise Şekil 5.14'te gösterilmiştir.



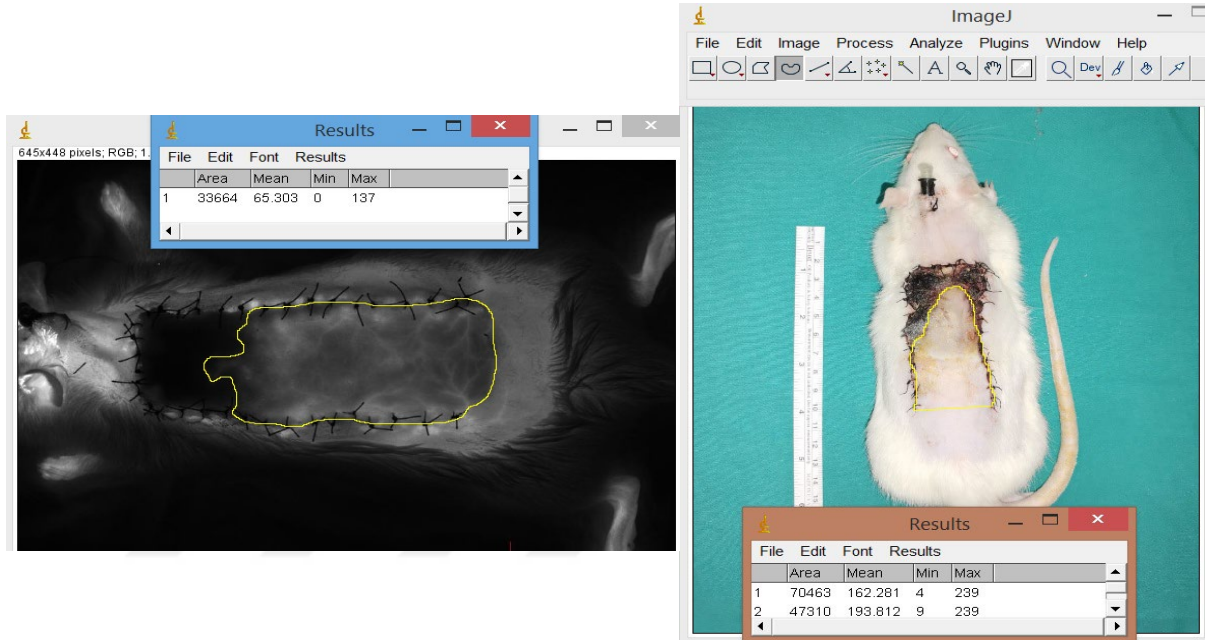
Şekil 5.13: Sıçanların ölçümler öncesi teker teker fotoğraflanması



Şekil 5.14: Sıçanların toplu olarak fotoğraflanması

5.6. Flep Nekroz Alanlarının Ölçümü ve Görüntülerin Analizleri

Tüm gruptaki tüm sıçanların dijital fotoğraf makinesiyle ve indosiyanin anjiyografisi yardımı ile elde edilen görüntüleri incelenmiştir. Ardından hem fotoğraf makinesi ile hem de SPY cihazı ile elde edilen tüm görüntülerdeki nekroza giden ve yaşayan flep alanları ImageJ v1.0 (Oracle Corporation, Amerika) bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır. 7. günde ImageJ bilgisayar programı kullanılarak yapılan nekroz alanı hesaplaması Şekil 5.15'te gösterilmiştir.



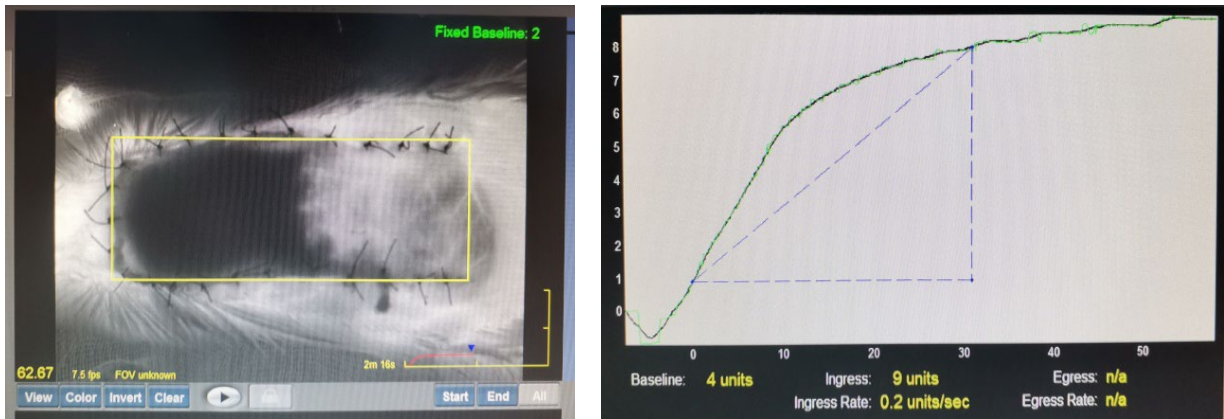
Şekil 5.15: ImageJ bilgisayar programı kullanılarak yapılan nekroz alanı hesaplamaları

Nekroz hesaplamaları sırasında 0. dakika, 20. dakika ve 30. dakika görüntülerinde SPY cihazı ile elde edilen tüm görüntülerdeki nekroza giden ve yaşayan flep alanları hesaplanırken, 7 günde hem SPY cihazı hem de dijital fotoğraf makinesiyle elde edilen görüntülerin benzer şekilde hesaplanması yapılmıştır.

5.7. SPY-Q Programı Kullanılarak Floresans Yoğunluğu ve Floresans Dolum Hızlarının Hesaplanması

SPY cihazının kendi yazılımı olan SPY-Q programı kullanılarak, tüm gruptaki tüm deneklere, 0. dakika, 20.dakika, 30.dakika ve 7. günde yapılmış olan tüm çekimlere ait floresans yoğunluğu (Ingress) ve floresans dolum hızları (Ingress Rate) Şekil 5.16'da açıklandığı gibi ölçülmüştür. Bu ölçüm sırasında SPY-Q programındaki "Region" sekmesi kullanılmıştır. Dorsal

fleplerin dikdörtgen şeklinde olması ve programın “Region” sekmesinin dörtgen şeklindeki alanları hesaplayacak şekilde tasarlanmış olması ölçümleri daha kolay hale getirmiştir.



Şekil 5.16: Fleplere ait floresans yoğunluğu (Ingress) ve floresans dolum hızları (Ingress Rate) ölçümü

5.8. SPY Görüntüleri Kullanılarak Flep Dolum Hızlarının Hesaplanması

Tüm gruptaki tüm deneklerin SPY cihazı ile yapılan ölçümleri sırasında öncelikle dorsal flebe dolunun başladığı an belirlenmiştir. Daha sonra, dorsal flebe floresans boya dolunun başladığı andan 5 saniye sonraki görüntü belirlenmiş ve kaydedilmiştir. Her denekte standart ve eşit olarak 9 cm uzunluğunda hazırlanmış fleplerdeki 5. saniyedeki görüntü ImageJ programı kullanılarak incelenmiştir. 5 saniye süresince floresans boya dolununun kat ettiği mesafe hesaplanmış ve flep dolum hızı cm/sn cinsinden kaydedilmiştir.

Buna ek olarak floresans boya dolununun kaydı birçok kez izlenerek boyanın flep boyunca ilerlediği maksimum mesafe de belirlenmiştir. 5. saniye ölçümlerine benzer şekilde floresans boyanın flepteki maksimum mesafeye ilerlediği süre de belirlenmiştir. Bu şekilde elde edilen maksimum mesafeye ait floresans boya dolum hızı da yine ImageJ programı kullanılarak cm/sn cinsinden ölçülmüştür.

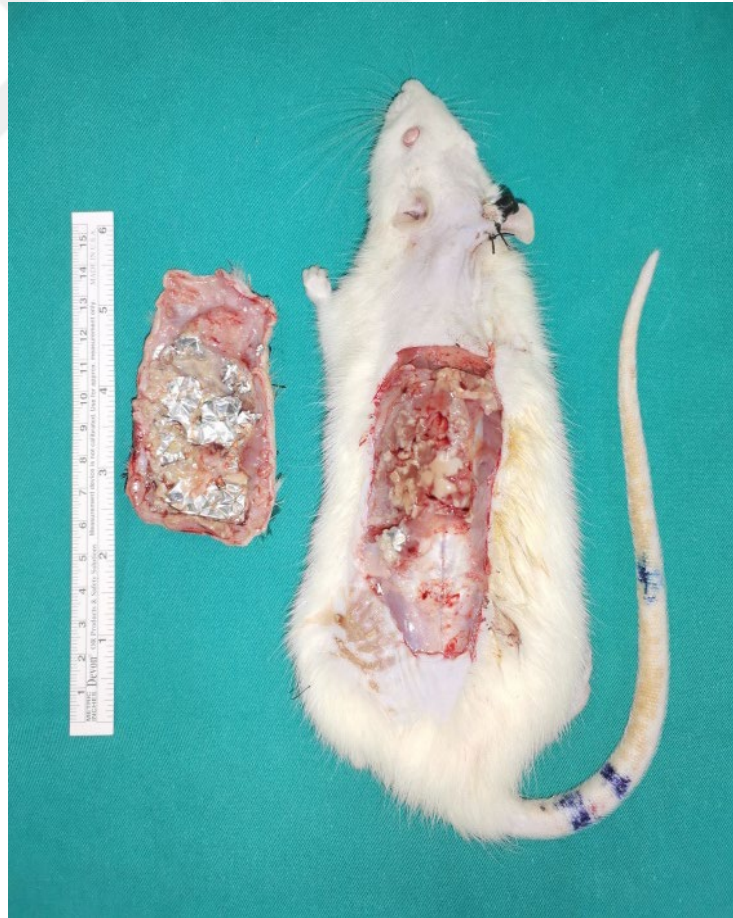
Maksimum Dolum hızı yüzdesi ve Ingres rate yüzdesi hesaplanırken, bu iki parametrenin başlangıç değerleri 100 olarak kabul edilmiş ve parite analizi yapılarak, her bir grubun kendi içerisindeki yüzde değişimi hesaplanmıştır.

5.9. Hayvanların Bakımı ve Takibi

Tüm gruplardaki tüm sıçanlar 7 gün boyunca takip edilmiştir. Özellikle perioperatif dönem olmak üzere tüm sıçanların hipotermiye girmesi önlenmiştir. Optimal ve benzer şartlarda barındırılan sıçanların günlük olarak yara iyileşmeleri, hareket paternleri, kilo alımları ve beslenmeleri değerlendirilmiştir. 7. günde yapılan ilaç uygulaması, SPY cihazı ile ölçüm ve dijital fotoğraf makinesi ile fotoğraflamanın ardından tüm gruplardaki tüm deneklere eksanguinasyon (yüksek miktarda kanatma) yöntemi ile steril ve uygun şartlarda ötenazi uygulanmıştır.

5.10. Histopatolojik İncelemeler

Tüm gruplardaki tüm deneklerin sırt dokularını içeren dorsal flepler Şekil 5.17’de gösterildiği gibi 7. günde uygulanan ötenazi sonrası geniş sınırlarla tamamen eksize edilmiştir.



Şekil 5.17: 7.günde yapılan ölçümler sonrası eksize edilen flep dokusu

Tüm dokular, fleplerin kendi üzerine katlanmayacağı uygun boyuttaki kaplar kullanılarak %10'luk tamponlu formaldehit içerisinde Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na histopatolojik inceleme amacı ile gönderilmiştir (Şekil 5.18).



Şekil 5.18: 7. günde eksize edilen fleplerin histopatolojik incelemeye gönderilmesi

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen dokuların öncelikle tespiti tamamlanmıştır. Ardından hem nekroza giden hem de yaşayan flep alanlarını içeren ve tüm flebi kapsayacak şekilde orta hattan boyuna kesitler alınmıştır. Alınan tüm kesitler rutin doku takibine alınmak üzere parafin bloklanmaya tabi tutulmuştur. Her bir bloktan 5 mikron (μ) kalınlığında kesitler alınmış ve bu kesitler, deparafinizasyon ve dehidrasyondan sonra Hematoksilen-Eozin (HE) ve Masson'un Trikróm boyası ile boyanmıştır (95).

Tüm preparatlar ışık mikroskopunda (Leica DM 4000) incelenerek gerekli görülen alanlar fotoğraflanmıştır (Leica DFC-280). Tüm gruplardaki tüm dorsal flepler; ülser, nekroz, nötrofil, polimorfonükleer lökosit (PMNL), mononükleer hücre infiltrasyonu (MNHİ), ödem, kollajen yoğunluğu, fibroblast proliferasyonu, vasküler yoğunluk (neovaskülerizasyon ile yeni damar oluşumu) olmak üzere Modifiye Verhofstad kriterlerine göre incelenmiştir ve skorlanmıştır.

Bu kriterlerin her biri 0 (-) = yok, 1 (+) = hafif, 2(++) = orta, 3(+++) = yoğun olarak semikantitatif derecelendirildi. Dorsal flep gruplarında, arka plan kullanımına bağlı oluşabilecek inflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonları da incelemeye alınmıştır.

5.11. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlanmasında ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Grupların ölçüm parametrelerinin kıyaslanmasından önce, normallik dağılım analizi için Kolmogorov Smirnov Testi yapıldı. Test sonucunda normal dağılan parametreler için One Way ANOVA Testi, normal dağılmayan parametreler için Kruskal Wallis Testi yapılmıştır. Her bir grubun farklı ölçüm noktaları arasındaki farklar için normal dağılıma uymayan parametrelerde Mann Whitney U Testi, uyanlarda ise t-testi yapılmıştır. İlişkisel tarama analizinde Spearman's rho korelasyon analizi uygulanmıştır. Tüm analizler %95 güven aralığında ve 0.05 anlamlılık düzeyinde, SPSS 25.0 for Windows paket programında geręekleřtirilmiřtir.



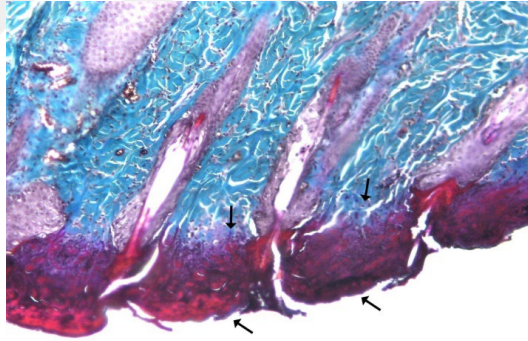
6. BULGULAR

6.1. Histopatolojik İnceleme Sonuçları

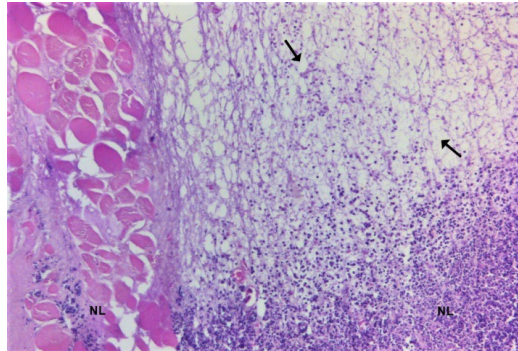
Sugammadex (deney) grubundan 1 adet, neostigmin (pozitif kontrol) grubundan 2 adet sıçan çeşitli anestezi komplikasyonlarına bağlı olarak deneyin farklı basamakları sırasında eks olmuştur. Bu nedenle negatif kontrol (SF) grubuna ait 12 adet, sugammadex grubuna ait 11 adet ve neostigmin grubuna ait 10 adet dorsal flep dokusu incelenmiştir.

6.1.1. Negatif Kontrol (SF) Grubu:

Sayıları toplam 12 olan tüm hayvanların bazılarında ülser gözlenmiştir (Şekil 6.1). Ayrıca bazı olgularda yer yer değişen derecelerde nekroz alanları, parçalanmış veya sağlam nötrofil lökosit, ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu, kollajen oluşumu, fibroblast proliferasyonu ve neovaskülarizasyon ile karşılaşmıştır (Şekil 6.2). Kontrol (SF) grubuna ait Modifiye Verhofstad Kriterleri skorları Tablo 6.1’de gösterilmiştir.



Şekil 6.1: Tam olgunlaşma göstermemiş ülser epidermis bölgesi (siyah oklar), Kontrol grubu, Masson'un Trikrom boyası.



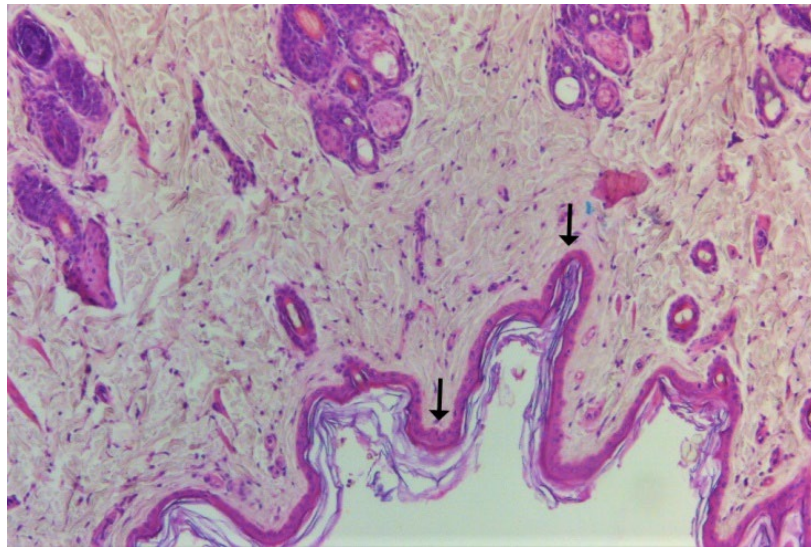
Şekil 6.2: Kasların arasına ve dermise yoğun nötrofil lökosit kümeleri ve ödem alanları (siyah oklar), Kontrol grubu, HE.

Tablo 6.1: Kontrol (SF) grubuna ait Modifiye Verhofstad Kriterleri skorları

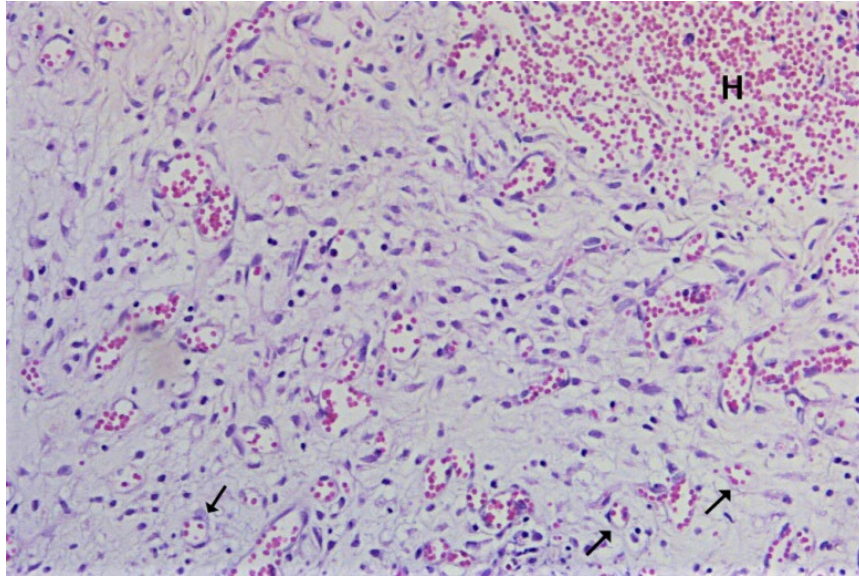
Kontrol grubu	Ülser	Nekroz	PMNL	MNHİ	Ödem	Kollajen yoğunluğu	Fibroblast proliferasyonu	Neovaskülarizasyon Vasküler yoğunluk
1.	++	++	++	++	++	-	+	+/kanama
2.	-	-	-	++	+	-	++	++/kanama
3.	+	+	++	+	+	-	+	+/kanama
4.	-	-	-	++	+	-	+	+++/kanama
5.	-	-	+	+	+	+	++	++/kanama
6.	+	+	+	+	+	++	++	+++/kanama
7.	+	+	+++	+	+	-	-	+/kanama
8.	-	-	+++	-	-	-	-	+/kanama
9.	-	-	++	+	+	+	+	+/kanama
10.	-	-	+++	-	+	-	-	-
11.	-	-	-	+	++	++	++	++/kanama
12.	-	-	-	+	++	+	+	++/kanama

6.1.2. Neostigmin (Pozitif kontrol) Grubu

Sayıları toplam 10 olan tüm olgularda 1 tanesi hariç neovaskülarizasyon gözlenmiştir. Olguların 5 tanesinde epidermiste tam iyileşme tespit edilmiştir (Şekil 6.3). Yer yer değişen derecelerde ülser, nekroz alanları, parçalanmış veya sağlam nötrofil ve lökosit, mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem, kollajen oluşumu ve fibroblast proliferasyonu ile karşılaşmıştır (Şekil 6.4). Neostigmin (pozitif kontrol) grubuna ait Modifiye Verhofstad Kriterleri skorları Tablo 6.2’de gösterilmiştir.



Şekil 6.3: Tam iyileşme gösterip normal yapısına dönmüş epidermis ve dermis (siyah oklar), Neostigmin grubu, HE.



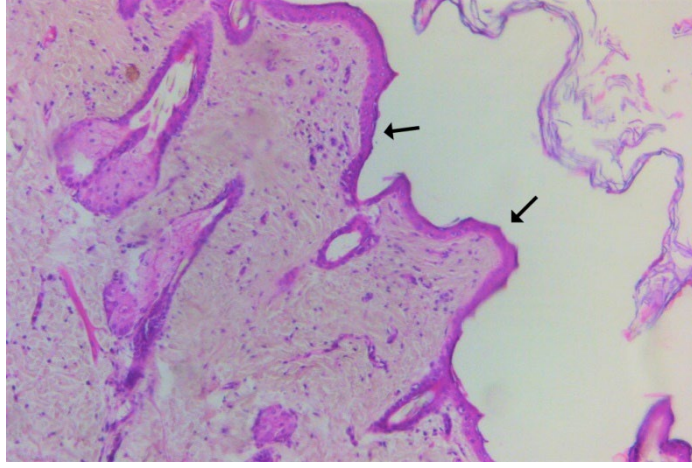
Şekil 6.4: Neovaskülarizasyon (siyah oklar) ve kanama alanları (H), Neostigmin grubu, HE.

Tablo 6.2: Neostigmin (pozitif kontrol) grubuna ait Modifiye Verhofstad Kriterleri skorları

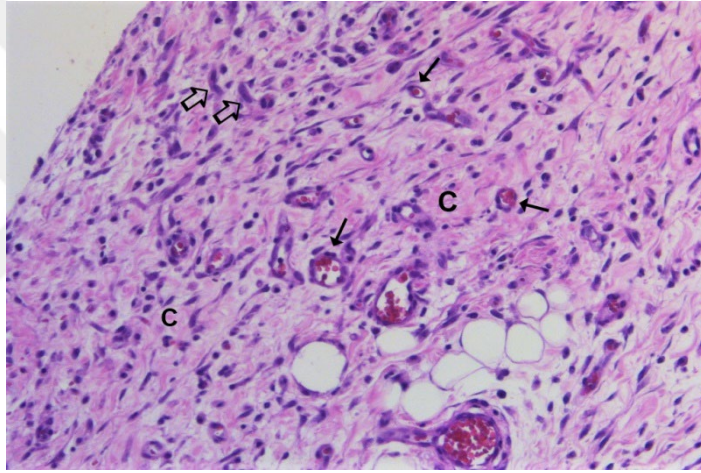
Neostigmin grubu	Ülser	Nekroz	PMNL	MNHİ	Ödem	Kollajen yoğunluğu	Fibroblast proliferasyonu	Neovaskülarizasyon Vasküler yoğunluk
1.	+++	+	+++	+	+	+	+	-
2.	+++	++	+++/bakteri	+	++	-	+	+/kanama
3.	+	+	+++	+	++	-	+	+/kanama
4.	+	+	+	+	-	+	+	+/kanama
5.	+	++	+	+	+	-	-	+/kanama
6.	-	-	-	+	+	-	++	++/kanama
7.	-	-	+	+	++	++	++	++/kanama
8.	-	-	-	+	+	++	+++	+++/kanama
9.	-	-	++	+	+	+	+	+++/kanama
10.	-	-	-	-	++	++	++	++/kanama

6.1.3. Sugammadex (Deney) Grubu

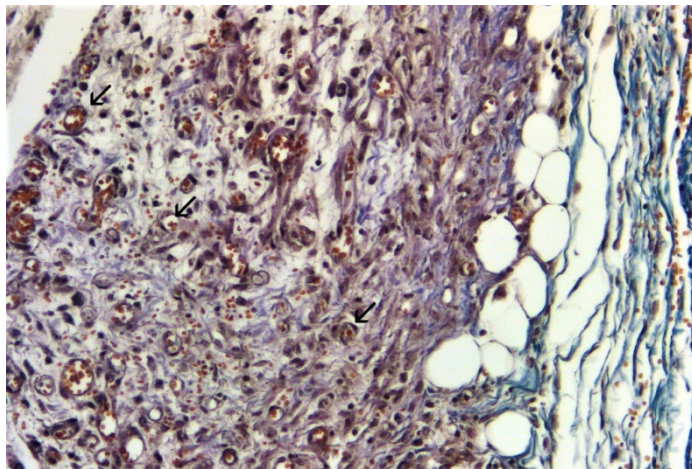
Sayıları toplam 11 olan gruptaki bazı olgularda ülser ve nekroza rastlanılmamıştır ve tam iyileşme mevcuttur (Şekil 6.5). Olguların 4'ünde nötrofil ve lökositler dikkati çekmiştir. Bunların 2 tanesi dermiste bulunmaktadır ve yoğun bakteri kümeleri eşlik etmektedir. Tüm olgularda; iki olgu hariç değişen derecelerde, neovaskülarizasyon ile ve 1 olgu hariç fibroblast proliferasyonu ile 7 olgu hariç kollajen oluşumu ile karşılaşılmıştır (Şekil 6.6, 6.7). Sugammadex (deney) grubuna ait Modifiye Verhofstad Kriterleri skorları Tablo 6.3'te gösterilmiştir.



Şekil 6.5: Tam iyileşme gösterip normal yapısına dönmüş epidermis ve dermis, Sugammadex grubu, HE.



Şekil 6.6: Dermiste artan kollajen (C), fibroblastlar (beyaz oklar) ve neovaskülarizasyon (siyah oklar), Sugammadex grubu, HE.



Şekil 6.7: Dermiste çok sayıda yeni damar oluşumu/neovaskülarizasyon (siyah oklar), Sugammadex grubu, Masson'un Trikrom boyası.

Tablo 6.3: Sugammadeks (deney) grubuna ait Modifiye Verhofstad Kriterleri skorları

<u>Sugammadeks grubu</u>	<u>Ülser</u>	<u>Nekroz</u>	<u>PMNL</u>	<u>MNHİ</u>	<u>Ödem</u>	<u>Kollajen yoğunluğu</u>	<u>Fibroblast proliferasyonu</u>	<u>Neovaskülarizasyon Vasküler yoğunluk</u>
1.	++	-	-	++	+	-	+	+/kanama
2.	+++	-	+bakteri	+++	+	-	+	+/kanama
3.	+	+	+	+	+	-	+	+/kanama
4.	+	+	+++	+	+	-	+	+/kanama
5.	++	++	++bakteri	+	+++	+	+	-
6.	+++	+++	+++	+	+++	+	+	-
7.	-	-	-	+	++	++	++	++/kanama
8.	+	+	+	+	++	-	+	++/kanama
9.	++	++	+++	+	+	-	-	+
10.	-	-	+	++	++	-	++	++
11.	-	-	-	+	+	+	++	+

6.2. İstatistiksel İnceleme Sonuçları

6.2.1. Modifiye Verhofstad Kriterleri

SF verilen negatif kontrol grubunda PMNL değeri diğer gruplara göre daha yüksek olarak belirlenmiştir. Ülser, nekroz, MNHİ ve ödem parametreleri ise sugammadeks grubunda daha yüksektir.

Kollajen yoğunluğu, fibroblast poliferasyonu ve neovaskülarizasyon ile vasküler yoğunluk ise neostigmin grubunda daha yüksek düzeydedir. Ancak fark analizi sonuçları, gruplar arasındaki tüm bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir ($p>0.05$) (Tablo 6.4).

Tablo 6.4: Tüm grupların Modifiye Verhofsdad kriterlerine ait parametrelerinin ortalama değerleri ve fark analizi sonuçları

Grup	Kontrol (n=12)	Sugammadeks (n=11)	Neostigmin (n=10)	p değeri
Ülser	0.42±0.67	1.36±1.12	0.90±1.20	0.099 ^a
Nekroz	0.42±0.67	0.91±1.04	0.70±0.82	0.454 ^a
PMNL	1.42±1.24	1.36±1.21	1.40±1.26	0.995 ^b
MNHİ	1.08±0.67	1.36±0.67	0.90±0.32	0.240 ^a
Ödem	1.17±0.58	1.64±0.81	1.30±0.67	0.382 ^a
Kollajen yoğunluğu	0.58±0.79	0.45±0.69	0.90±0.88	0.436 ^a
Fibroblast poliferasyonu	1.08±0.79	1.18±0.60	1.40±0.84	0.707 ^a
Neovaskülarizasyon Vasküler yoğunluk	1.58±0.90	1.09±0.70	1.60±0.97	0.330 ^a

a. Kruskal Wallis Test. b. One Way ANOVA test.

6.2.2. SPY Verileri

0. dakika yani başlangıç ölçümünde Kontrol (SF verilen negatif kontrol grubu), Sugammadex ve Neostigmin (pozitif kontrol grubu) grupları arasında; maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hızı ve SPY cihazından elde edilen nekroz değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 6.5).

Tablo 6.5: 0. dakika ölçümünde üç grup arası maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları

Grup	Kontrol (n=12)	Sugammadex (n=11)	Neostigmin (n=10)	p değeri
Maksimum dolum hızı	0.19±0.10	0.17±0.07	0.13±0.04	0.277 ^a
Ingress	4.29±2.01	13.24±16.75	4.40±2.27	0.374 ^b
Ingress rate	0.27±0.21	0.98±1.29	0.28±0.22	0.060 ^b
Maksimum dolum hızı yüzdesi	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	$p>0.05$
Ingress rate yüzdesi	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	$p>0.05$
Beşinci sn hız	0.69±0.28	0.90±0.31	0.66±0.28	0.144 ^a
SPY nekroz	48.17±22.21	40.27±20.95	50.50±22.16	0.529 ^a

a. One Way ANOVA test, b. Kruskal Wallis Test.

20. Dakika ölçümünde Kontrol, Sugammadeks ve Neostigmin grupları arasında; maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hızı ve SPY nekroz değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 6.6).

Tablo 6.6: 20. dakika ölçümünde üç grup arası maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları

Grup	Kontrol (n=12)	Sugammadeks (n=11)	Neostigmin (n=10)	p değeri
Maksimum dolum hızı	0.18±0.09	0.16±0.05	0.17±0.06	0.852 ^a
Ingress	13.77±12.76	11.60±7.17	11.17±6.89	0.787 ^a
Ingress rate	0.57±0.36	0.66±0.31	0.68±0.32	0.680 ^a
Maksimum dolum hızı yüzdesi	98.83±25.28	101.09±39.30	130.60±44.52	0.103 ^a
Ingress rate yüzdesi	255.00±132.23	196.64±188.56	346.30±232.57	0.196 ^a
Beşinci sn hız	0.78±0.33	0.92±0.35	0.77±0.24	0.491 ^a
SPY nekroz	36.92±22.33	31.91±20.80	35.00±13.70	0.828 ^a

a. One Way ANOVA test.

30. Dakika ölçümünde Kontrol, Sugammadeks ve Neostigmin grupları arasında; maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hızı ve SPY nekroz değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 6.7).

Tablo 6.7: 30. dakika ölçümünde üç grup arası maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları

Grup	Kontrol (n=12)	Sugammadeks (n=11)	Neostigmin (n=10)	p değeri
Maksimum dolum hızı	0.19±0.09	0.19±0.07	0.18±0.09	0.998 ^a
Ingress	15.83±9.85	18.59±8.70	17.45±7.07	0.749 ^a
Ingress rate	0.65±0.47	1.05±0.48	1.03±0.59	0.128 ^a
Maksimum dolum hızı yüzdesi	109.67±38.83	119.55±56.69	141.10±53.06	0.339 ^a
Ingress rate yüzdesi	317.33±179.13	430.09±598.27	485.80±367.76	0.412 ^a
Beşinci sn hız	0.88±0.47	0.94±0.35	0.77±0.27	0.605 ^a
SPY nekroz	32.08±22.45	33.00±23.74	30.40±11.90	0.941 ^a

a. One Way ANOVA test.

7. Gün ölçümünde Kontrol, Sugammadexs ve Neostigmin grupları arasında; maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hızı ve SPY nekroz değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 6.8).

Tablo 6.8: 7. gün ölçümünde üç grup arası maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve fotoğraf nekroz ile SPY nekroz değerlerinin dağılımı ve fark analizi sonuçları

Grup	Kontrol (n=12)	Sugammadexs (n=11)	Neostigmin (n=10)	p değeri
Maksimum dolum hızı	0.48±0.29	0.55±0.27	0.66±0.23	0.284 ^a
Ingress	27.98±14.88	27.72±15.32	27.11±8.38	0.988 ^a
Ingress rate	2.90±2.83	2.98±2.48	3.20±2.23	0.961 ^a
Maksimum dolum hızı yüzdesi	330.00±217.53	370.27±214.47	515.30±158.30	0.099 ^a
Ingress rate yüzdesi	2131.08±3011.85	1294.00±1557.76	1961.80±2509.92	0.649 ^b
Beşinci sn hız	1.24±0.34	1.21±0.35	1.25±0.25	0.941 ^a
Fotoğraf nekroz	22.58±13.07	21.00±15.94	18.70±12.24	0.808 ^a
SPY nekroz	25.92±19.55	22.18±19.28	22.20±14.82	0.852 ^a

a. One Way ANOVA test, b. Kruskal Wallis Test.

Kontrol grubunda 0. dakika ile 20. dakika ölçümü arasında Ingress ve Ingress rate yüzdesi değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 0.dakika ile 30. dakika arasında Ingress, Ingress rate ve Ingress rate yüzdeleri arasındaki farklar da istatistiksel olarak anlamlıdır. Araştırmada ölçülen tüm parametrelerin, 0.dakika ile 7. gün arasındaki farkı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Kontrol grubunda 20. dakika ile 30. dakika arasında, tüm araştırma parametrelerinin farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Kontrol grubunda 20. dakika ile 7. gün ve 30. dakika ile 7. gün arasında, beşinci saniye hız dışındaki ($p>0.05$) tüm parametrelerin farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 6.9).

Tablo 6.9: Kontrol grubu maksimum dolun hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolun hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin grup içi dağılımı ve fark analizi sonuçları (p değerleri)

Grup	Başlangıç- 20. dk	Başlangıç- 30. dk	Başlangıç- 7. gün	20. dk- 30. dk	20. dk- 7. gün	30. dk- 7. gün
Maksimum dolun hızı	0.887	0.843	0.000	0.799	0.000	0.000
Ingress	0.010	0.001	0.000	0.378	0.002	0.028
Ingress rate	0.024	0.005	0.000	0.932	0.007	0.012
Maksimum dolun hızı yüzdesi	0.178	0.178	0.005	0.478	0.001	0.004
Ingress rate yüzdesi	0.001	0.005	0.000	0.443	0.020	0.033
Beşinci sn hız	0.378	0.410	0.000	0.671	0.002	0.033
SPY nekroz	0.178	0.078	0.017	0.478	0.198	0.478

Sugammadeks grubunda 0. dakika ile 20. dakika arasında ve 0. dakika ile 30. dakika arasında tüm araştırma parametrelerinin farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Araştırmada ölçülen tüm parametrelerin, başlangıç ile 7. gün arasındaki farkı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Sugammadeks grubunda 20. dakika ile 30. dakika ölçümlerinde sadece Ingress rate farkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Sugammadeks grubunda 20. dakika ile 7. gün ölçümleri arasında maksimum dolun hızı, Ingress, Ingress rate ve maksimum dolun hız yüzdesi farkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Sugammadeks grubunda 30. dakika ile 7. gün ölçümleri arasında maksimum dolun hızı ve maksimum dolun hızı yüzdesi farkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 6.10).

Tablo 6.10: Sugammadeks grubu maksimum dolun hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolun hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin grup içi dağılımı ve fark analizi sonuçları (p değerleri)

Grup	Başlangıç- 20. dk	Başlangıç- 30. dk	Başlangıç- 7. gün	20. dk- 30. dk	20. dk- 7. gün	30. dk- 7. gün
Maksimum dolun hızı	0.797	0.438	0.000	0.519	0.000	0.000
Ingress	0.243	0.056	0.007	0.056	0.002	0.171
Ingress rate	0.699	0.171	0.034	0.040	0.040	0.171
Maksimum dolun hızı yüzdesi	0.748	0.300	0.000	0.606	0.000	0.000
Ingress rate yüzdesi	0.151	0.478	0.300	0.748	0.171	0.401
Beşinci sn hız	0.797	0.748	0.023	0.847	0.065	0.065
SPY nekroz	0.270	0.401	0.047	0.847	0.217	0.300

Neostigmin grubunun 0. dakika ile 20. dakika arasında ve 0. dakika ile 30. dakika arasında Ingress, Ingress rate ve Ingress rate yüzdesi parametreleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Neostigmin grubunun 0. dakika ile 7. gün arasında maksimum dolun hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolun hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Neostigmin grubunun 20. dakika ve 30. dakika tüm araştırma parametreleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Neostigmin grubunun 20. dakika ile 7. gün ve 30. dakika 7. gün ölçümlerinde, Neostigmin grubu maksimum dolun hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolun hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi ve beşinci saniye hız farkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 6.11).

Tablo 6.11: Neostigmin grubu maksimum dolun hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolun hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerlerinin grup içi dağılımı ve fark analizi sonuçları (p değerleri)

Grup	Başlangıç- 20. dk	Başlangıç- 30. dk	Başlangıç- 7. gün	20. dk- 30. dk	20. dk- 7. gün	30. dk- 7. gün
Maksimum dolun hızı	0.165	0.165	0.000	0.796	0.000	0.000
Ingress	0.009	0.000	0.000	0.089	0.000	0.019
Ingress rate	0.007	0.004	0.000	0.190	0.003	0.005
Maksimum dolun hızı yüzdesi	0.143	0.143	0.000	0.684	0.000	0.000
Ingress rate yüzdesi	0.002	0.002	0.000	0.393	0.003	0.019
Beşinci sn hız	0.280	0.353	0.000	0.971	0.000	0.000
SPY nekroz	0.123	0.052	0.003	0.631	0.063	0.143

Kontrol grubunda süre ile maksimum dolun hızı ($r=0.480$; $p<0.01$), Ingress ($r=0.706$; $p<0.01$), Ingress rate ($r=0.598$; $p<0.01$), maksimum dolun hızı yüzdesi ($r=0.521$; $p<0.01$), Ingress rate yüzdesi ($r=0.627$; $p<0.01$), beşinci saniye hız ($r=0.490$; $p<0.01$) ve SPY nekroz ($r=-0.374$; $p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (Tablo 6.12).

Sugammadex grubunda süre ile maksimum dolun hızı ($r=0.619$; $p<0.01$), Ingress ($r=0.544$; $p<0.01$), Ingress rate ($r=0.420$; $p<0.01$), maksimum dolun hızı yüzdesi ($r=0.635$; $p<0.01$), beşinci saniye hız ($r=0.331$; $p<0.01$) ve SPY nekroz ($r=-0.310$; $p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (Tablo 6.12).

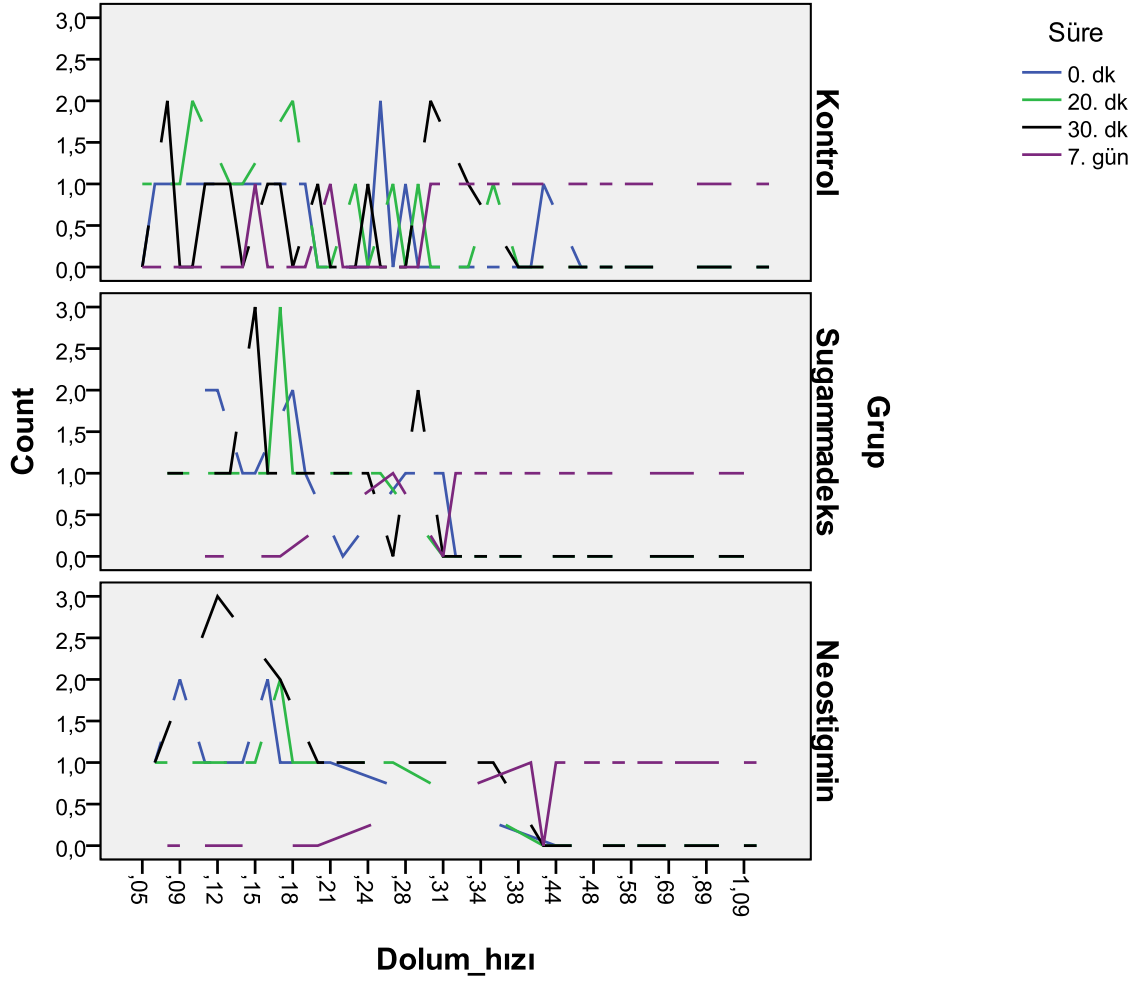
Neostigmin grubunda süre ile maksimum dolun hızı ($r=0.699$; $p<0.01$), Ingress ($r=0.804$; $p<0.01$), Ingress rate ($r=0.738$; $p<0.01$), maksimum dolun hızı yüzdesi ($r=0.715$; $p<0.01$), Ingress rate yüzdesi ($r=0.760$; $p<0.01$), beşinci saniye hız ($r=0.603$; $p<0.01$) ve SPY nekroz ($r=-0.507$; $p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (Tablo 6.12).

Tablo 6.12: Deney, pozitif kontrol (neostigmin) ve negatif kontrol (SF) gruplarında süre ile maksimum dolun hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolun hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

Grup	Kontrol (n=12)	Sugammadex (n=11)	Neostigmin (n=10)
Maksimum dolun hızı	0.480**	0.619**	0.699**
Ingress	0.706**	0.544**	0.804**
Ingress rate	0.598**	0.420**	0.738**
Maksimum dolun hızı yüzdesi	0.521**	0.635**	0.715**
Ingress rate yüzdesi	0.627**	0.251	0.760**
Beşinci sn hız	0.490**	0.331*	0.603**
SPY nekroz	-0.374**	-0.310*	-0.507**

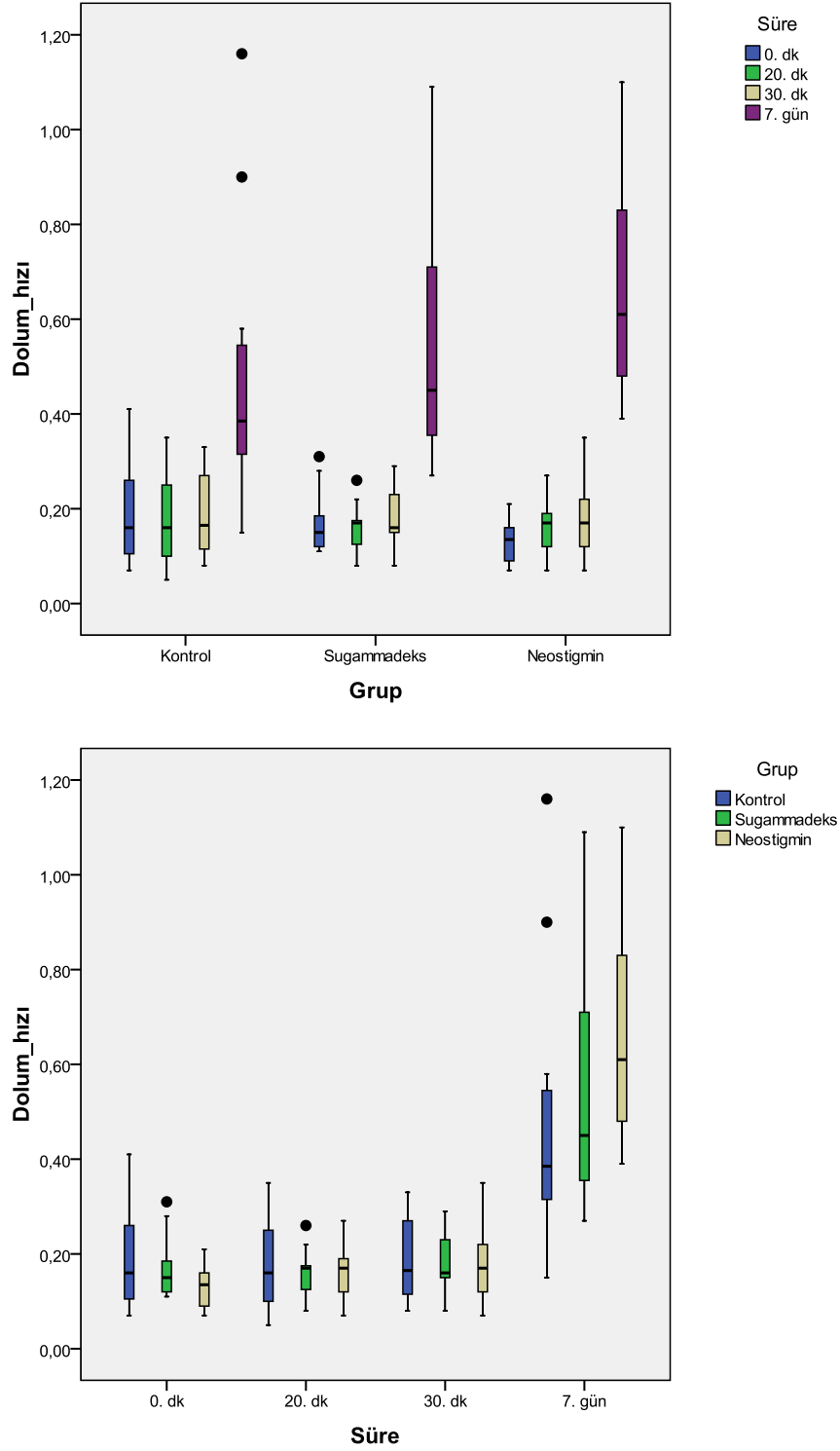
* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Her üç grupta da, maksimum dolum hızının süreye göre değişimi anlamlı olup, maksimum dolum hızı ile süre arasındaki ilişki en fazla neostigmin grubunda ve en az kontrol grubunda görülmüştür (Şekil 6.8).



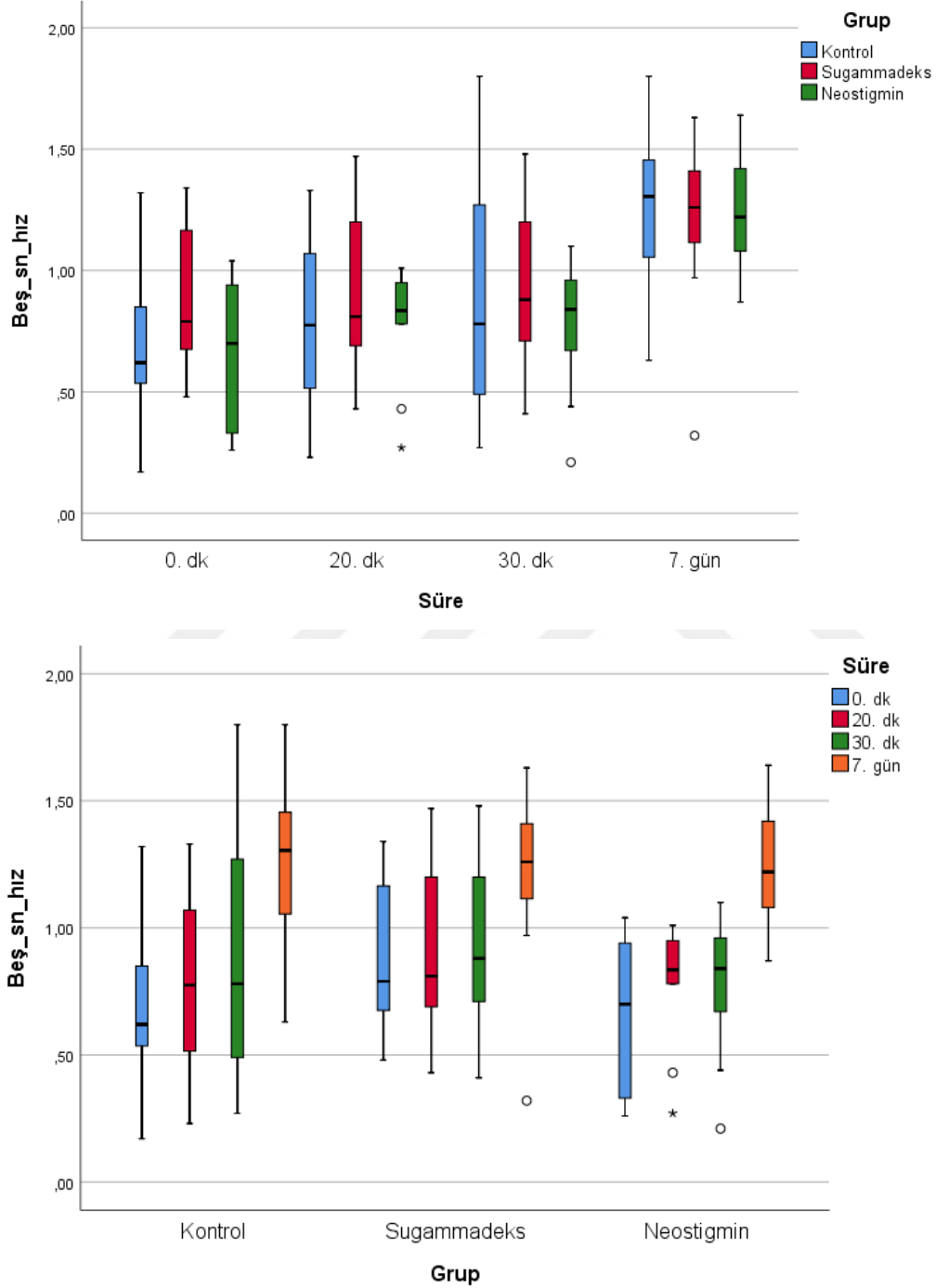
Şekil 6.8: Gruplara ve ölçüm sürelerine göre maksimum dolum hızı farkları

Üç grupta da, maksimum dolum hızı açısından 7. gün ölçüm değerleri en yüksek değişim aralığı ve ortalama değere sahiptir. Ancak sadece 7. gün maksimum dolum hızı ölçümleri gruplar arasında belirli bir doğrusal değişime sahiptir (Şekil 6.9).



Şekil 6.9: Gruplara ve ölçüm sürelerine göre maksimum dolum hızı değişimlerinin sürelerle göre gösterimi

Beşinci saniye hız ortalaması üç grupta da 7. günde daha yüksektir. Kontrol grubunda beşinci saniye hız değişim aralığı diğer gruplara oranla daha yüksektir. 0. dakika, 20. dakika ve 30. dakika ölçümlerinde kontrol grubu daha düşük ortalamalara sahipken, 7. günde ortalama değeri yükselmiştir (Şekil 6.10).



Şekil 6.10: Gruplara ve ölçüm sürelerine göre 5. saniye dolun hızı değişimlerinin sürelerle göre gösterimi

Başlangıç yani 0.dakika, 20. dakika ve 30. dakikada kontrol, sugammadeks ve neostigmin gruplarıyla maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız ve SPY nekroz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

6.2.3. Fotoğraf Nekroz Değeri Verileri

Çalışmada 7. Gün alınan fotoğraf nekroz oranları ile gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Sadece 7. günde, maksimum dolum hızı ($r=0.366$; $p<0.05$) ve maksimum dolum hızı yüzdesi ($r=0.352$; $p<0.05$) ile gruplar arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0.05$) (Tablo 6.13).

Tablo 6.13: Farklı ölçüm sürelerinde maksimum dolum hızı, Ingress, Ingress rate, maksimum dolum hız yüzdesi, Ingress rate yüzdesi, beşinci saniye hız, SPY nekroz ve fotoğraf nekroz değerleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

Grup	Başlangıç	20. dakika	30. dakika	7. gün
Maksimum dolum hızı	-0.194	-0.010	0.001	0.366*
Ingress	0.056	-0.034	0.077	0.055
Ingress rate	0.041	0.170	0.302	0.124
Maksimum dolum hızı yüzdesi	-	0.245	0.252	0.352*
Ingress rate yüzdesi	-	0.093	0.170	0.059
Beşinci sn hız	0.010	0.007	-0.052	-0.032
SPY nekroz	0.020	0.063	0.012	-0.057
Fotoğraf nekroz	-	-	-	-0.126

* $p<0.05$

Kontrol grubunda 7. gün fotoğraf nekroz ile 7. gün maksimum dolum hızı ($r=-0.634$; $p<0.05$), 7. gün Ingress ($r=-0.604$; $p<0.05$) ve 7. gün beşinci saniye hızı ($r=-0.651$; $p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır.

Sugammadeks grubunda 7. gün fotoğraf nekroz ile 20. dakika maksimum dolum hızı ($r=-0.741$; $p<0.01$), 30. dakika maksimum dolum hızı ($r=-0.696$; $p<0.05$), başlangıçtaki

beşinci saniye hızı ($r=-0.651$; $p<0.05$), 20. dakikadaki beşinci saniye hızı ($r=-0.761$; $p<0.01$) ve 30. dakika beşinci saniye hızı ($r=-0.826$; $p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır.

Neostigmin grubunda ise 7. gün fotoğraf nekroz değeri ile tüm ölçüm parametreleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 6.14).

Tablo 6.14: Farklı süre ve ölçümlerde 7. gün fotoğraf nekroz ile diğer ölçüm parametreleri arasındaki ilişki

	Kontrol (n=12)	Sugammadex (n=11)	Neostigmin (n=10)
Maksimum dolun hızı			
0. dakika	-0.095	-0.217	-0.390
20. dakika	-0.102	-0.741**	-0.553
30. dakika	-0.086	-0.696*	-0.572
7. gün	-0.634*	-0.459	-0.479
Ingress			
0. dakika	-0.176	0.032	-0.055
20. dakika	-0.421	0.069	-0.301
30. dakika	-0.354	0.000	-0.310
7. gün	-0.604*	-0.275	-0.030
Ingress rate			
0. dakika	-0.560	0.019	-0.420
20. dakika	-0.445	-0.173	-0.372
30. dakika	-0.278	-0.415	-0.311
7. gün	-0.163	0.028	0.139
Maksimum dolun hızı yüzdesi			
20. dakika	-0.172	-0.312	-0.297
30. dakika	-0.002	-0.413	-0.467
7. gün	-0.396	-0.193	-0.267
Ingress rate yüzdesi			
20. dakika	0.200	0.037	0.207
30. dakika	0.246	-0.257	0.444
7. gün	0.107	0.064	0.505
Beşinci sn hız			
0. dakika	-0.489	-0.651*	-0.103
20. dakika	-0.421	-0.761**	-0.067
30. dakika	-0.375	-0.826**	-0.188
7. gün	-0.651*	-0.495	-0.401

7. TARTIŞMA

7.1. Histopatolojik İncelemeler

Bu çalışmada sugammadeks adlı ilacın fleplerin vasküler yapısına ve dorsal flep dokusuna herhangi bir zararı olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada bu kapsamda sugammadeks verilen deney grubu ile SF verilen negatif kontrol grubu ve neostigmin verilen pozitif kontrol grubu kıyaslanmıştır.

Bu çalışmada ülser, nekroz, PMNL, MNHİ, ödem, kollajen yoğunluğu, fibroblast poliferasyonu ve neovasküler yoğunluk düzeyleri her üç grupta da birbirine benzer çıkmıştır ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Bu bakımdan, genel değerlendirmede sugammadeksin SF verilen negatif kontrol grubu ve neostigmin verilen pozitif kontrol grubu ile dorsal flep doku histopatolojisine benzer şekilde etki gösterdiği görülmektedir. Bu durum göz önüne alındığında sugammadeksin flep histopatolojisine olumsuz bir etkisinin olduğu söylenememektedir.

Ancak bu çalışmada sabit ve tek bir sugammadeks dozu kullanıldığından doz bağımlı toksisite açısından yorum yapılamamaktadır. Hancı ve arkadaşlarının tavşan kulaklarına intraarteriyel olarak 4 mg/kg dozunda sugammadeks enjeksiyonu sonrası bağ dokuda gösterdikleri düz kas hipertrofisi bu çalışmada gözlenmemiştir (3).

7.2. SPY Verileri

7.2.1. Maksimum Dolum Hızları ve Maksimum Dolum Hızı Yüzdeleri

Bu çalışmada maksimum dolum hızı ve maksimum dolum hızı yüzdesi başlangıçta yani 0. dakika ölçümlerinde üç grupta da anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Başlangıçta maksimum dolum hızının en büyük değeri Kontrol grubunda (0.19) olup, bunu sırasıyla Sugammadeks grubu (0.17) ve Neostigmin grubu (0.13) izlemektedir. Ancak maksimum dolum hızının ve maksimum dolum hızı yüzdesinin üç grup arasındaki farkları 0. dakika ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Çalışmanın 20. dakika ölçümünde de, maksimum dolum hızları ve maksimum dolum hız yüzdelерinin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Maksimum dolum hızı 20. dakikada Kontrol grubunda (0.18) en yüksek olup, bunu Neostigmin (0.17) ve Sugammadeks (0.16) grupları izlemektedir. Maksimum dolum hız yüzdesi ise Neostigmin grubunda (130.60) en yüksektir ve bunu sırasıyla Sugammadeks (101.09) grubu ile Kontrol grubu (98.83) izlemektedir. *Ancak maksimum dolum hızının ve maksimum dolum hızı yüzdesinin üç grup arasındaki farkları 20. dakika ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).*

Çalışmanın 30. dakika ölçümünde Kontrol grubunun (0.19) maksimum dolum hızı ile Sugammadeks grubunun (0.19) maksimum dolum hızları birbirine yakın olup, Neostigmin grubunun (0.18) maksimum dolum hızından daha yüksektir. Maksimum dolum hızlarının 30. dakika değeri ise Neostigmin grubunda (141.10) en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla Sugammadeks (119.55) grubu ve Kontrol grubu izlemektedir. *Ancak maksimum dolum hızının ve maksimum dolum hızı yüzdesinin üç grup arasındaki farkları 30. dakika ölçümlerinde de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).*

7. günde ise maksimum dolum hızı en yüksek Neostigmin grubunda (0.66) ölçülürken, bunu sırasıyla Sugammadeks grubu (0.55) ve Kontrol grubu (0.48) izlemektedir. Maksimum dolum hızı yüzdesinin 7. gün değeri ise Neostigmin grubunda (515.30) en yüksek düzeyde olup, bunu Sugammadeks grubu (370.27) ve Kontrol grubu (330.00) izlemektedir. Ancak 7. günde de, maksimum dolum hızı ve maksimum dolum hızı yüzdeleri birbirlerine yakın değerler almıştır. Maksimum dolum hızı ile maksimum dolum hızı yüzdesi parametrelerinin üç grup içerisinde sıralaması, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber 7. günde birbiriyle daha uyumludur. Buradan hareketle, cerrahi sonrası süre ilerledikçe, maksimum dolum hızı ve maksimum dolum hızı yüzdesinin değişiminin daha stabil hale geldiğini ifade etmek mümkündür. *Bu nedenle, sugammadeks ve neostigmin kullanımının maksimum dolum hızı ve maksimum dolum hızı yüzdesine 7. günde de anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmektedir ($p>0.05$).*

Daha büyük örneklem sayılarında farkların anlamlı çıkması mümkün olabileceği gibi mevcut durumda bu farklar istatistiksel bakımdan bir önem taşımamaktadır.

Çalışmada maksimum dolum hızının ve maksimum dolum hızı yüzdesinin Kontrol grubunda başlangıca göre 7. günde, 20. dakikaya göre 7. günde ve 30. dakikaya göre 7. günde anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür. Ancak başlangıca göre 20. dakika ve 30. dakika farkları ile 20. ve 30. dakika farkları anlamlı değildir. Sugammadeks grubunda da benzer bir durum söz konusu olup, 7. gün değerleri başlangıca, 20. ve 30. dakika değerlerine göre

anlamli şekilde farklılaşmaktadır. Neostigmin grubunda da benzer bir durum söz konusu olup, her üç grupta da dolum hızı ve yüzdesi zamana göre benzer bir değişim eğilimi göstermiştir.

7.2.2. Beşinci Saniye Hızları

Bu çalışmada başlangıç yani 0. dakika ölçümünden elde edilen beşinci saniyedeki hız parametresi üç grupta da birbirine yakın olup, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Başlangıç ölçümlerinde beşinci saniye hızının en yüksek değeri Sugammadeks grubunda (0.90) olup, bunu sırasıyla kontrol grubu (0.69) ve neostigmin grubu (0.66) izlemektedir. Ancak bu farklar istatistiksel açıdan önemli düzeyde değildir ve üç grubun beşinci saniye hızlarının başlangıç, yani 0. dakika ölçümleri arasındaki farkları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$).

Beşinci saniye hızının 20. dakikadaki değeri Sugammadeks grubunda (0.92) en yüksek değere sahipken, bunu Kontrol grubu (0.78) ve Neostigmin grubu (0.77) izlemektedir. *Ancak bu farklar istatistiksel açıdan önemli düzeyde değildir ve üç grubun beşinci saniye hızlarının 20. dakika ölçümleri arasındaki farkları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$).*

Çalışmanın 30. dakika ölçümlerinde beşinci saniye hızı Sugammadeks grubunda (0.94) en yüksek düzeydedir ve bunu sırasıyla Kontrol grubu (0.88) ve Neostigmin grubu (0.77) izlemektedir. *Grupların 30. dakikada ölçülen beşinci saniye hızları da, birbirine yakındır ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).*

Çalışmanın 7. gün ölçümlerinde de, beşinci saniye hızı Neostigmin grubunda (1.25) en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla Kontrol grubu (1.24) ve Sugammadeks grubu (1.21) izlemektedir. *Yine 7. günde de, Sugammadeks ya da Neostigmin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim olmamıştır ($p>0.05$).*

Bu çalışmada kontrol grubunda beşinci saniye hızı başlangıca göre 7. günde, 20. dakikaya göre 7. günde ve 30. dakikaya göre 7. günde anlamlı derecede farklılık göstermiştir. Sugammadeks grubunda ise sadece başlangıca göre 7. günde anlamlı derecede farklılaşmıştır. Neostigmin grubunda kontrol grubuna benzer bir değişim olup, başlangıca göre 7. günde, 20. dakikaya göre 7. günde ve 30. dakikaya göre 7. günde anlamlı derecede farklılık göstermiştir. Zamana göre değişimler incelendiğinde, beşinci saniye hızının değerlerinin de Sugammadeks ve Neostigmin kullanımı ile ilişkili olmadığı ifade edilebilmektedir.

7.2.3. Ingress, Ingress Rate ve Ingress Rate Yüzdesi

Başlangıç ölçümünde Ingress parametresinin en yüksek değeri Sugammadeks grubunda (13.24) olup, bunu sırasıyla Neostigmin grubu (4.40) ve Kontrol grubu (4.29) izlemektedir. Ingress rate parametresinin en yüksek değeri Sugammadeks grubunda (0.98) olup, bunu sırasıyla Neostigmin grubu (0.28) ve Kontrol grubu (0.27) izlemektedir. *Ancak Ingress, Ingress rate ve Ingress rate yüzdesi değerleri başlangıçta yani 0.dakikada üç grup için de, birbirine yakın düzeylerde ve gruplar arasındaki fark başlangıç yani 0. dakikada istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).*

Çalışmanın 20. dakika ölçümünde de, Ingress ile ilişkilendirilen üç parametrenin yani Ingress, Ingress rate ve Ingress rate yüzdesi değerlerinin de, gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Ingress 20. dakikadaki değeri Kontrol grubunda (13.77) en yüksek değere sahip olup, bunu sırasıyla Sugammadeks (11.60) ve Neostigmin grupları (11.17) izlemektedir. Ingress rate 20. dakikadaki değeri ise Neostigmin grubunda (0.68) en yüksek değerde olup, bunu Sugammadeks (0.66) ve Kontrol grubu (0.57) izlemektedir. Ingress rate yüzdesinde ise 20. dakikadaki değerlerinde Neostigmin grubu (346.30) en yüksek değere sahip olup, bunu sırasıyla Kontrol grubu (255.00) ve Sugammadeks grubu (196.64) izlemektedir. *Ancak Ingress ile ilişkilendirilen üç parametreye ait değerler üç grupta da, gruplar arasındaki bu farklar 20. dakikada istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).*

Çalışmanın 30. dakika ölçümünde Ingress parametresinin Sugammadeks grubu değeri (18.59) en yüksek olup, bunu Neostigmin grubu (17.45) ve Kontrol grubu (15.83) izlemektedir. Ingress rate 30. dakika ölçümü en yüksek düzeyi Sugammadeks grubunda (1.05) olup, bunu Neostigmin (1.03) ve Kontrol grubu (0.65) izlemektedir. Ingress rate yüzdesinin 30. dakika ölçüm düzeyi Neostigmin grubunda (485.80) en yüksek düzeyde olup, bunu Sugammadeks (430.09) ve kontrol grubu (317.33) izlemektedir. *Her üç grubun da 30. dakika ölçümünde Ingress, Ingress rate ve Ingress rate yüzdelерinin farkları birbirine yakın olup, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).*

Çalışmanın 7. gününde ise Ingress değeri kontrol grubunda (27.98) en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla Sugammadeks grubu (27.72) ve Neostigmin grubu (27.11) izlemektedir. Ingress rate 7. gün değeri en yüksek Neostigmin grubunda (3.20) olup, bunu Sugammadeks grubu (2.98) ve Kontrol grubu (2.90) izlemektedir. Ingress rate 7. gün düzeyi ise Kontrol grubunda (2131.08) en yüksek düzeyde olup, bunu Neostigmin grubu (1961.80) ve

Sugammadeks grubu (1294.00) izlemektedir. *Çalışmanın 7. gününde de, Ingress ile ilişkili üç parametreye ait (Ingress, Ingress rate ve Ingress rate yüzdesi) değerlerin, gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).*

Ingress parametrelerinin başlangıç, 20. dakika, 30. dakika ve 7. gün ölçüm değerleri arasında üç parametre için de farklarının istatistiksel olarak anlamlı olmaması, Ingress, Ingress rate ve Ingrass rate yüzdesi ile sugammadeks ve neostigmin kullanımı arasında bir ilişkinin de olmadığı anlamına gelmektedir. Çünkü bir ilişkinin ya da korelasyonun anlamlı çıkabilmesi için, öncelikle gruplar arasında anlamlı farklılıkların olması gerekmektedir (96).

Bu çalışmada kontrol grubunun Ingress değeri başlangıca göre 20. dakika, 30. dakika ve 7. gün ölçümlerinde anlamlı derecede farklılaşırken, 20. dakika ile 30. dakika değerleri birbirine yakındır ve farkları anlamlı değildir. Bunun dışındaki tüm ölçüm zamanları arasındaki farklar kontrol grubu için anlamlıdır. Aynı durum Ingress rate ve Ingress rate yüzdesi parametreleri için de geçerlidir.

Sugammadeks grubunda ise Ingress ve Ingress rate parametrelerinin başlangıç ile 7. gün ve 20. dakika ile 7. gün arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıdır. Neostigmin grubunda Ingress ve Ingress rate ile Ingress rate yüzdesinin başlangıca göre 20. dakika, 30. dakika ve 7. gün ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. Zaman içerisindeki bu değişimler incelendiğinde, Neostigmin grubunda Ingress ile ilgili daha düzenli bir değişimin olduğu, ancak üç grup arasında da anlamlı farklılıkların olmadığı görülmektedir.

Daha geniş örnekleme de, benzer sonuçların elde edileceği, değişim eğilimlerinin sugammadeks ya da neostigmin ile ilişkili olmadığı da öne sürülebilmektedir.

7.2.4. SPY Nekroz Değerleri

SPY nekroz ölçümlerinin 0. dakikadaki en yüksek değeri Neostigmin grubunda (50.50) olup, bunu sırasıyla Kontrol grubu (48.17) ve Sugammadeks grubu (40.27) izlemektedir. *Ancak başlangıç yani 0. dakika için SPY nekroz değerleri üç grupta da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ve birbirine yakın değerler ortaya çıkmıştır ($p>0.05$).*

Çalışmanın 20. dakika ölçümlerinde de, her üç grubun SPY nekroz değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Grupların değerleri

incelendiğinde, 20. dakikada SPY nekroz değeri kontrol grubunda (36.92) en yüksek düzeyde olup, bunu neostigmin grubu (35.00) ve sugammadeks grubu (31.91) izlemektedir.

Çalışmanın 30. dakikasinda SPY nekroz değeri en yüksek sugammadeks grubunda (33.00) olup, bunu sırasıyla kontrol grubu (32.08) ve neostigmin grubu (30.40) izlemektedir. *SPY nekroz ölçümü açısından 30. dakika değerlerinin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).*

Çalışmanın 7. gününde en yüksek SPY nekroz değeri kontrol grubunda (25.92) olup, bunu sırasıyla neostigmin (22.20) ve sugammadeks grubu (22.18) izlemektedir. *Ancak 7. günde de, SPY nekroz değerlerinin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).*

Dolayısıyla, sugammadeks veya neostigmin kullanımının SPY cihazı yardımıyla ölçülen nekroz değerleri açısından 0. dakikada, 20. dakikada, 30. dakikada ve 7. günde anlamlı bir farka neden olmadığı görülmektedir.

Bu çalışmada SPY nekroz değerlerinin zaman içerisindeki değişimi kontrol grubunda sadece başlangıç ile 7. gün ölçümleri arasında anlamlı olarak görülmüştür. Sugammadeks ve Neostigmin gruplarında da benzer durum söz konusu olup, sadece başlangıç ile 7. gün ölçümleri arasında anlamlı olarak görülmüştür. *SPY nekrozun zaman içerisindeki değişimi üç grupta da benzer şablonlarda olup, sugammadeks ya da neostigmin kullanımının SPY nekroz üzerinde doğrudan ve anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.*

Daha geniş örneklem ile yapılacak ölçümlerde de, farkın anlamlı çıkmasına olanak verecek bir eğilim ya da değişim grafiği görülmemektedir. Nitekim korelasyon analizi sonuçları da, bu durumu desteklemektedir.

7.3. Fotoğraf Nekroz Değerleri

Fotoğraf nekroz değeri, yani 7. günde çekilen fotoğraflar üzerinden ölçülen nekroz ölçümlerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu nedenle, aradaki korelasyon da anlamlı çıkmamıştır. *Diğer bir ifadeyle, kontrol grubuna göre sugammadeks ya da neostigmin kullanımı, 7. gün ölçülen foto nekroz üzerinde anlamlı bir farklılığa neden olmamaktadır ($p>0.05$).*

Ancak korelasyon analizlerini grupların kendi içerisinde incelediğimizde, sugammadeks grubunda 7. gün foto nekroz üzerinde 20. dakika ve 30. dakika maksimum

dolum hızlarının ve başlangıç, 20. dakika ve 30. dakika ölçümlerindeki beşinci saniye hızının etkisi anlamlıdır. Neostigmin grubunda ise 7. gün foto nekroz ile tüm ölçüm zamanlarındaki tüm parametrelerin ilişkisi anlamlı değildir. *Buradan hareketle, sugammadeks grubundaki 7. gün foto nekrozun kontrol edilebileceği ya da öngörülebileceği parametrelerin olduğunu, ancak neostigmin grubunda böyle parametrelerin olmadığını ifade etmek mümkündür. Bu bilgi sugammadeks kullanıldığında nekroz oranlarının daha kolay tahmin edilebileceği anlamına da gelmektedir Bu veri düşünüldüğünde eğer cerrahi müdahale yapılan flepte herhangi bir nedenle iskemiye yatkınlık olduğu tahmin ediliyorsa sugammadeks kullanımı ile iskemi riskinin artmasının mümkün olabileceği de akılda tutulmalıdır.*



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada elde edilen sonuçlar, sugammadexin aktarılabilecek olan dokunun vasküler beslenmesine, dokunun yaşayabilirliğine ve meydana gelebilecek dolaşım problemlerine olan etkisinin, bilinen ve pozitif kontrol grubu olan neostigmin ve SF verilen negatif kontrol grubu ile benzer olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle zaman içerisindeki floresans değişimini gösteren analizlerde, bu değişimler negatif kontrol grubu ve neostigmin yani pozitif kontrol grubu ile yüksek ölçüde benzerlik göstermektedir.

Kontrol, neostigmin ve sugammadexin grupları arasındaki farkların başlangıç yani 0. dakikada, 20. dakikada, 30. dakikada ve 7. günde anlamlı olmaması, sugammadexin ilacının maksimum dolma hızı ve yüzdesi, beşinci saniye hızı, Ingress ile Ingress parametreleri, ülser, nekroz, PMNL, MNHİ, ödem, kollajen yoğunluğu, fibroblast poliferasyonu ve neovasküler yoğunluk düzeyleri ve makroskopik nekroz oranları bakımından kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

Dolayısıyla bu çalışmadaki dozlarda sugammadexin kullanımının, mevcut literatürde bilinen ve en yaygın kullanılan parametreler açısından, ilacın aktarılması planlanan dokuların yapısına veya dokuların kan dolaşımına, bilinen yöntemlerin dışında veya ilaca özgü herhangi bir zarar vermediğini göstermektedir. Bu bakımdan araştırma sonuçları, sugammadexin kullanımının, deneyde kullanılan ve bilinen diğer kimyasallara göre daha fazla zararlı olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla, sugammadexin sağlamış olduğu tüm faydalar, diğer benzer yöntemlere göre aynı düşük derecedeki zararı içermektedir.

Sugammadexin hakkında, bu çalışmada incelenen parametrelerin dışında dokular ya da dokuların kan dolaşımı üzerinde başka olumsuz etkileri olabilecek çalışmalar için yeni parametreler gelecekte bakılabilir ve mevcut çalışma ileriye taşınabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Ledowski T. Muscle relaxation in laparoscopic surgery: what is the evidence for improved operating conditions and patient outcome? A brief review of the literature. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2015;25(4):281-5.
2. Kheterpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, Shah NJ, Bash LD, Colquhoun DA, et al. Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER) A Multicenter Matched Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1371-81.
3. Hancı V, Özbilgin Ş, Özbal S, Kamacı G, Ateş H, Boztaş N, et al. Evaluation of the effects of intra-arterial sugammadex and dexmedetomidine: an experimental study. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2016;66:456-64.
4. Neely GA, Sabir S, Kohli A. Neostigmine. *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.
5. Yavas T, Serin M, Bayramicli M. Calculation of contraction patterns in rat skin flap model. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2017;51(2):95-8.
6. McFarlane R, DeYoung G, Henry R, McFarlane R. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plastic and reconstructive surgery*. 1965;35(2):177-82.
7. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surgical innovation*. 2016;23(2):166-75.
8. Wang D, Chen W. Indocyanine Green Angiography for Continuously Monitoring Blood Flow Changes and Predicting Perfusion of Deep Inferior Epigastric Perforator Flap in Rats. *Journal of Investigative Surgery*. 2019:1-8.
9. Songur MK, Akdemir O, Lineaweaver WC, Cavusoglu T, Ozsarac M, Aktug H, et al. Comparison of skin effects of immediate treatment modalities in experimentally induced hydrofluoric acid skin burns. *International Wound Journal*. 2015;12(6):716-23.
10. Champaneria MC, Workman AD, Gupta SC. Sushruta: father of plastic surgery. *Annals of plastic surgery*. 2014;73(1):2-7.
11. Mathes SJ. *Plastic surgery*: Saunders; 2006.
12. Tewari M, Shukla H. Sushruta:'The Father of Indian Surgery'. *Indian Journal of Surgery*. 2005;67(4):229-30.
13. Zimble MS. Gaspare Tagliacozzi (1545-1599): renaissance surgeon. *Archives of facial plastic surgery*. 2001;3(4):283-4.
14. Manchot C. *The cutaneous arteries of the human body*: Springer; 2013.
15. Hirsch C, Spalteholz W. Coronararterien und Herzmuskel: Anatomische und experimentelle Untersuchungen. *Deutsch Med Wchnschr*. 1907;33:790-5.
16. d'Alcontres FS, Delia G, Lupo F, Longo M, Granata F, Pelissier P. 16 Imaging in Surgical Strategies for Facial Reconstruction. *Imaging for Plastic Surgery*. 2014:293.
17. Freshwater MF, Su C, Hoopes JE. Joseph Constantine Carpue: first military plastic surgeon. *Mil Med*. 1977;142(8):603-6.

18. Maxwell GP. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plastic and reconstructive surgery*. 1980;65(5):686-92.
19. Esser J. Studies in plastic surgery of the face: I. Use of skin from the neck to replace face defects. II. Plastic operations about the mouth. III. The epidermic inlay. *Annals of Surgery*. 1917;65(3):297.
20. Milton S. Pedicled skin-flaps: the fallacy of the length: width ratio. *Journal of British Surgery*. 1970;57(7):502-8.
21. McGregor IA. The temporal flap in intra-oral cancer: its use in repairing the post-excisional defect. *British Journal of Plastic Surgery*. 1963;16:318-35.
22. Bakamjian V. A technique for primary reconstruction of the palate after radical maxillectomy for cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1963;31(2):103-17.
23. Orticochea M. The musculo-cutaneous flap method: an immediate and heroic substitute for the method of delay. *British Journal of Plastic Surgery*. 1972;25:106-10.
24. Ponten B. The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg. *British Journal of Plastic Surgery*. 1981;34(2):215-20.
25. Taylor G, Palmer J. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 1987;40(2):113-41.
26. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *British journal of plastic surgery*. 1989;42(6):645-8.
27. O'Brien BM, Hickey MJ, Hurley JV, Dvir E, Khazanchi RK, Pederson WC, et al. Microsurgical transfer of the greater omentum in the treatment of canine obstructive lymphoedema. *British journal of plastic surgery*. 1990;43(4):440-6.
28. McLEAN DH, BUNCKE Jr HJ. Autotransplant of omentum to a large scalp defect, with microsurgical revascularization. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1972;49(3):268-74.
29. Allen RJ. The superior gluteal artery perforator flap. *Clinics in plastic surgery*. 1998;25(2):293-302.
30. Hong JP, Song S, Suh HSP. Supermicrosurgery: principles and applications. *Journal of Surgical Oncology*. 2018;118(5):832-9.
31. Lucas JB. The physiology and biomechanics of skin flaps. *Facial Plastic Surgery Clinics*. 2017;25(3):303-11.
32. Kerrigan CL. Skin flap failure: pathophysiology. *Plastic and reconstructive surgery*. 1983;72(6):766-77.
33. Daniel R. Principles and physiology of skin flap surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1990;73:225-378.
34. Harder Y, Schmauss D, Wettstein R, Egaña JT, Weiss F, Weinzierl A, et al. Ischemic tissue injury in the dorsal skinfold chamber of the mouse: a skin flap model to investigate acute persistent ischemia. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2014(93):e51900.
35. Schmauss D, Weinzierl A, Schmauss V, Harder Y. Common rodent flap models in experimental surgery. *European Surgical Research*. 2018;59(3-4):255-64.
36. Kawamata S, Ozawa J, Hashimoto M, Kurose T, Shinohara H. Structure of the rat subcutaneous connective tissue in relation to its sliding mechanism. *Archives of histology and cytology*. 2003;66(3):273-9.

37. Houseman ND, Taylor GI, Pan W-R. The angiosomes of the head and neck: anatomic study and clinical applications. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;105(7):2287-313.
38. ADAMSON JE, HORTON CE, CRAWFORD HH, AYERS Jr WT. Studies on the action of dimethyl sulfoxide on the experimental pedicle flap. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1967;39(2):142-6.
39. Hammond DC, Brooksher RD, Mann RJ, Beernink JH. The dorsal skin-flap model in the rat: factors influencing survival. *Plastic and reconstructive surgery*. 1993;91(2):316-21.
40. Kelly CP, Gupta A, Keskin M, Jackson IT. A new design of a dorsal flap in the rat to study skin necrosis and its prevention. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*. 2010;63(9):1553-6.
41. Jones M, Zhang F, Blain B, Guo M, Cui D, Dorsett-Martin W, et al. Influence of recipient-bed isolation on survival rates of skin-flap transfer in rats. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2001;17(08):653-60.
42. Kaufman T, Angel MF, Eichenlaub E, Levin M, Hurwitz DJ, Futrell JW. The salutary effects of the bed on the survival of experimental flaps. *Annals of plastic surgery*. 1985;14(1):64-73.
43. Khouri R, editor *Standardizing the dorsal rat flap*. *Surgical Forum*; 1986.
44. Conoyer J, Toomey J, editors. *Dorsal skin flaps in rats as an experimental model*. *Surgical forum*; 1979.
45. Seyed Jafari SM, Shafighi M, Beltraminelli H, Geiser T, Hunger RE, Gazdhar A. Improvement of flap necrosis in a rat random skin flap model by in vivo electroporation-mediated HGF gene transfer. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017;139(5):1116e-27e.
46. Fourman MS, Gersch RP, Phillips BT, Nasser A, Rivara A, Verma R, et al. Comparison of laser Doppler and laser-assisted indocyanine green angiography prediction of flap survival in a novel modification of the McFarlane flap. *Annals of Plastic Surgery*. 2015;75(1):102-7.
47. Uzun Ş, Yüce Y. Sugammadex: Nöromusküler Bloğun Geri Çevrilmesinde Yeni Bir Yaklaşım. *Journal of Anesthesia–JARSS*. 2015;23(1):4-10.
48. Mostoller K, Wrishko R, Maganti L, Herring WJ, van Zutphen-van Geffen M. Pharmacokinetics of sugammadex dosed by actual and ideal body weight in patients with morbid obesity undergoing surgery. *Clinical and Translational Science*. 2021;14(2):737-44.
49. Yang LP, Keam SJ. Sugammadex. *Drugs*. 2009;69(7):919-42.
50. Köksal E, Üstün YB, Kaya C, Şahin AR, Şahinoğlu AH. Elektrokonvülsif tedavide rokuronyum-sugammadex ve süksinilkolinin derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2015;16(3).
51. Kubat H, Tetiker S, Çelik M. Sugammadex uygulamalarımızın retrospektif incelenmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;12(2):202-9.
52. Tayfun E. Sugammadex. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015;16(4):273-8.
53. Biricik E. Myasthenia gravis tanılı hastada sugammadex kullanımı. *Ege Tıp Dergisi*. 2016;55(2):82-3.
54. Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemec M, Blobner M, et al. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology*. 2014;121(5):969-77.

55. Mirakhur R. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia*. 2009;64:45-54.
56. Bostan H, Kalkan Y, Tomak Y, Tumkaya L, Altuner D, Yılmaz A, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex and resulting histopathological effects in rat kidneys. *Renal failure*. 2011;33(10):1019-24.
57. Yoshioka N, Hanazaki M, Fujita Y, Nakatsuka H, Katayama H, Chiba Y. Effect of sugammadex on bronchial smooth muscle function in rats. *Journal of Smooth Muscle Research*. 2012;48(2_3):59-64.
58. Destegül E, Destegül D, Kocaöz F. Effect of Sugammadex on Coagulation Parameters in Cesarean Section Patients a Prospective Controlled Observational Study. *European Journal of Therapeutics*. 2021;27(4):293-8.
59. Güzelce D, Kendigelen P, Çiğdem Tütüncü A, Kaya G, Altıntaş F. Çocuklarda Sugammadex ve Neostigmin Kullanımının Ekstübasyon Süreleri Açısından Karşılaştırılması. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*. 2016;54(4).
60. Bedirli N, Işık B, Bashiri M, Pampal K, Kurtipek Ö. Clinically suspected anaphylaxis induced by sugammadex in a patient with Weaver syndrome undergoing restrictive mammoplasty surgery: a case report with the literature review. *Medicine*. 2018;97(3).
61. SARGIN M, BORAZAN H, SARITAŞ TB, OTELCİOĞLU Ş. Miyastenia gravis ve sugammadex kullanımı. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2013;2013(3):136-40.
62. Peeters PA, van den Heuvel MW, Heumen Ev, Passier PC, Smeets JM, van Iersel T, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects. *Clinical Drug Investigation*. 2010;30(12):867-74.
63. Tuzcu K, Davarcı I, Karcıoğlu M, Bozdoğan Y, Aydın S, Kekeç L. Neostigminin başarısız olduğu roküronyuma bağlı rezidüel kürarizasyonda Sugammadex kullanımı. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2012;34(2):226-30.
64. Fierro C, Medoro A, Mignogna D, Porcile C, Ciampi S, Foderà E, et al. Severe hypotension, bradycardia and asystole after sugammadex administration in an elderly patient. *Medicina*. 2021;57(1):79.
65. Sánchez M ER, Martínez Torres C, Herrera Calo P, Jiménez I. Uso de sugamadex no paciente quemado: estudo descritivo. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2015;65:240-3.
66. de Kam P-J, El Galta R, Kruithof AC, Fennema H, van Lierop M-J, Mihara K, et al. sugammadex and aspirin on platelet aggregation and coagulation parameters. *Pharmacology and Therapeutics*. 2013;51(12):976-85.
67. Taş N, Demir EY. Elektrokonvulsif Tedavi Anestezisinde Roküronyum-Sugammadex. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2016;8(1):76-84.
68. Torres SM, Duarte DF, Glória AS, Reis C, Moreira JF, Cunha S, et al. Sugammadex administration in pregnant patients undergoing non-obstetric surgery: a case series. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2022;72:525-8.
69. Sarı S, Taşdemir B, Sözkısacık S, Gürsoy F. Side effects of sugammadex use in pediatric patients. *J Clin Exp Invest www.jceionline.org Vol.* 2013;4(3).
70. Lorrain P-E, Schmartz D, Fuchs-Buder T. Neostigmine: mechanism of action, dosing, and factors determining adequacy of recovery following administration. *Current Anesthesiology Reports*. 2018;8(2):145-9.

71. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2018;73(5):631-41.
72. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of myasthenia gravis. *Neurologic clinics*. 2018;36(2):311-37.
73. Tomak Y, Bostan H, Kazdal H. Myasthenia gravisli bir olguda sugammadeks kullanımı. *Turk J Anaesth Reanim*. 2011;39:341-5.
74. Maloney N, Vargas HD. Acute intestinal pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome). *Clinics in colon and rectal surgery*. 2005;18(02):96-101.
75. Pawar D, Singh H. Elapid snake bite. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1987;59(3):385-7.
76. O'Reilly-Shah V, Wolf F, Jabaley C, Lynde G. Using a worldwide in-app survey to explore sugammadex usage patterns: a prospective observational study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017;119(2):333-5.
77. Bartels K, Hunter JM. Neostigmine versus sugammadex: the tide may be turning, but we still need to navigate the winds. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(5):504-7.
78. He J, He H, Li X, Sun M, Lai Z, Xu B. Required dose of sugammadex or neostigmine for reversal of vecuronium-induced shallow residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.3. *Clinical and translational science*. 2022;15(1):234-43.
79. Liao Y, Li Y, Ouyang W. Effects and safety of neostigmine for postoperative recovery of gastrointestinal function: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(12):12507-18.
80. Della Rocca G, Pompei L, Pagan De Paganis C, Tesoro S, Mendola C, Boninsegni P, et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(9):1138-45.
81. Calvey T, Wareing M, Williams N, Chan K. Pharmacokinetics and pharmacological effects of neostigmine in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1979;7(2):149-55.
82. Giraudeau C, Moussaron A, Stallivieri A, Mordon S, Frochot C. Indocyanine green: photosensitizer or chromophore? Still a debate. *Current medicinal chemistry*. 2014;21(16):1871-97.
83. Teng CW, Huang V, Arguelles GR, Zhou C, Cho SS, Harmsen S, et al. Applications of indocyanine green in brain tumor surgery: review of clinical evidence and emerging technologies. *Neurosurgical Focus*. 2021;50(1):E4.
84. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pätilä T, Spillmann T, Tuchin VV, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *International journal of biomedical imaging*. 2012;2012.
85. Desmettre T, Devoisselle J, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Survey of ophthalmology*. 2000;45(1):15-27.
86. Laperche Y, Oudea M-C, Lostanlen D. Toxic effects of indocyanine green on rat liver mitochondria. *Toxicology and applied pharmacology*. 1977;41(2):377-87.

87. Olsen TW, Lim JI, Capone A, Myles RA, Gilman JP. Anaphylactic shock following indocyanine green angiography. *Archives of ophthalmology*. 1996;114(1):97-.
88. Wishart G, Loh S-W, Jones L, Benson J. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2012;38(8):651-6.
89. Burnier P, Niddam J, Bosc R, Hersant B, Meningaud J-P. Indocyanine green applications in plastic surgery: a review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2017;70(6):814-27.
90. Gilmore DM, Khullar OV, Gioux S, Stockdale A, Frangioni JV, Colson YL, et al. Effective low-dose escalation of indocyanine green for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in melanoma. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(7):2357-63.
91. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Annals of plastic surgery*. 2007;59(4):464-72.
92. Narushima M, Yamamoto T, Ogata F, Yoshimatsu H, Mihara M, Koshima I. Indocyanine green lymphography findings in limb lymphedema. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2016;32(01):072-9.
93. Newman MI, Jack MC, Samson MC. SPY-Q analysis toolkit values potentially predict mastectomy flap necrosis. *Annals of Plastic Surgery*. 2013;70(5):595-8.
94. Li K, Zhang Z, Nicoli F, D'Ambrosia C, Xi W, Lazzeri D, et al. Application of indocyanine green in flap surgery: a systematic review. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2018;34(02):077-86.
95. Luna LG. *Manual of histologic methods of the armed forces institute of pathology*: McGraw-Hill; 1968.
96. Cohen L, Manion L, Morrison K. *Research methods in education*: routledge; 2002.