



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE
ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RAT PERFORATÖR FLEP SAĞ KALIMINDA CERRAHİ DELAY,
DAFLON VE TADALAFİL KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. YUNUS EMRE GÖKÇE
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. GÖKTEKİN TENKEKİ**

MERSİN-2024



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE
ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RAT PERFORATÖR FLEP SAĞ KALIMINDA CERRAHİ DELAY,
DAFLON VE TADALAFİL KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. YUNUS EMRE GÖKÇE
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÖKTEKİN TENKEKİ**

**Bu tez BAP 2023-2-TP3-4929 kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir.**

MERSİN-2024

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yapılması zor görüneni doğru şekilde yapmaya cesaretlendiren, bu tezin tamamlanmasında emeklerini esirgemeyen sevgili hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Göktekin TENEKECİ'ye**

Eğitim sürem boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, mesleki etik, iş disiplini ve ahlakı, ekip bilinci, doğru ve etkili iletişimi öğrendiğim saygıdeğer hocalarım **Prof.Dr. Yavuz DEMİR, Prof. Dr. Şakir ÜNAL, Prof. Dr. Alper SARI, Prof. Dr. Nazım GÜMÜŐ** ve **Prof. Dr. Göktekin TENEKECİ'ye**

Bu tezin histopatolojik incelemelerini yapan **Prof. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI** ve **Dr. Damla MELEMEZOĞLU'na** ve istatistiksel değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı **Prof. Dr. Bahar TAŐDELEN'e**

Beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissetiğim asistan arkadaşlarım **Dr. Ali Cem OKTAY, Dr. Duran ÇEKİÇ, Dr. Baver ACABAN, Dr. Erkan PİNEGÖZ, Dr. Recep Okan ÜSTÜN, Dr. Oğuz BOYRAZ, Dr. Vahip KARPINAR, Dr. Murat AKSAÇ, Dr. Atakan Meriç KAHRAMAN, Dr. Erdi KAYA, Dr. Toprak GEÇGEL, Dr. Zeynel TULGAR, Dr. Ege SAK, Dr. Oktay ERKAN, Dr. Tarkan KOZAN, Dr. Ahmet Onurcan DURMUŞ, Dr. Bayram Berkan TOKER, Dr. Doğancan SÖKMEN, Dr. Hakan Fahri SOYLU, Dr. Orhan ZORLU, Dr. Nazım AYDEMİR, Dr. Ahmet Mert TANYERİ, Dr. Nesrin KARAKAYA, Dr. Elif ÖZ DEMİRGİL'e**

Tezimin deney aşamasında gösterdiği fedakarlık ve yardımlar nedeni ile **Dr. Ahmet Onurcan DURMUŞ'a**

Her zaman yanımda olan bugün olduğum kiői haline gelmemde karşılıksız emekleri ve sevgileri olan annem, babam ve kardeőim **Ayhan GÖKÇE, Hava GÖKÇE** ve **Emine Nur GÖKÇE'ye**

İkinci ailem **Durmuş Ali DOĞANER, Neriman DOĞANER** ve **Dr. İsmail Şevket DOĞANER'e**

Her anımda tüm desteği ile yanımda olan sevgili eőim **Dr. Müge GÖKÇE'ye** sonsuz teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1 Flep Tanımı	14
2.2 Flep Tarihçesi.....	14
2.3 Flep Sınıflandırılması	15
2.3.1 Cilt Fleplerinin Sınıflandırılması	15
2.3.1.1 Cormack ve Lamberty Sınıflaması	15
2.3.1.2 Mathes ve Nahai Sınıflaması	16
2.3.1.3 Nakajima Sınıflaması.....	17
2.3.2 Kas Fleplerinin Sınıflandırılması.....	18
2.3.2.1 Mathes ve Nahai Sınıflaması	18
2.3.2.2 Taylor Sınıflaması.....	18
2.3.3 Kemik Fleplerinin Sınıflandırılması	19
2.3.3.1 Serafin Sınıflaması.....	19
2.3.4 Kompozit Fleplerin Sınıflandırılması	20
2.4 Flep Fizyolojisi	21
2.4.1 Derinin Vasküler Anatomisi ve Fizyolojisi.....	21
2.4.2 Anjyozom ve Perforazom Teorisi	21
2.4.3 Flep Elevasyonu Sonrası Meydana Gelen Değişiklikler	23
2.4.4 Flep Sağkalımını Arttırıcı Yöntemler	24
2.4.4.1 Farmakolojik Yöntemler	24
2.4.4.2 Cerrahi Delay Yöntemi	25
2.5 Perforatör Flepler	26
2.6 Sıçanlarda Derin Sirkümfleks İliak Arter Perforatör Flebi.....	28
2.7 Çalışmada Kullanılan Moleküller	29
2.7.1 Tadalafil	29
2.7.2 Daflon	31
2.7.3 İndosiyanin Yeşili (ICG).....	31
2.7.4 SPY Görüntüleme Sistemi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34

3.1 Çalışma Grupları.....	34
3.1.1 Grup 1 (Sham)	34
3.1.2 Grup 2 (Kontrol)	34
3.1.3 Grup 3 (Daflon)	34
3.1.4 Grup 4 (Tadalafil)	35
3.1.5 Grup 5 (Cerrahi Delay).....	35
3.2 Çalışma Yöntemi	35
3.3 Cerrahi Prosedürler	36
3.4 İlaç Uygulaması	39
3.5 Değerlendirme Yöntemleri	41
3.5.1 SPY Anjiyografi Yardımı ile Flep Dolaşımının Değerlendirilmesi	41
3.5.2 Flep Viabilitesinin Makroskopik Olarak Değerlendirilmesi.....	45
3.5.3 Histopatolojik Değerlendirme.....	46
3.5.4 İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	49
4.1 Flep Sağ Kalım Oranlarının Değerlendirilmesi	49
4.2 SPY ile Yapılan Flep Perfüzyon Oranlarının Değerlendirilmesi	51
4.3 Histopatolojik Değerlendirme.....	57
4.3.1 Mikrovasküler Dansitenin Değerlendirilmesi.....	57
4.3.2 Damar Çaplarının Değerlendirilmesi.....	59
4.3.3 Damar Duvar Kalınlıklarının Değerlendirilmesi	61
4.3.4 VEGF ile Boyanmanın Değerlendirilmesi.....	62
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	78
KAYNAKLAR.....	79
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	88
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	90
TABLolar DİZİNİ	92
EKLER	94

ÖZET

Rat Perforatör Flep Sağ Kalımında Cerrahi Delay, Daflon ve Tadalafil Kullanımının Karşılaştırılması

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik cerrahi bilim dalının günlük rutin uygulamalarındaki uğraşının önemli bir kısmı doku defektlerinin onarılmasıdır. Bu defektlerin onarımındaki temel amaç dokunun eski form ve fonksiyonuna en yakın halini en az morbidite ile kazandırmaktır. Rutinde kullanılan birçok farklı yöntem olmasına rağmen en sık başvuru olan yöntem ise flepler ile rekonstrüksiyondur. Perforatör flep kullanımı son iki dekatta çeşitli avantajlarından dolayı artan sıklıkta tercih edilmektedir. Perforatör fleplerde, perforatörün beslediği anatomik ve dinamik bölgenin canlı kaldığı bilimsel raporlarda yer almaktadır ancak potansiyel bölgenin canlı kalmadığı veya farklı oranlarda canlı kaldığı bilinmektedir.

Bu çalışmada hali hazırda klinik kullanımı olan daflon ve tadalafil kullanımının ve cerrahi delay uygulamasının perforatör fleplerde sağ kalımı arttıracığı ve potansiyel bölgedeki flep canlı alanını ve perfüzyonunu arttıracığı hipotezi sınanmıştır. Tadalafil ve daflon kullanımının perforatör fleplerde flep sağ kalımı üzerine etkileri birbirleri ve cerrahi delay ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmada 25 adet erkek Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 5'er adet olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar Grup 1(Sham) , Grup 2(Kontrol), Grup 3(Daflon) , Grup 4(Tadalafil) ve Grup 5 (Cerrahi delay) olarak adlandırıldı. 11x3 cm boyutunda sıçan derin sirkümfleks iliak arter (DSİA) perforatör flebi tasarlandı. Flep I. bölgede DSİA, III. bölgede posterior interkostal arter ve V. bölgede TDA içerecek şekilde 5 eşit parçaya ayrıldı. II. ve IV. bölgelerin choke anastomoz bölgeleri olduğu görüldü. Sham grubunda sadece cerrahi uygulanmıştır. Kontrol grubunda takip eden bir hafta boyunca günde bir kere oral gavaj yolu ile 5 ml serum fizyolojik, Daflon grubunda takip eden 1 hafta boyunca günlük dozu 80 mg/kg olacak şekilde 5 ml daflon çözeltisi, Tadalafil grubunda takip eden 1 hafta boyunca günlük dozu 10 mg/kg ve 5 ml olmak üzere tadalafil

çözeltisi verilmiştir. Cerrahi delay grubunda ise diğer gruplardan farklı olarak flep cerrahisinin ilk aşamasında posterior interkostal arter bağlanmış olup derin sirkümfleks iliak arter ve torakodorsal arter intakt bırakılarak baz alınıp flep kaldırıldı ve yerine suture edildi. Bu şekilde cerrahi delay işlemi uygulandı. 7 gün takip sonrası mevcut insizyonlar kullanılarak torakodorsal arter de bağlandı ve flep derin sirkümfleks iliak arter bazlı hale getirildi ve yerine suture edildi. Cerrahi sonrası 7. günde cerrahi delay haricindeki 4 grup sakrifiye edildi. Cerrahi delay grubunda ise 7. günde flep tekrardan eleve edildi torakodorsal arter bağlandıktan sonra yerine iade edildi ve takipleri sonrası 14. günde sakrifiye edildi. Tüm gruplarda 0. gün postoperatif 1. saat ve sakrifiksasyon öncesi SPY cihazı ile flep perfüzyon ölçümleri sağlandı. Cerrahi delay grubunda ayrıca 7. günde TDA bağlanması öncesi ve sonrasında da SPY cihazı ile perfüzyon ölçümleri yapıldı. Sakrifikasyon sonrası histopatolojik inceleme için numune alındı.

Flep sağ kalım oranları Grup 5'te diğer gruplara göre istatistiki anlamlı daha yüksek izlendi ($p<0,05$). Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2'den istatistik anlamlı daha yüksek flep sağ kalımı oranına sahip olduğu ($p<0,05$), Grup 3 ve Grup 4 arasında ; Grup 3'ün ortalama flep sağ kalım oranı (%86,92), Grup 4'ün ortalama flep sağ kalım oranından(%83,86) yüksek olsa da istatistiki anlamlı farkın olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

V. bölgedeki flep sağ kalım oranları değerlendirildiğinde Grup 3'ün, Grup 1 ve 2'den istatistiki anlamlı daha yüksek flep sağ kalım oranına sahip olduğu ($p<0,05$), Grup 3 ve Grup 4 arasında; Grup 3'ün V. bölgedeki ortalama flep sağ kalım oranı (%44,63), Grup 4'ün V. bölgedeki ortalama flep sağ kalım oranından (%21,29) yüksek olsa da istatistiki anlamlı farkın olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Grup 4 ile Grup 1 ve 2 arasında ise istatistiki anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Grup 5'in, Grup 1,2,3 ve 4'ten istatistiksel anlamlı yüksek flep sağ kalım oranına sahip olduğu saptandı ($p<0,05$).

0. Gün postoperatif 1. saatte yapılan SPY perfüzyon değerlendirmelerinde I. ve II. bölgede gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Sakrifikasyon öncesi yapılan SPY perfüzyon değerlendirmelerinde ise V. bölgede Grup 3,4 ve 5'te Grup 1 ve Grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı yüksek perfüzyon değerlerine sahip olduğu saptandı ($p<0,05$). Grup 5'in perfüzyon

değerleri Grup 1,2,3 ve 4'ten istatikselsel anlamlı daha yüksektir ($p<0,05$). Grup 3 ve Grup 4 arasında ise perfüzyon değerleri açısından istatikselsel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

0. Gün ve sakrifikasyon öncesi SPY perfüzyon değerlendirmeleri karşılaştırdığında Grup 4 ve 5'te IV. ve V. bölgede sakrifikasyon öncesi değerler , 0. Gündeki değerlere göre istatikselsel anlamlı daha yüksektir ($p<0,05$). Grup 3'te ise IV. ve V. bölgede sakrifikasyon öncesi değerler ile 0. Gündeki değerler arasında istatikselsel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$)

Mikrovasküler dansite, damar kalınlıkları ve damar çapları II. bölgeden alınan örnekler ile değerlendirildi.

Mikrovasküler dansite değerlendirildiğinde Grup 3 ve 4 arasında istatistiki anlamlı bir fark olmadığı gibi , Grup 3 ve Grup 4'ün Grup 1 ve Grup 2'ye göre istatistiki anlamlı bir üstünlüğü saptanmamıştır($p>0,05$). Grup 5'in Grup 1'den istatikselsel anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Damar çapları değerlendirildiğinde ise Grup 5'in Grup 1 ve Grup 2'den istatikselsel anlamlı yüksek ortalama damar çapına sahip olduğu saptandı ($p<0,05$). Grup 3 ve Grup 4 arasında istatikselsel anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$).

Damar duvar kalınlıkları değerlendirildiğinde ise Grup 5'te Grup 1,2 ve 4'e göre istatikselsel anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Grup 3 ve Grup 4 arasında istatikselsel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

VEGF boyama ile değerlendirmede ise tüm gruplarda gruplar arası istatikselsel anlamlı fark saptanmadı.

0. Gün postoperatif 1. saatte I. ve II. bölgelerde gruplar arasında istatikselsel anlamlı fark bulunmaması nedeni ile henüz ilaç etkilerinin başlamamış olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmada ilaç uygulaması çalışma ile eş zamanlı başlamıştır, cerrahi öncesi farklı zaman periyotlarında yapılacak medikasyon ile cerrahi geciktirmeye benzer sonuçlara da ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Sakrifikasyon öncesi yapılan perfüzyon ölçümleri ile flep canlı alan oranları uyumlu olarak bulunmuştur.

0. Gün ve sakrifikasyon öncesi değerlendirmeler karşılaştırıldığında tadalafil kullanımı ve cerrahi delay uygulaması IV. ve V. bölgede perfüzyonu

istatistiki anlamlı arttırırken ($p < 0,05$) , daflon kullanımı perfüzyon artışı sağlamış fakat istatistiki anlamlı fark yaratamamıştır ($p > 0,05$). Daflon kullanımı IV. ve V. bölgede istatistiki anlamlı artış sağlayamasa da choke anastomoz damarları üzerinde etkisi olmadığını düşünmüyoruz , aksine mikrovasküler düzeyde inflamasyon ve ödem azaltıcı etkileri ile perfüzyonun devamını sağlayarak sağ kalımı arttırdığını düşünmüyoruz.

Mikrovasküler dansite değerlendirmeleri ışığında daflon ve tadalafilin etkilerini damar sayısı artışı üzerinden yapmadığını düşünmüyoruz.

Damar çapları ve duvar kalınlıkları değerlendirildiğinde ise cerrahi geciktirme uygulaması ile artan damar çapı ve damar duvar kalınlığı cerrahi geciktirmenin bilinen bir mekanizmasıdır.

VEGF boyanmalar ile gruplar arasında fark bulunamaması nedeni ile de anjiyogenezi destekleyici bir bulgu saptayamadık.

Çalışmamızın bulguları daflon, tadalafil ve cerrahi delay uygulamalarının perforatör flep sağ kalımını ve perfüzyon ölçümlerini arttırdığını göstermektedir. Cerrahi delay uygulamasının ise daflon ve tadalafil kullanımına göre flep sağ kalımı üzerine etkileri daha güçlü de olsa invaziv bir işlem olması nedeni ile yaratabileceği morbiditeler, uzamış hastane yatışları, acil durumlarda uygulama şansının olmaması ve artmış maliyetlere sebep olabileceğini düşünmekle beraber flep sağ kalımı üzerine kanıtlanmış bir seçenek olması nedeni ile de seçenekler arasında olacağını söyleyebiliriz. Daflon ve tadalafil kullanımının ise cerrahi müdahalelerden önce belirli bir süre kullanılması durumunda yapılacak olan flep cerrahisinin başarı oranının daha yüksek olabileceğini ve potansiyel bölgenin sağ kalımı açısından cerrahi geciktirmeye benzer sonuçlar elde edilebileceğini düşünmüyoruz.

Anahtar kelimeler: daflon, tadalafil, delay, perforatör flep

ABSTRACT

Comparison of Surgical Delay, Daflon and Tadalafil Use on Rat Perforator Flap Survival

An important part of the daily routine practices of the Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery branch is the repair of tissue defects. The main goal in repairing these defects is to restore the tissue to its closest form and function with the least morbidity. Although there are many different methods commonly used in routine practice, the most frequently utilized method is reconstruction with flaps. The use of perforator flaps has been increasingly preferred over the last two decades due to various advantages. Scientific reports indicate that the anatomical and dynamic regions fed by the perforator remain viable in perforator flaps, but it is known that the potential region may not remain viable or may remain viable at different rates.

In this study, the hypothesis that the use of daflon and tadalafil, which are already in clinical use, and the application of surgical delay would increase the survival of perforator flaps and enhance the viability and perfusion of the flap in the potential region was tested. The effects of the use of tadalafil and daflon on flap survival in perforator flaps were compared with each other and with surgical delay.

In the study, 25 male Wistar-Albino rats were used. The rats were divided into 5 groups with 5 rats in each group. These groups were named as Group 1 (Sham), Group 2 (Control), Group 3 (Daflon), Group 4 (Tadalafil), and Group 5 (Surgical Delay). A 11x3 cm rat deep circumflex iliac artery (DCIA) perforator flap was designed. The flap was divided into 5 equal parts containing DCIA in region I, posterior intercostal artery in region III, and TDA in region V. It was observed that regions II and IV were choke anastomosis areas. In the sham group, only surgery was performed. In the control group, 5 ml of saline was administered orally once a day for one week. In the daflon group, a daily dose

of 80 mg/kg of daflon solution was given for one week. In the tadalafil group, a daily dose of 10 mg/kg and 5 ml of tadalafil solution was administered for one week. In the surgical delay group, unlike the other groups, the posterior intercostal artery was ligated in the first stage of the flap surgery, while the deep circumflex iliac artery and thoracodorsal artery were left intact and the flap was elevated and sutured back in place. This was the surgical delay procedure. On day 7, the thoracodorsal artery was also ligated, converting the flap to a DCIA-based flap, and it was sutured back in place. On the 7th postoperative day, the 4 groups other than the surgical delay group were sacrificed. In the surgical delay group, the flap was re-elevated on the 7th day, the thoracodorsal artery was ligated, and it was returned to its place and sacrificed on the 14th day after follow-up. Flap perfusion measurements were performed using the SPY device at 0 days postoperative, 1 hour, and before sacrifice in all groups. In the surgical delay group, perfusion measurements were also performed using the SPY device before and after the TDA ligation on the 7th day. Samples were taken for histopathological examination after sacrifice.

Flap survival rates in Group 5 were statistically significantly higher than in other groups ($p < 0.05$). Group 3 had statistically significantly higher flap survival rates than Groups 1 and 2 ($p < 0.05$). No statistically significant difference was observed between Group 3 and Group 4, although the mean flap survival rate in Group 3 (86.92%) was higher than in Group 4 (83.86%) ($p > 0.05$). When the flap survival rates in region V were evaluated, it was observed that Group 3 had statistically significantly higher flap survival rates than Groups 1 and 2 ($p < 0.05$). No statistically significant difference was observed between Group 3 and Group 4, although the mean flap survival rate in region V in Group 3 (44.63%) was higher than in Group 4 (21.29%) ($p > 0.05$). No statistically significant difference was found between Group 4 and Groups 1 and 2 ($p > 0.05$). It was found that Group 5 had statistically significantly higher flap survival rates than Groups 1, 2, 3, and 4 ($p < 0.05$).

In the SPY perfusion evaluations performed at 0 days postoperative and 1 hour, no statistically significant difference was found between the groups in regions I and II ($p > 0.05$). In the SPY perfusion evaluations performed before

sacrifice, it was found that Groups 3, 4, and 5 had statistically significantly higher perfusion values than Groups 1 and 2 in region V ($p < 0.05$). The perfusion values of Group 5 were statistically significantly higher than those of Groups 1, 2, 3, and 4 ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between Groups 3 and 4 in terms of perfusion values ($p > 0.05$).

When the SPY perfusion evaluations performed at 0 days and before sacrifice were compared, the values before sacrifice in regions IV and V were statistically significantly higher than the values on day 0 in Groups 4 and 5 ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between the values before sacrifice and the values on day 0 in regions IV and V in Group 3 ($p > 0.05$). Microvascular density, vessel thickness, and vessel diameters were evaluated with samples taken from region II. When the microvascular density was evaluated, no statistically significant difference was found between Groups 3 and 4, and no statistically significant superiority of Groups 3 and 4 over Groups 1 and 2 was found ($p > 0.05$). Group 5 was found to be statistically significantly higher than Group 1 ($p < 0.05$). When the vessel diameters were evaluated, it was found that Group 5 had statistically significantly higher average vessel diameters than Groups 1 and 2 ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between Groups 3 and 4 ($p > 0.05$). When vessel wall thicknesses were evaluated, a statistically significant increase was found in Group 5 compared to Groups 1, 2, and 4 ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between Groups 3 and 4 ($p > 0.05$). No statistically significant difference was found between the groups in the evaluation with VEGF staining.

We think that the drug effects have not yet started due to the absence of statistically significant differences between the groups in regions I and II at 0 days postoperative and 1 hour. In this study, drug administration started simultaneously with the study, and we think that similar results to surgical delay can be achieved with medication administered at different time periods before surgery. The perfusion measurements performed before sacrifice were found to be compatible with the flap viable area ratios. When the evaluations at 0 days and before sacrifice were compared, tadalafil use and surgical delay application

statistically significantly increased perfusion in regions IV and V ($p < 0.05$), while daflon use increased perfusion but did not create a statistically significant difference ($p > 0.05$). Although daflon use did not provide a statistically significant increase in regions IV and V, we do not think that it has no effect on choke anastomosis vessels; on the contrary, we think that it increases survival by maintaining perfusion with its anti-inflammatory and anti-edema effects at the microvascular level.

In light of the microvascular density evaluations, we think that daflon and tadalafil do not exert their effects through an increase in the number of vessels. When vessel diameters and wall thicknesses were evaluated, the increased vessel diameter and wall thickness with surgical delay application is a known mechanism of surgical delay. Due to the lack of differences between the groups in VEGF staining, we could not find a finding supporting angiogenesis.

The findings of our study indicate that daflon, tadalafil, and surgical delay applications increase perforator flap survival and perfusion measurements. Although the effects of surgical delay application on flap survival are stronger than those of daflon and tadalafil use, we think that it may cause morbidity, prolonged hospital stays, lack of application in emergency situations, and increased costs due to being an invasive procedure. However, since it is a proven option for flap survival, we can say that it will be among the options. We think that the use of daflon and tadalafil for a certain period before surgical interventions can increase the success rate of flap surgery and achieve results similar to surgical delay in terms of survival of the potential region.

Keywords: daflon, tadalafil, delay, perforator flap

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi'de en sık karşılaşılan problemlerden birisi doku defektleridir. Bu defektlerin onarımı da günlük pratik uygulamaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Doku defektleri birçok farklı sebep ile meydana gelebilir. En sık görülen etyolojik sebepler arasında travmalar ve maligniteye sekonder gerçekleştirilen rezeksiyonlar sonrası oluşan defektler yer almaktadır. İdeal rekonstrüksiyonda hem görsel olarak en makul görüntüyü elde etmek hem de defekt oluşumundan önceki dönem ile karşılaştırıldığında fonksiyon kaybı varsa bu fonksiyon kaybını gidermek amaçlanır. Görsel olarak en makul görüntüyü elde edebilmek için de benzer dokuların benzer dokular ile rekonstrüksiyonu prensibine sadık kalınması ilave bir avantaj sağlamaktadır. Bundan dolayı defektin komşuluğundaki dokuların kullanımı önem kazanmaktadır. Bu onarım esnasında donör alanda da ek bir morbidite meydana getirmemek çok önemlidir. Flep cerrahisi de defekt onarımında en sık kullanılan yöntemdir. ¹

1987 yılında Taylor ve Palmer tarafından anjiyozom konseptinin tanımlanması sonrasında son yarım yüzyılda flepler ile ilgili bilgiler oldukça gelişmiştir ². Vasküler anatomisinin daha iyi tanımlanması ile perforatör flepler de bu süreçte tanımlanmıştır ³.

Flep nekrozu başarısız rekonstrüksiyon ve yeniden operasyon ihtiyacı ile sonuçlanır. Flep dokusunun kan akımının kesilmesi ya da azalması ile gelişen bu komplikasyonun önüne geçilebilmesi için bugüne dek birçok farklı cerrahi ve medikal prosedür denenmiştir. Perforatör fleplerin yaygınlaşması ve sonrasında perforazom teorisinin ortaya çıkması⁴ ile perforatör flep fizyolojisi daha iyi anlaşılmıştır. Günümüzde en sık kullanılan fleplerden biri olan perforatör fleplerin canlılığını arttırmak için çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada sıçanlarda dorsal perforatör flep modelinde daflon ve tadalafil kullanımının flep sağ kalımı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve cerrahi delay ile karşılaştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Flep Tanımı

Flep, kendi vasküler dolaşımı korunarak veya yeniden oluşturularak transfer edilen doku olarak tanımlanır. Tek başına fasyokutan, muskulokutan, osteokutan ve osteomuskulokutan şekilde planlanabileceği gibi bu dokuları birlikte içererek kompozit olarak da tasarlanabilir. ⁵

2.2 Flep Tarihçesi

Rekonstrüktif cerrahide fleplerin kullanımı M.Ö 600'lere dayanır. Hint cerrah Sushruta Samhita'nın burun rekonstrüksiyonu için kullandığı pediküllü flepler bilinen ilk flep uygulamalarıdır. ⁶ Sonrasında Tagliacozzi iki aşamalı distal bazlı bir kol flebini kullandığı çalışmasını 1597'de Venedik'te yayınladı. ⁷ Sonrasında 1889 yılında Alman anatomist Carl Manchot cilt beslenmesinin vasküler modelini ortaya koymasıyla flep çalışmaları hız kazandı. ⁸ I. Dünya Savaşı esnasında Gillies ve Filatov I.Dünya Savaşı sonrasında sıkça kullanılmış tüp flepleri ile geciktirme (delay) fenomeninden söz etmişlerdir. ⁹ 1900'lerin ortalarında McGregor ve Morgan aksiyel flep kavramını ortaya koymuşlardır. Ayrıca McGregor 1963'te orta yüz ve intraoral defektler için temporalis kas flebini tanımlamıştır. ¹⁰ Sonrasında 1965'te Bakamjian deltopektoral flebi tanımlamıştır. ¹¹ Tanımlanan bu flepler kanser cerrahisinin de ilerlemesine olanak sağlamışlardır. Sonrasında Ger 1971 yılında alt ekstremité için muskulokutan flepleri ¹², 1981 yılında da Ponten fasyokutan flepleri tariflemiştir. ¹³ 1970'ler sonrasında itibaren literatürde yeni tekniklerin çoğalması, farklı fleplerin tarifi, flep sistemlerinin yeni anatomik verileri tanımlandı. Ayrıca teknolojinin gelişmesi ile keşfedilen mikroskop sistemleri ile de mikrocerrahi alanında da ilerleme kaydedilmiştir. 1962'de Malt ve McKhann ilk başarılı replantasyonu gerçekleştirmişlerdir¹⁴. 1969'da Cobbett ilk başarılı serbest toe-to-thumb naklini gerçekleştirmiştir ¹⁵. 1984'te de Song ve arkadaşları serbest anterolateral uyluk flebini tariflemişlerdir ¹⁶. 1989 yılında Koshima ve Soeda perforatör flep kavramını ortaya koymuştur. Inferior epigastrik arter perforatör flebini kullanmışlardır ³.

2.3 Flep Sınıflandırılması

Flepler birçok farklı dokuyu (kas, kemik, tendon, deri vb.) içerebilir. Farklı beslenme paternleri ve farklı hareketlendirme şekillerinde tasarlanabilirler. Bu yüzden tek bir sınıflama mümkün olmamaktadır. Ayırt edici özelliklerine göre farklı sınıflandırmalar mevcuttur.

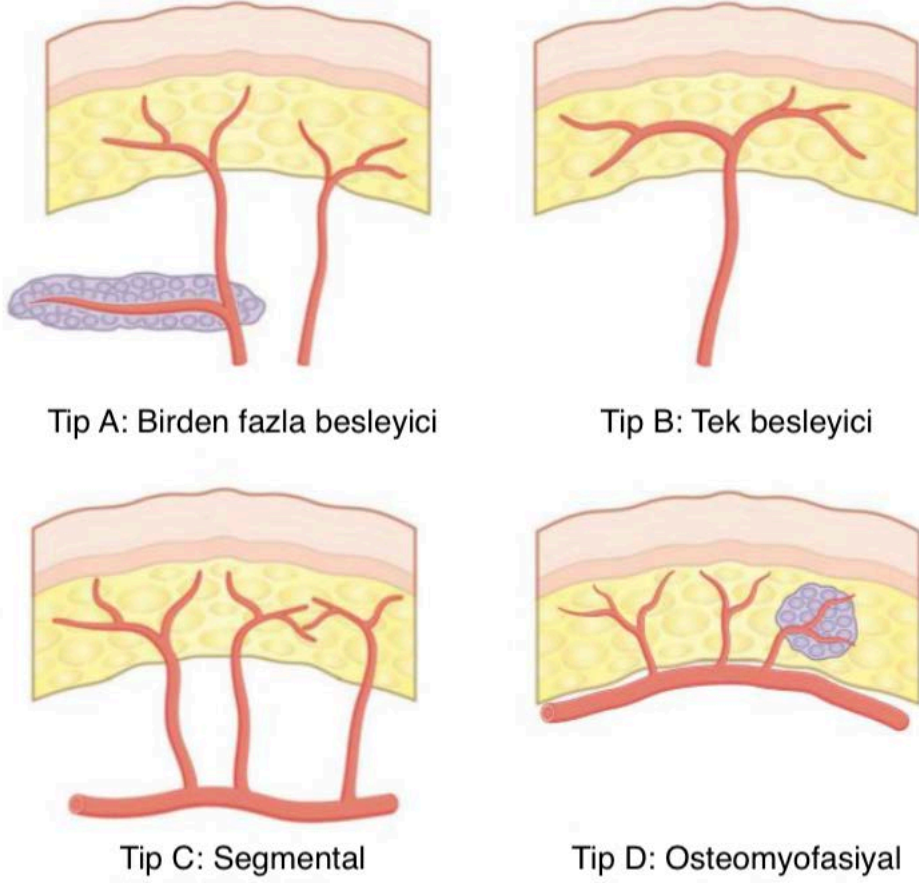
Flepler beslenmelerine direkt kutanöz, septokutanöz ve muskulokutanöz perforatörler olarak ayrılmıştır². Lakin birçok yazar cilt fleplerinin beslenmesi ile alakalı farklı konseptler yayınlamışlardır.

İçeriklerine göre flepler temelde fasyokutan, muskulokutan ve osteokutan olarak sınıflandırılmaktadır.

2.3.1 Cilt Fleplerinin Sınıflandırılması

2.3.1.1 Cormack ve Lamberty Sınıflaması

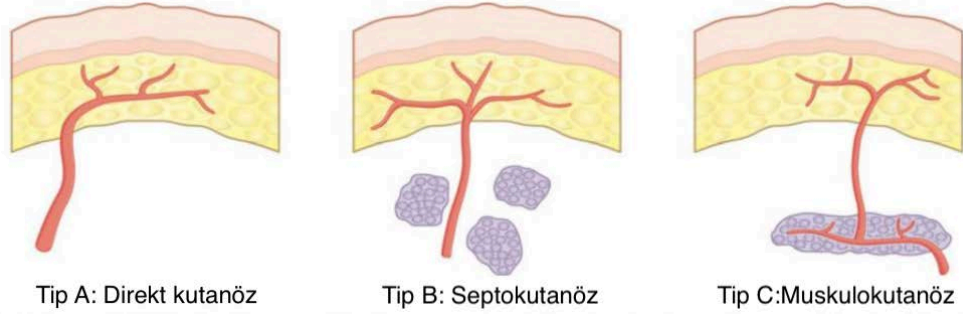
Cormack ve Lamberty 1984'de yayınladıkları çalışmalarında fasyokütan flepleri 4 gruba ayırdılar (Şekil 1) . Tip A; birden fazla fasyal besleyici ya da perforatörleri olan fleplerdir. Bu grubu random tip fleplere benzetmektedirler. Tip B; büyük ve tek bir septokutanöz perforatörü içeren fleplerdir. Tip C; birden çok, küçük septokutanöz dallar içeren fleplerdir. Bu fleplerin ana damarla birlikte kaldırılması gerekmektedir. Tip D ise tıpkı Tip C gibi birden çok, küçük perforatör içerirken flebin kendisi osteomyofasyokütanözdür¹⁷.



Şekil 1. Cilt fleplerinde Cormack&Lamberty Sınıflaması (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13).

2.3.1.2 Mathes ve Nahai Sınıflaması

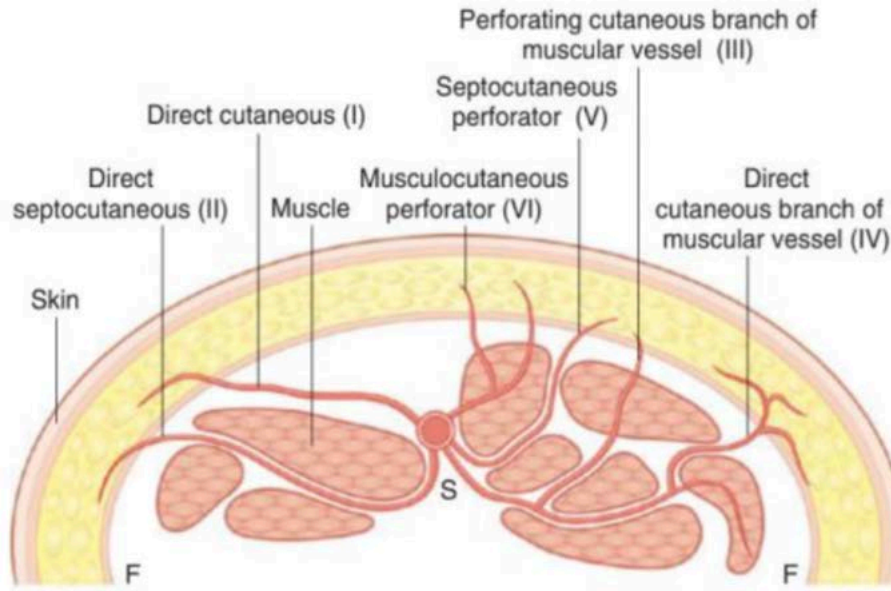
Mathes ve Nahai çalışmalarında Cormack ve Lamberty ile benzer olarak cilt fleplerini besleyici fasyal perforatörlerine göre sınıflandırdılar (Şekil 2) . Tip A; direk kutanöz pedikül ile beslenen flepler(ör: kasık flebi, temporoparyetal fasya flebi), Tip B; pedikülün intermusküler septumdan çıkarak cildi beslediği septokutanöz flepler (ör: lateral kol flebi , radial ön kol flebi) , Tip C; pedikülün kas içerisinde seyrettiği ve içinde bulunduğu kası ve üzerindeki cildi besleyen muskulokutanöz flepler (ör: DIEP flebi) olarak 3'e ayırmışlardır ¹⁸.



Şekil 2. Cilt fleplerinde Mathes&Nahai Sınıflaması (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13).

2.3.1.3 Nakajima Sınıflaması

Nakajima ve arkadaşları ise 1986'daki çalışmalarında cilt fleplerini fasyal perforatörlerine göre 6 farklı gruba ayırmışlardır (Şekil 3). Bunlar I; direkt kutanöz flepler, II; direkt septokutanöz flepler, III; kas damarının perfore ederek cildi beslediği flepler, IV; kas damarının direkt kutanöz dalının beslediği flepler, V; septokutanöz perforatör flepler, VI; muskulokutan perforatör flepler olarak sınıflamışlardır¹⁹.

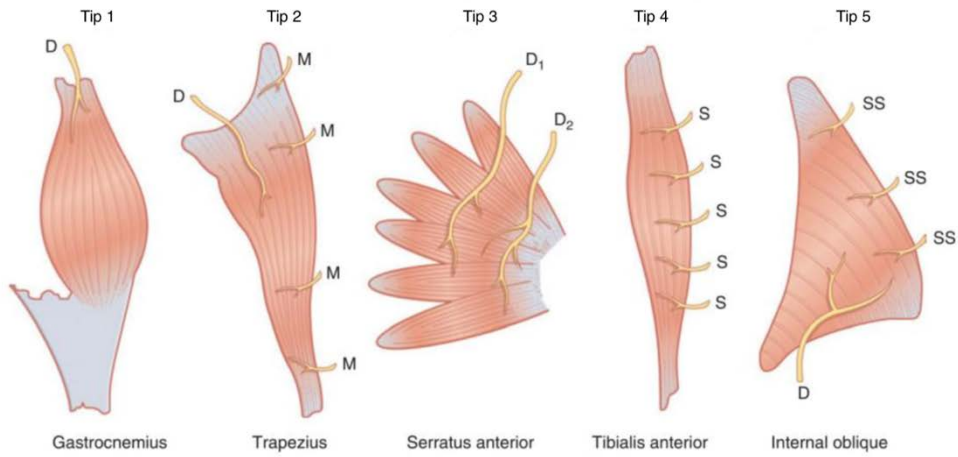


Şekil 3. Cilt fleplerinde Nakajima Sınıflaması (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13).

2.3.2 Kas Fleplerinin Sınıflandırılması

2.3.2.1 Mathes ve Nahai Sınıflaması

Mathes ve Nahai 1981'de yayınladıkları çalışmalarında kas fleplerinin beslenmelerine göre 5 farklı gruba ayırmışlardır (Şekil 4). Tip 1; tek dominant vasküler pedikülün beslediği kas flepleri , Tip 2; tek dominant vasküler pedikül ve tek veya daha çok minör pedikülün beslediği kas flepleri, Tip 3; iki dominant vasküler pedikülün beslediği kas flepleri, Tip 4; birden çok segmental vasküler pediküllerin beslediği ancak hiçbirisinin bütün kası tek başına beslemeye yeterli olmadığı flepler, Tip 5; dominant vasküler pedikül ve sekonder segmental vasküler pediküller içeren kas flepleri şeklinde sınıflandırılmıştır ²⁰.

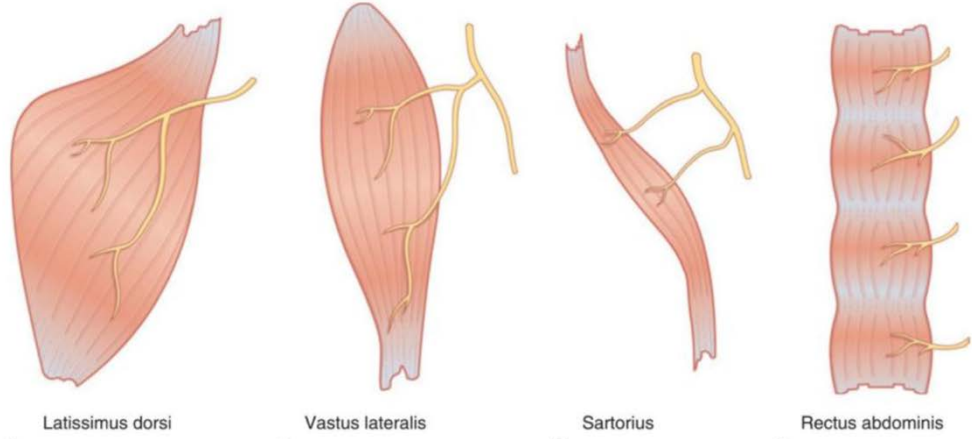


Şekil 4. Kas fleplerinde Mathes&Nahai Sınıflaması (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13).

2.3.2.2 Taylor Sınıflaması

Taylor ve arkadaşları 1994 yılındaki çalışmalarında kas fleplerini motor innervasyonlarına göre 4 farklı gruba ayırmışlardır (Şekil 5). Bu sınıflama fonksiyonel kas transferi gereken vakalarda ayırım açısından oldukça önemlidir. Taylor'ın kasların sinir innervasyonlarına göre sınıflandırması aşağıdaki gibidir.

Tip 1; kası dal vermeyen tek bir sinir innerve eder, Tip 2; kası dallanan tek bir sinir innerve eder, Tip 3; kası aynı sinirden dallanan birden fazla sinir innerve eder; Tip 4; kası farklı sinirlerden dallanan birden fazla sinir innerve eder ²¹.

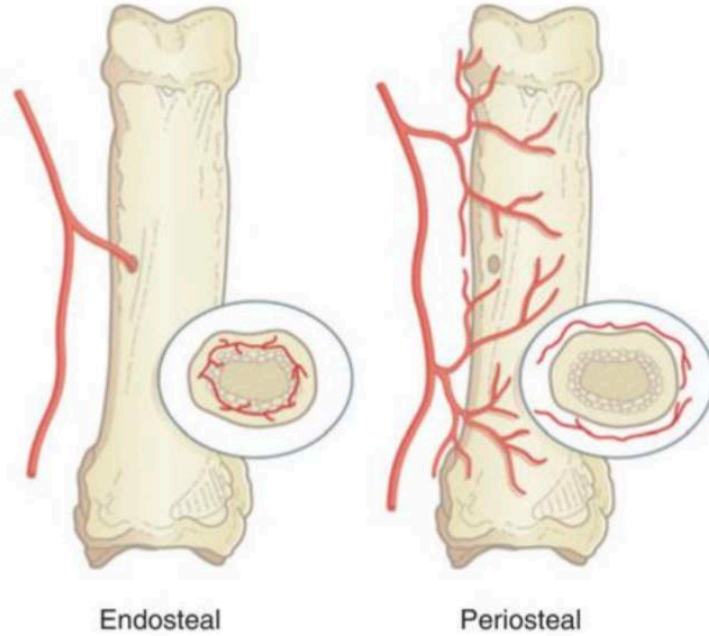


Şekil 5. Kas fleplerinde Taylor Sınıflaması (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13).

2.3.3 Kemik Fleplerinin Sınıflandırılması

2.3.3.1 Serafin Sınıflaması

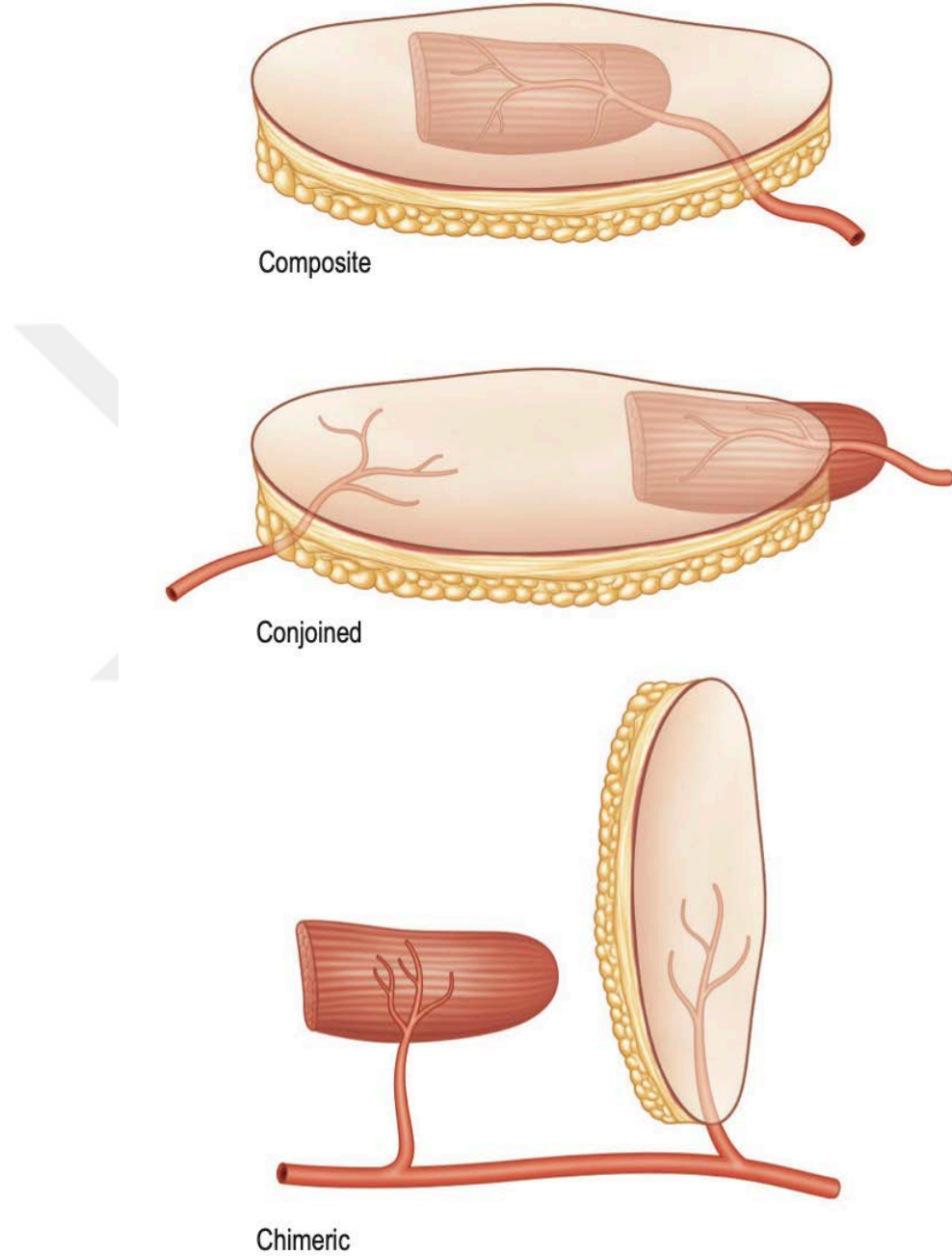
Serafin 1996'daki çalışmasında kemik fleplerini beslenme şekline göre direkt (endosteal) ve indirekt (periosteal) olarak ikiye ayırmıştır²² (Şekil 6).



Şekil 6. Kemik fleplerinde Serafin Sınıflaması (Geoffrey G. Hallock, Classification of flaps, flaps and reconstructive surgery, 2009, 6-13).

2.3.4 Kompozit Fleplerin Sınıflandırılması

Zorlu defektlere birden fazla doku komponenti ile defektin onarılması gerekebilir. Birden fazla doku komponenti içeren bu fleplere kompozit flepler denir. Konjoid ve kimerik flepler olarak sınıflandırılır (Şekil 7).



Şekil 7. Kompozit fleplerin sınıflaması (Hong, J.P., Kwon, J.G. (2022). Flaps in Plastic Surgery. In: Maruccia, M., Giudice, G. (eds) Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery. Springer, Cham. 10.1007/978-3-030-82335-1_9).

2.4 Flep Fizyolojisi

2.4.1 Derinin Vasküler Anatomisi ve Fizyolojisi

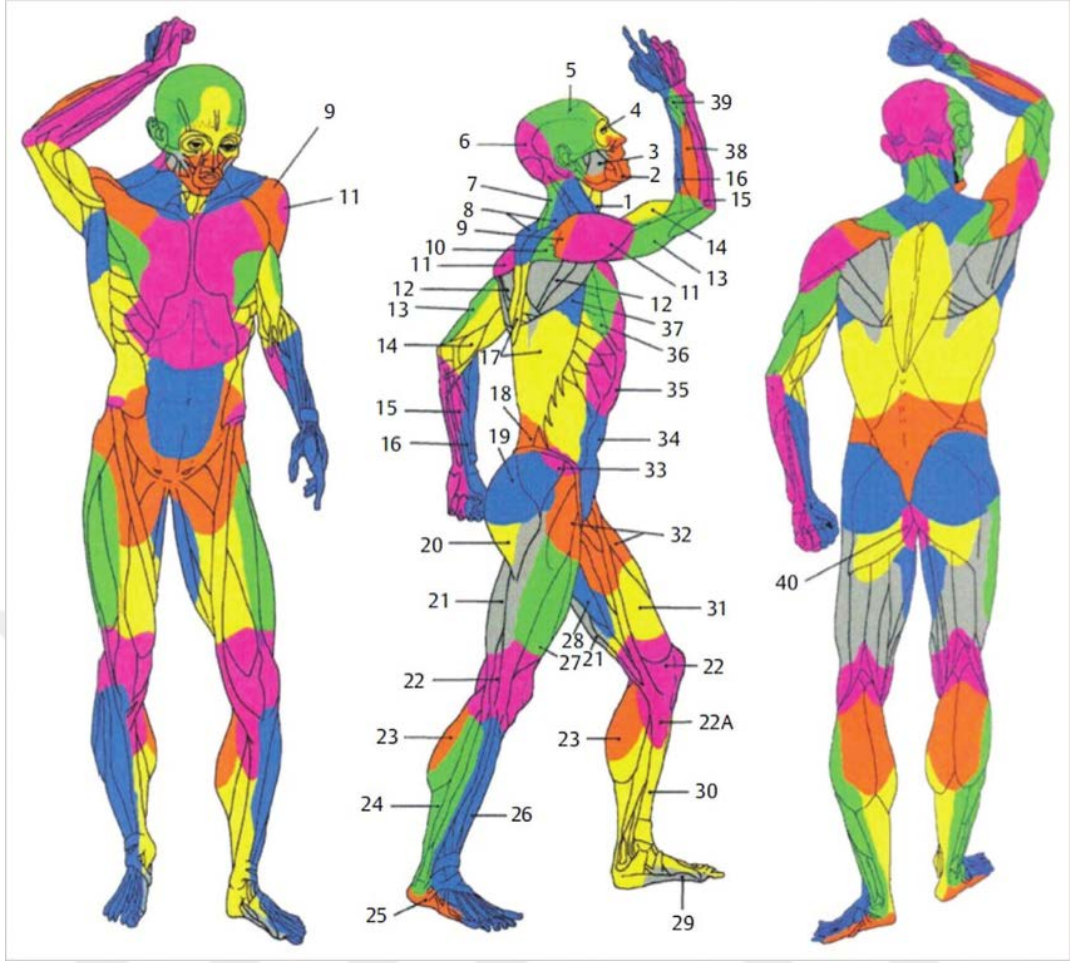
Flep cerrahisinde doğru anatomik bilgiler ile planlama yapılmalıdır. Bunun için de cildin vasküler anatomisi ve fizyolojisi bilinmelidir. Derinin dolaşımı ile alakalı Taylor ve Palmer anjiyozom ve fasyokutanöz pleksus konseptini tanımlamışlardır ². Derinin dolaşımının yalnızca deride değil tüm katmanlarda damarların beslediği üç boyutlu bir doku bloğu şeklinde olduğunu göstermişlerdir. Kaynak bir arter tarafından beslenen kompozit doku bloğunu anjiyozom olarak tariflemişlerdir ². Birbirleri ile komşu anjiyozomlar (doku blokları) birbirleri ile gerçek anastomozlar veya "choke" anastomozlar adı verilen damarlar ile bağlantıdadırlar ²³.

Flep dokusunun kan akımının düzenlenmesinde lokal ve sistemik olarak kontrol sistemi mevcuttur. Sistemik olarak humoral ve nöral mekanizmalarla yapılır. Nöral kontrol sistemi arteriyol ve arteriyovenöz anastomoz seviyesinde sempatik sistem ile kontrol edilir ²⁴. Hormonal olarak ise vazodilatatör (PGE1, PGI2, histamin, bradikinin ve LTC4, LTD4) ve vazokonstriktör (serotonin, TxA2, PGF2a) mediatörlerin etkisi çok önemlidir.

Lokal olarak hiperkapni, hipoksi, hipertermi, asidoz gibi metabolik etkenler ve fiziksel faktörler etkilidir.

2.4.2 Anjiyozom ve Perforazom Teorisi

Taylor ve Palmer'ın 1987'de tarifledikleri tek bir kaynak arterden beslenen, kemik ve deri arasında uzanım gösteren 3 boyutlu doku kütesine anjiyozom denir. ² Çeşitli büyüklükte olan anjiyozomlar diğer komşu anjiyozomlar ile gerçek veya choke anastomozlar ile bağlıdır. İnsan vücudu 40 farklı anjiyozom bölgesine ayrılmıştır (Şekil 8). Bu konsept sayesinde ana kaynak artere bağlı olarak güvenli sınırları belirlenebilen kompozit fleplerin hazırlanabileceği gösterilmiştir.



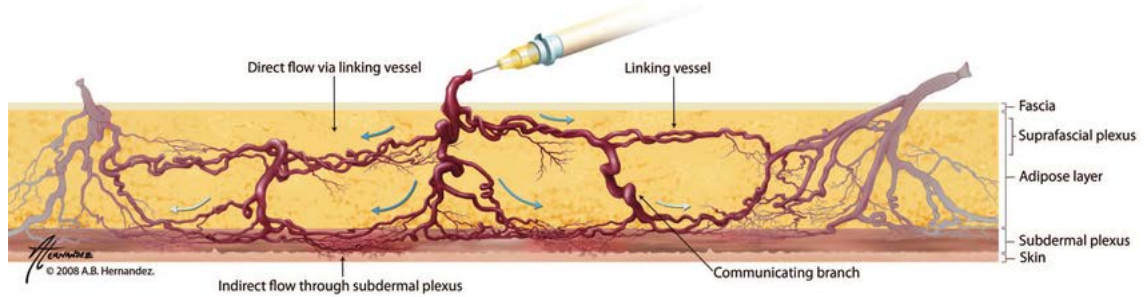
Şekil 8. Vücuttaki anjiyozomlar ²⁵

Vasküler anatomideki artan bilgi ile Taylor ve Palmer'ın tanımladığı kaynak arter bağımlı anjiyozom teorisinden daha ileri gidilerek araştırmalar perforatör arterler üzerine yönelmiştir. Perforazom terimi Saint-Cyr ve arkadaşları tarafından tek bir perforatör tarafından beslenen vasküler bölgeyi tanımlamak için kullanılmıştır ⁴. Perforatör flepleri de doğru bir şekilde planlamak için, her bir perforatörün besleme alanını, dallarının hangi yönde ilerlediğini ve komşu perforatörlerle olan anastomozlarını bilmemiz gerekir. Saint-Cyr ve ark. yayınladıkları çalışmalarında her bir perforazomun komşu perforazomlar ile 'doğrudan ve dolaylı bağlantı damarları' ile bağlandığını bildirmişlerdir (Şekil 9). İndirekt bağlantı damarları subdermal plexus yoluyla komşu perforazom ile bağlantı içerisindedir. Taylor ve arkadaşları tarafından anjiyozom konseptinde belirtilen choke anastomoz damarları ile perforazom konseptinde belirtilen bu damarlar aynı damarlar olup her iki konseptte farklı şekillerde isimlendirilmiştir. Doğrudan bağlantı damarları ise komşu perforazomları birbirine bağlayan daha

büyük damarlardır ve anjiyozom konseptindeki karşılığı gerçek anastomoz damarlarıdır.

Vasküler dolunluk ve yoğunluk ise aynı kaynak arterden çıkan perforatörlerin perforazomlarında daha yüksektir buna perforazomların tercihli dolunu denir⁴. Bu nedenle perforatör flep planlamasında aynı kaynak arterden çıkan perforatörlerin beslediği komşu perforazomların birlikte tasarlandığı flepler, farklı kaynak arterden çıkan perforatörlerin beslediği komşu perforazomların birlikte tasarlandığı fleplerden daha güvenli olacaktır.

Perforatör flepleri besleyen perforatörlerin bir statik bölgesi ve bir de dinamik bölgesi vardır. Statik bölge perforatörün kendisi tarafından beslenen zondur. Dinamik bölge ise bir perforatörün kendi perforazomunun komşuluğunda besleyebildiği alandır. Dinamik bölgenin ötesinde perforatör damarın besleme ihtimali olan alana ise potansiyel bölge denir^{26 27}. Tercihli dolunluk teorisi ile de birleşerek bir perforatör flep planlanırken flep tabanında büyük bir perforatör belirlendikten sonra kaynak arterin akım yönünde başka perforatörler aranır ve her iki perforatör bir çizgi üzerinde birleştirilerek flep eksenine meydana getirilir. Taylor ve ark. bu şekilde güvenli bir flep planlaması yapılabileceğine inanmaktadırlar²¹.



Şekil 9. Perforatörler arasındaki vasküler ilişki⁴

2.4.3 Flep Elevasyonu Sonrası Meydana Gelen Değişiklikler

Flep cerrahisi esnasında dokunun beslenmesini sağlayan dengelerde bozulmalar meydana gelir. Normalde vazokonstriktör ve vazodilatatör mediatörlerin dengesi, cerrahi travma sonrası salınan endotelin ve tromboksan-A2 gibi vazokonstriktör etkileri olan mediatörlerin salınımı ile doku beslenmesini azaltacak şekilde bozulur²⁸. Ayrıca vasküler tonustan sorumlu olan sempatik sinir sistemi uyarısı flep elevasyonu sonrası nörojenik innervasyonun kesilmesi ile

ortadan kalkar. Bu dönemde oluşan adrenerjik süreç yerini ilk 6-12 saatte nonadrenerjik duruma devrederek perfüzyonu vazodilatasyonla sağlar²⁹.

Cerrahi travma sonrası flepte hipoksi ve inflamasyon gelişir. Bu meydana gelen hipoksiye bağlı olarak choke anastomozlar açılır. İlk gün flep distalindeki dolaşım %20'lere düşerken, 5. Günden sonra çevre doku ile flep arasında yeni vasküler ağ oluşmaya başlar ve takip eden 2 hafta içerisinde flep distalindeki dolaşım %90 seviyelerine kadar yükselir³⁰. Flep elevasyonu sonrası yeterli perfüzyon sağlanamaz ise kan akımının en az olduğu flep distalinde oksijen seviyesinin düşmesi sonucu anaerobik solunum başlar. ATP, oksijen ve glukoz miktarı azalır. Karbondioksit (CO₂) ve laktik asit artar. Artan toksik süperoksit radikalleri birikerek hücre içi kalsiyumu artırır. Artan kalsiyum mitokondri geçirgenliğini artırarak dejenerasyona sebep olur ve aerobik solunumun daha da bozulmasına sebep olarak hücre ölümüne sebep olur³¹.

2.4.4 Flep Sağkalımını Arttırıcı Yöntemler

Flep sağkalımını arttırmak için cerrahi planlama, uygun hasta seçimi, hastaların komorbiditelerinin kontrol altına alınması, uygun ve özenli cerrahi teknik ve operasyon sonrası takip aşamaları oldukça önemlidir. Bu basamakların her birisi için yapılacak tedaviler ve alınacak önlemler flep sağkalımını arttırabilir.

2.4.4.1 Farmakolojik Yöntemler

Antikoagülan ve Antiagreganlar:

- Dekstran: Trombosit agregasyonunu inhibe eder. Kan vizkozitesini azaltır³².
- Aspirin: Trombosit kümelenmesini engeller³³.
- Heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin: Antikoagülan etki gösterir³⁴.

Steroidler: Antiinflamatuvar etkileri ile ödemi azaltır ve membran stabilizasyonu sağlar³⁵.

İloprost: Prostoglandin I₂ analogu iloprostun random paternli cilt fleplerin sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir³⁶.

Bunlara ek olarak yapılmış deneysel çalışmalarda da birçok farklı farmakolojik ajanın flep sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir.

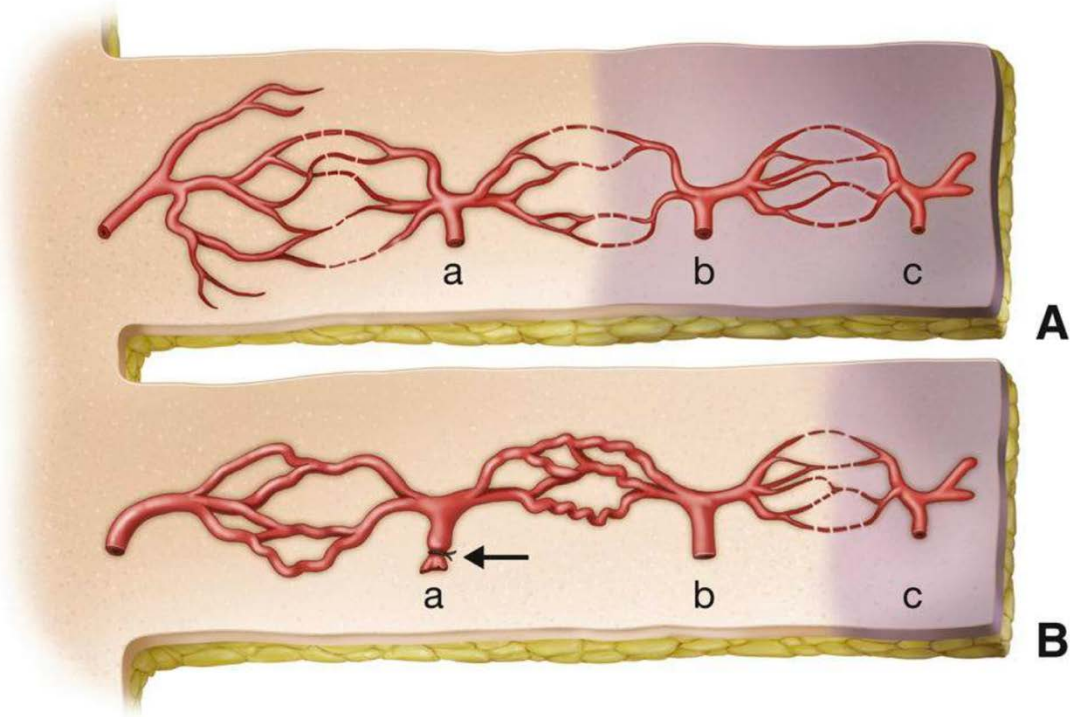
2.4.4.2 Cerrahi Delay Yöntemi

Anjiyozomlar choke anastomozlar ile komşu anjiyozomlar da dahil edilerek flep olarak eleve edilebilir. Cerrahi geciktirmede en etkin olan sistemlerden birisi choke anastomoz sistemidir. Bunun karşılığı perforazom sisteminde indirekt bağlantılı damarlar olarak adlandırılır. Flep elevasyonu sonrası damar duvarında tüm katmanlarda meydana gelen hipertrofi ve hiperplazi ile kalıcı olarak vaskülerite artışı sağlarlar. Choke damarlarındaki bu çap genişlemesi operasyon sonrası 48-72. saatlerde maksimumdur. ²³

Cerrahi delay ise flep sağ kalımını arttırmak için flebin iskemiye alıştırılma işlemidir. Cerrahi geciktirmenin flep sağ kalımını arttırdığı kanıtlanmış bir prosedürdür. Çeşitli şekillerde cerrahi geciktirme prosedürleri uygulanabilir. Bunlar; flep sınırlarında kısmi kesiler, flebin ana pedikülü dışındaki besleyicilerinin bağlanması, flebin tam ya da kısmi elevasyonu sonrası yerine iadesidir.

Mekanizma olarak ise arteriyovenöz şantların azalması ³⁷, vazokonstriksiyona yol açan tromboksan A2, serotonin, endotelin-1 gibi ajanların geciktirme döneminde tükenmesi, choke damarların açılması ³⁸ ve anjiogenezin başlamasının ³⁹ süreçte etkili olduğu düşünülmektedir.

Coşkunfırat ve arkadaşları da 2000 yılında yayınladıkları deneysel çalışmalarında perforatör fleplerde de geciktirme işlemi ile sağ kalımın arttığını göstermişlerdir ⁴⁰.



Şekil 10. **A:** Geciktirme uygulanmamış **B:** Geciktirme uygulanmış ⁴¹

2.5 Perforatör Flepler

Perforatör fleplerin tanımlanması ile birlikte birçok perforatör flep üzerinden kaldırılabilir birçok farklı fasyokutan flepler tanımlanmıştır. Vücudumuzda cildi beslemek üzere çıkan 300'ün perforatör bulunmaktadır ⁴. Pediküllü flep veya serbest flep olarak tasarlanan perforatör fleplerin klinikte kullanımı son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır. İlk olarak 1989'da Koshima ve Soeda tarafından perforatör tanımı kullanılmıştır ³. Fasyokutan ve muskulokutan fleplerden farklı olarak derin kas fasyasını perforatör ederek cilde çıkan damarların retrograd diseksiyonu ile ana damara ulaşılması sonucu elde edilen fleplerdir. Ana damar sakrifikasyonunu ortadan kaldırdığı için donör alan morbiditesini azaltırlar. Doku defektlerinin rekonstrüksiyonu için benimsenen rekonstrüktif merdiven ve rekonstrüktif asansör olarak adlandırılan iki algoritma vardır. Rekonstrüktif merdiven yaklaşımında doku defektlerinin onarımında mümkün olan en basit seçeneğin tercih edilmesi önerilmektedir. Bu primer onarım, deri greftleri, lokal flepler ve uzak fleplerin basitten karmaşığa doğru zorluk sırası ile kullanılmasını gerektirmektedir. Rekonstrüktif asansör algoritmasında ise daha basit bir yöntem ile defektin kapatılması mümkün olmasına rağmen fonksiyonel

ve görsel olarak hastanın daha fazla avantajına sahip olabilecek seçeneğin tercih edilmesi prensibine göre hareket edilir. Son 20 yıl içerisinde de rekonstrüktif asansör felsefesi artık daha çok benimsenmektedir⁴². Gelişen teknoloji ve cerrahi aletler ile birlikte artan mikrocerrahi merkezlerinde eğitilen cerrahlar defekt onarımlarında da bu konsepti benimsemişlerdir. Perforatör fleplerin geleneksel fleplere nazaran donör saha morbiditelerinin az olması, kaynak arter sakrifikasyonu gerektirmemesi ve benzer dokunun benzer doku ile yer değiştirilmesi prensibine uygun olması nedeni ile kullanımı hızla yaygınlaşmıştır. Perforatör fleplerin arterlerinin beslediği alanlara perforazom bölgeleri denir. Perforazom teorisi Saint-Cyr ve arkadaşlarının yayınladığı 2009'daki çalışmalarında;

1. Her perforazom, komşu perforazomlara direkt veya indirekt damarlarla bağlıdır.
2. Flep tasarımları damarların uzanımını temel almalıdır. Örneğin ekstremitelerde aksiyel uzanım mevcut iken gövdede orta hatta dik bir şekilde uzanım mevcuttur.
3. Perforazomların beslenmeleri öncelikle kendi besleyici arterlerinden sonrasında komşu besleyici arterlerden olmaktadır.
4. Besleyen damar ağı ekleme yakın bölgede olan perforazomlarda akım yönü eklemden uzağa doğrudur⁴.

Perforatör fleplerin ortak bir terminoloji ile adlandırılması ve sınıflandırılması için ise 2001 ve 2002 yılındaki toplantılardan elde edilen bilgileri 2003 yılında Gent'te Blondeel ve arkadaşları tarafından bir bildiri yayınlanmıştır⁴³. Bu bildiride perforatör arterleri anatomisine göre beş farklı tipe ayırmışlardır. Bu sınıflandırılma ise aşağıdaki gibidir.

Tip 1 perforatörler: Derin fasyayı delen direkt perforatörlerdir.

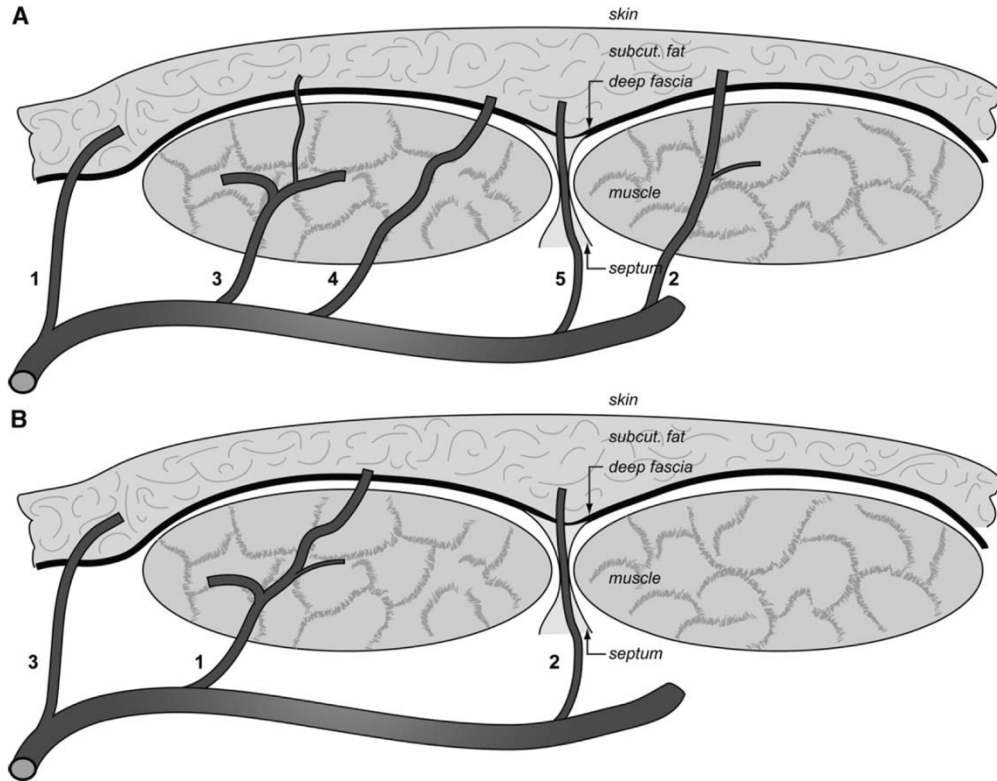
Tip 2 perforatörler: Ağırlıklı olarak deri ve deri altı dokuyu besleyen dolaylı olarak kasları besleyen perforatörlerdir.

Tip 3 perforatörler: Ağırlıklı olarak kasları besleyen dolaylı olarak deri ve deri altı dokuyu besleyen perforatörlerdir.

Tip 4 perforatörler: Derin fasyayı delmeden önce kas lifleri arasında yerleşen dolaylı premisiyal perforatörlerdir.

Tip 5 perforatörler: Derin fasyayı delmeden önce intermusküler septumda yerleşen dolaylı septal perforatörlerdir.

Özetlemek gerekirse perforatör flepler; oldukça geniş perforatör seçimi avantajı sunmakta, kasları ve fonksiyonlarını korumakta, kaynak arter sakrifikasyonunu engelleme imkanı vermekte, minimal donör alan morbiditesi oluşturmakta, kısa süreli postoperatif iyileşme süreleri ve çok farklı şekillendirilebilme gibi avantajları sağlarken; öğrenme eğrisinin nispeten zorluğu ve perforatör damarların varyasyon içerebilmeleri gibi dezavantajlara sahiptir.

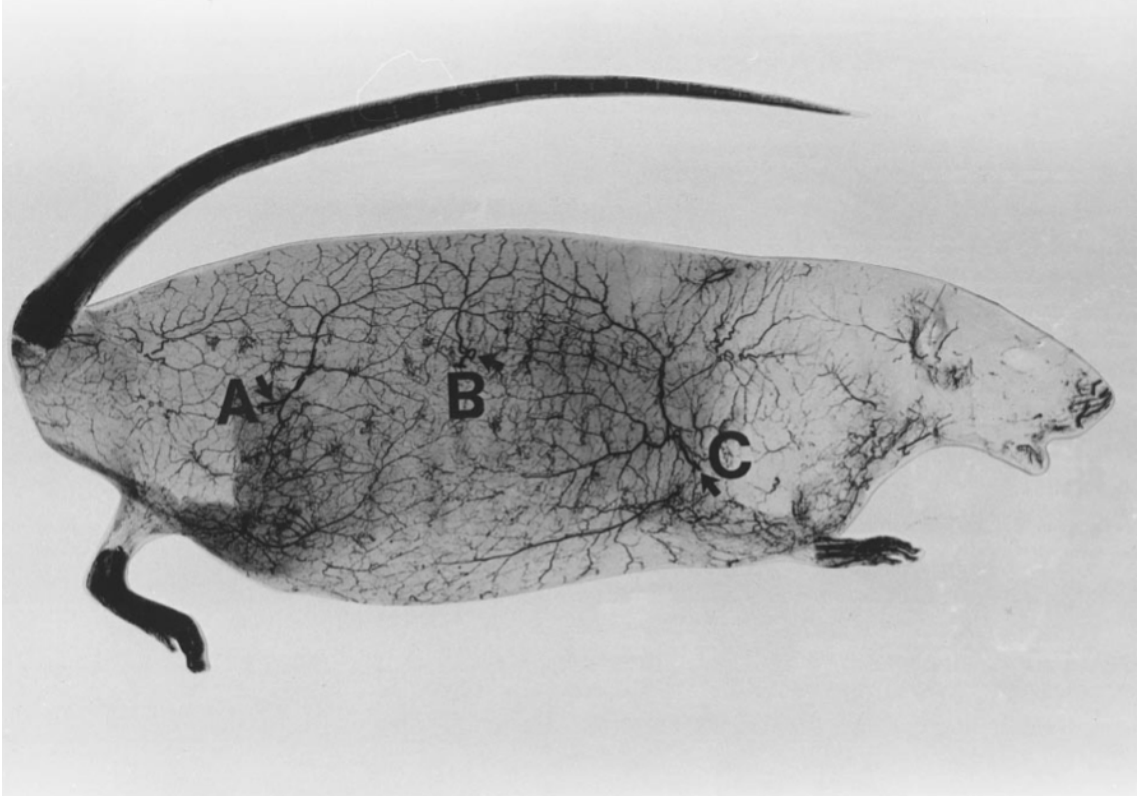


Şekil 11. Perforatör fleplerin sınıflandırılması **A:** 2001 sınıflaması **B:** 2002 sınıflaması ⁴³

2.6 Sıçanlarda Derin Sirkümfleks İliak Arter Perforatör Flebi

1999 yılında Yang tarafından birden fazla vasküler alan içeren dorsal perforatör cilt flebi tanımlanmıştır. Skapula kaudali ve iliak krest sınır belirlenerek tasarlanan bu flepte 3 ana damar mevcuttur. Bunlar aksiyel arter kaynaklı torakodorsal arter, 10-12. İnterkostal arterlerin dalları kaynaklı posterior

interkostal arter ve iliolumbar arter kaynaklı derin sirkümfleks iliak arterdir. Bu flep mevcut üç perforatörünün arasında iki tane choke alanı içermesiyle birden fazla vasküler alan içermektedir. Bu özellikleri sayesinde anjiyozom kavramı ile ilgili çalışmalar yapılmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda bilateral veya unilateral olarak tasarlanabilmektedir ⁴⁴.



Şekil 12. **A:** Derin sirkümfleks iliak arter **B:** Posterior interkostal arter **C:** Torakodorsal arter ⁴⁴

2.7 Çalışmada Kullanılan Moleküller

2.7.1 Tadalafil

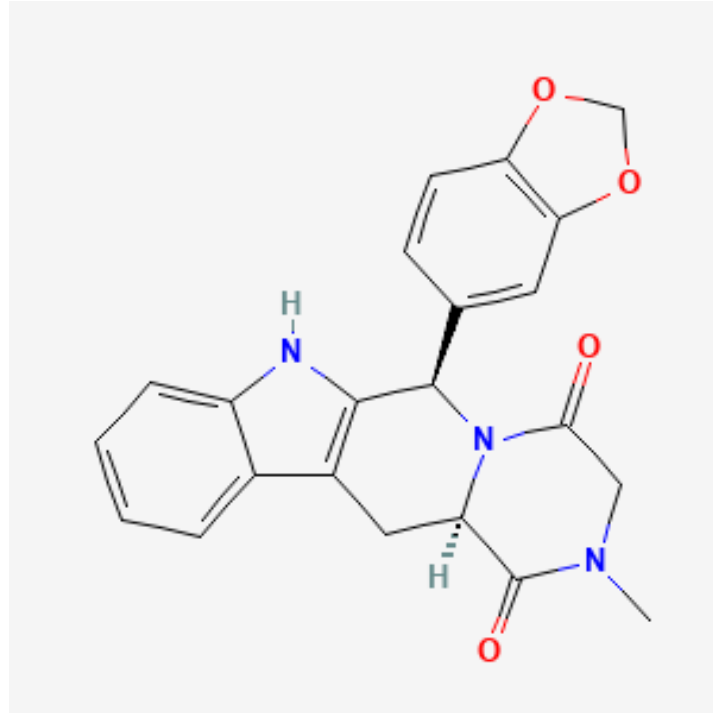
Fosfodiesteraz enzim ailesinden fosfodiesteraz 5 (PDE5)'in spesifik inhibitörüdür. Antianjinal ve pulmoner hipertansiyona yönelik etkileri ile keşfedilen tadalafil popüler olarak erektil disfonksiyon için kullanılmaktadır.

Formülü C₂₂ H₁₉ N₃ O₄ olan tadalafilin Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne göre açık adı (6*R*-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-hekzahidro-2-metil-pirazino [1',2':1,6] pirido [3,4-*b*] indol-1,4-diondur ve moleküler ağırlığı 389,404 g/moldür ⁴⁵ (Şekil 13).

2003 yılında erektil disfonksiyon tedavisi için 'Food and Drug Administration' (FDA) onayı almıştır.

Damar endotelinden salınan nitrik oksit (NO) hücre içi cGMP seviyesini arttırarak düz kas ve damarlarda dilatasyon sağlar. PDE5 enzimi ise cGMP'yi parçalar. PDE5 inhibitörü tadalafil ise cGMP'nin parçalanmasını engelleyerek periferik damarlar vazodilatasyona ve trombosit agregasyonunun da inhibisyonuna sebep olurlar.

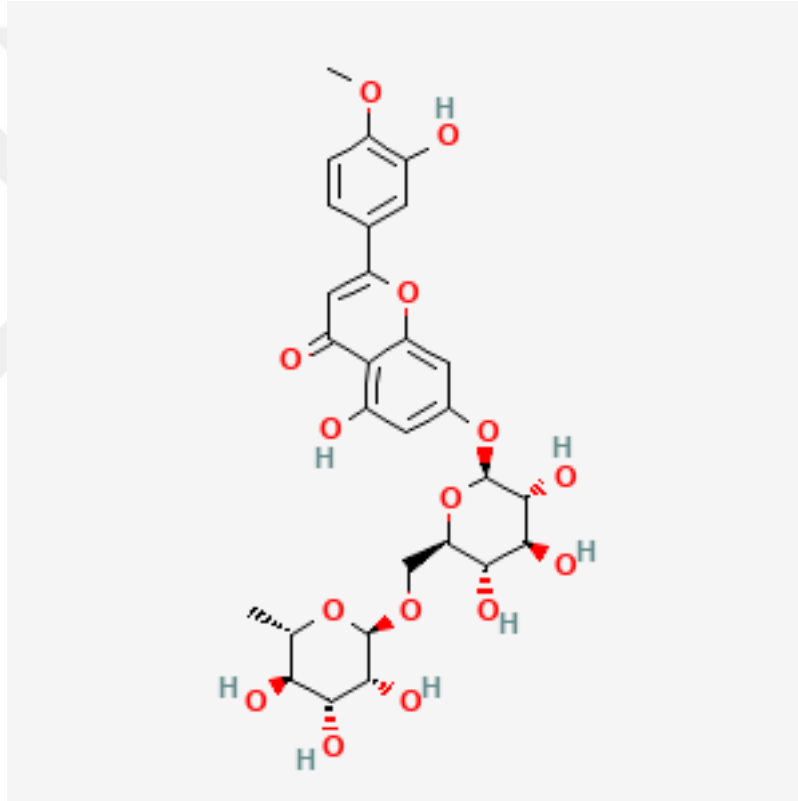
Kullanımda olan formu oral form olup karaciğerde metabolize edilmektedir. Dışkı ve idrar ile itrah edilmekte olup karaciğer ve böbrek yetmezlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır. Sitokrom p450 tarafından metabolize edilmekte olup sitokrom p450 inhibitörü ilaçlarla kullanılırken doz ayarlamasına dikkat edilmelidir. Diğer PDE5 inhibitörlerinden farklı olarak 17.5 saat gibi uzun bir yarılanma süresi nedeni ile günde bir tane alınmasının yeterli olma avantajına sahiptir. PDE5 inhibitörleri ile yara iyileşmesi ve flep sağ kalımı üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar ağırlık olarak sildenafil üzerinedir ve kanıtlanmış pozitif etkileri mevcuttur. Tadalafil ve diğer PDE5 inhibitörleri ile ilgili ise relatif başarı oranları gösteren çalışmalar mevcuttur ⁴⁶⁻⁴⁹ ve hala literatürde netlik kazanmamıştır.



Şekil 13. Tadalafil'in kimyasal yapısı

2.7.2 Daflon

Daflon venöz yetmezlik tedavisinde kullanılan oral olarak alınan, %90 oranında flavonoid fraksiyonu ve %10 hesperidin içeren bir ilaçtır. Prostaglandin E2 (PgE2) ve tromboksan A2 (TxA2) inhibisyonu sağlayarak vasküler inflamatuvar süreci baskılar. Bu şekilde perivasküler ödemin önüne geçerek venöz stazı engeller. Ayrıca lenfatik damarlarda da kontraksiyona sebep olarak lenfatik akışı artırır^{50, 51}. Yapılan çalışmalarda da iskemi-reperfüzyon hasarında etkinliğinden bahsedilmiştir^{52, 53}. Kılınç ve arkadaşları tarafından da 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında da ilk kez flep sağ kalımı üzerine olumlu etkilerinden bahsedilmiştir⁵⁴.

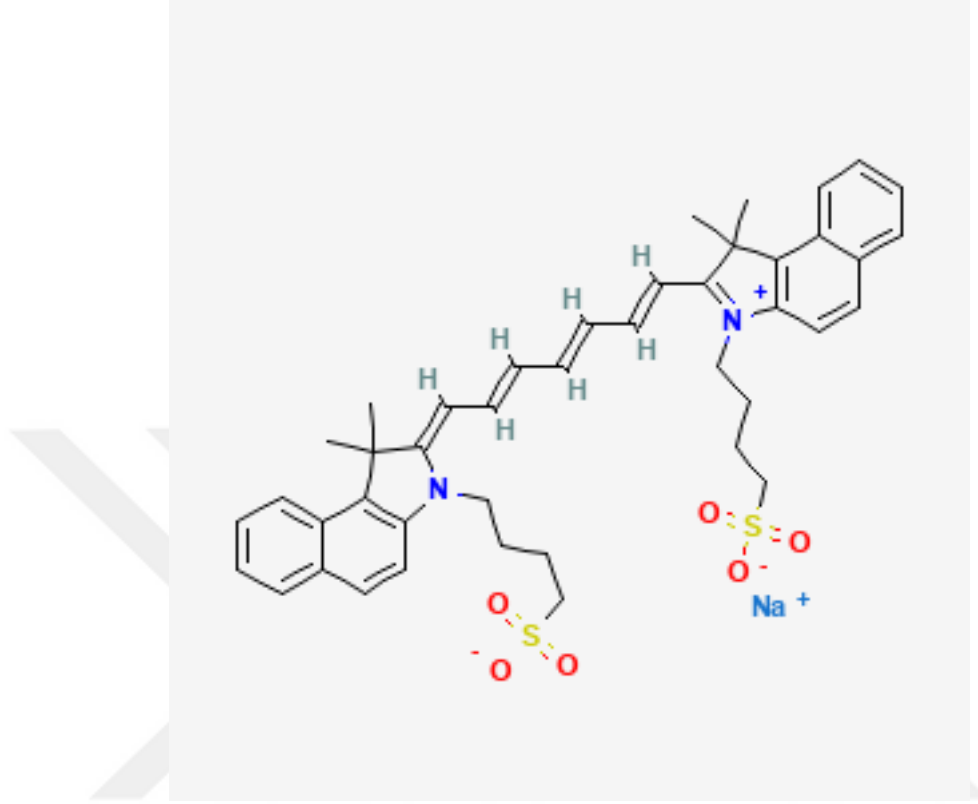


Şekil 14. Daflon'un kimyasal yapısı

2.7.3 İndosiyanin Yeşili (ICG)

Karaciğerde metabolize olan ve floresans ışımaya sağlayan steril ve suda çözünebilen bir boyadır. İlk defa 1957 yılında karaciğer ve kalp fonksiyonunu değerlendirilmesi için kullanılmıştır⁵⁵. 1959'da FDA onayı almıştır⁵⁶. Flep sağ kalımını değerlendirmek için ise ilk defa 1977'de kullanılmıştır. Toksik olmayan bir

maddedir. Enjeksiyon sonrası plazma proteinlerine bağlanıp albümin ve alfa lipoproteinler aracılığı ile taşınır. Bağlandığı proteinin yapısını değiştirmez ⁵⁷. Yarılanma ömrü 3-4 dakikadır ⁵⁸. Vücuttan safra yolu ile itrah edilir ⁵⁹.



şekil 15. ICG'nin kimyasal yapısı

2.7.4 SPY Görüntüleme Sistemi

SPY Floresan Görüntüleme Sistemi (Novadaq Technologies Inc, Richmond, British Columbia, Kanada) (şekil 16) kan akımı ve doku perfüzyonunu gösteren bir cihazdır. Lazer desteği ile dermal ve cilt altı yağ dokusu planlarındaki vasküleriteyi gösterir. Sahip olduğu kızılötesi floresans ışınlarla görüntüleme sağlar. Bu ışınların enerjisi lokal doku hasarına sahip olmaz ⁶⁰.

Cihazın sahip olduğu kızılötesi görüntüleme başlığı ilgili alanın üzerine getirilir. Hastaya yapılan ICG enjeksiyonu sonrası ilgili bölgeye plazma proteinleri ile taşınan ICG'den yayılan floresan ışımaya başlıktan kızılötesi kamera ile yakalanır. Yakalanan görüntü bilgisayarda işlenir ve aynı anda gerçek zamanlı video görüntü olarak gözlemlenebilir. Bilgisayar görüntüsünde ise iyi beslenen yani ICG'nin dolaşımıyla ulaştığı dokular parlak; dolaşımı kötü olan dokular ise

soluk renkte görülmektedir. Ayrıca cihazın farklı istatistiksel analiz ve değerlendirme seçenekleri de mevcuttur ⁶¹.



Şekil 16. SPY Görüntüleme Sistemi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 52602694-050.01.04/2425214 sayılı onay alınarak başlandı. Çalışma Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışma öncesinde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda yapılan analiz sonuçlarına göre STATA/MP 11.2 yazılımı ile "Resource Equation" yöntemine göre 5 ayrı grup için 5'er adet sıçan dahil edilmesi gerektiği hesaplandı. Buna göre bu çalışmada ortalama ağırlıkları 300 gr, 12-16 haftalık, 25 adet erkek Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 5'er adet olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Kafesler standart koşullarda, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık periyodunda, 21-22 °C sıcaklıkta takip edildiler. Beslenmeleri pellet yem ile sağlandı.

3.1 Çalışma Grupları

3.1.1 Grup 1 (Sham)

Bu grupta flep modeli olan Yang ve ark.'nın tariflediği derin sirkümfleks iliak arter perforatör flebi⁴⁴ eleve edildikten sonra yerine suture edildi. Herhangi bir medikal ajan ya da cerrahi işlem uygulanmadı. 7. Günde anestezi altında sakrifikasyon sağlandı.

3.1.2 Grup 2 (Kontrol)

İlki preoperatif 1. saatte olacak şekilde serum fizyolojik oral gavaj yolu ile verildikten sonra DSİA perforatör flebi kaldırıldı ve yerine iade edildi. Her gün oral gavaj yolu ile sakrifikasyon günü olan 7. güne kadar günde 5 ml/gün serum fizyolojik verilmeye devam edildi. 7. günde anestezi altında sakrifikasyon sağlandı.

3.1.3 Grup 3 (Daflon)

İlki preoperatif 1. saatte olacak şekilde daflon çözeltisi oral gavaj yolu ile verildikten sonra DSİA perforatör flebi kaldırıldı ve yerine iade edildi. Her gün oral gavaj yolu ile sakrifikasyon günü olan 7. güne kadar günlük dozu 80 mg/kg olacak

şekilde 5 ml daflon çözeltisi hazırlandı ve oral gavaj yolu ile daflon çözeltisi verilmeye devam edildi. 7. Günde anestezi altında sakrifikasyon sağlandı.

3.1.4 Grup 4 (Tadalafil)

İlki preoperatif 1. saatte olacak şekilde tadalafil çözeltisi oral gavaj yolu ile verildikten sonra DSİA perforatör flebi kaldırıldı ve yerine iade edildi. Her gün oral gavaj yolu ile sakrifikasyon günü olan 7. güne kadar günlük dozu 10 mg/kg olacak şekilde 5 ml tadalafil çözeltisi hazırlandı ve oral gavaj yolu ile tadalafil çözeltisi verilmeye devam edildi. 7. Günde anestezi altında sakrifikasyon sağlandı.

3.1.5 Grup 5 (Cerrahi Delay)

Delay amacı ile DSİA perforatör flebinin sınırları belirlenip insize edildi. Posterior interkostal arter bulundu ve bağlandı ancak DSİA ve torakodorsal arter intakt bırakılarak flep kaldırıldı ve yerine iade edildi. 7 gün takip sonrası mevcut insizyonlar kullanılarak flep tekrardan eleve edilerek torakodorsal arter de bağlandı ve flep DSİA bazlı perforatör flep haline getirildi ve yerine suture edildi. 7 gün daha takip sonrası 14. günde anestezi altında sakrifikasyon sağlandı. Cerrahi delay grubunda herhangi bir medikal ajan kullanılmadı.

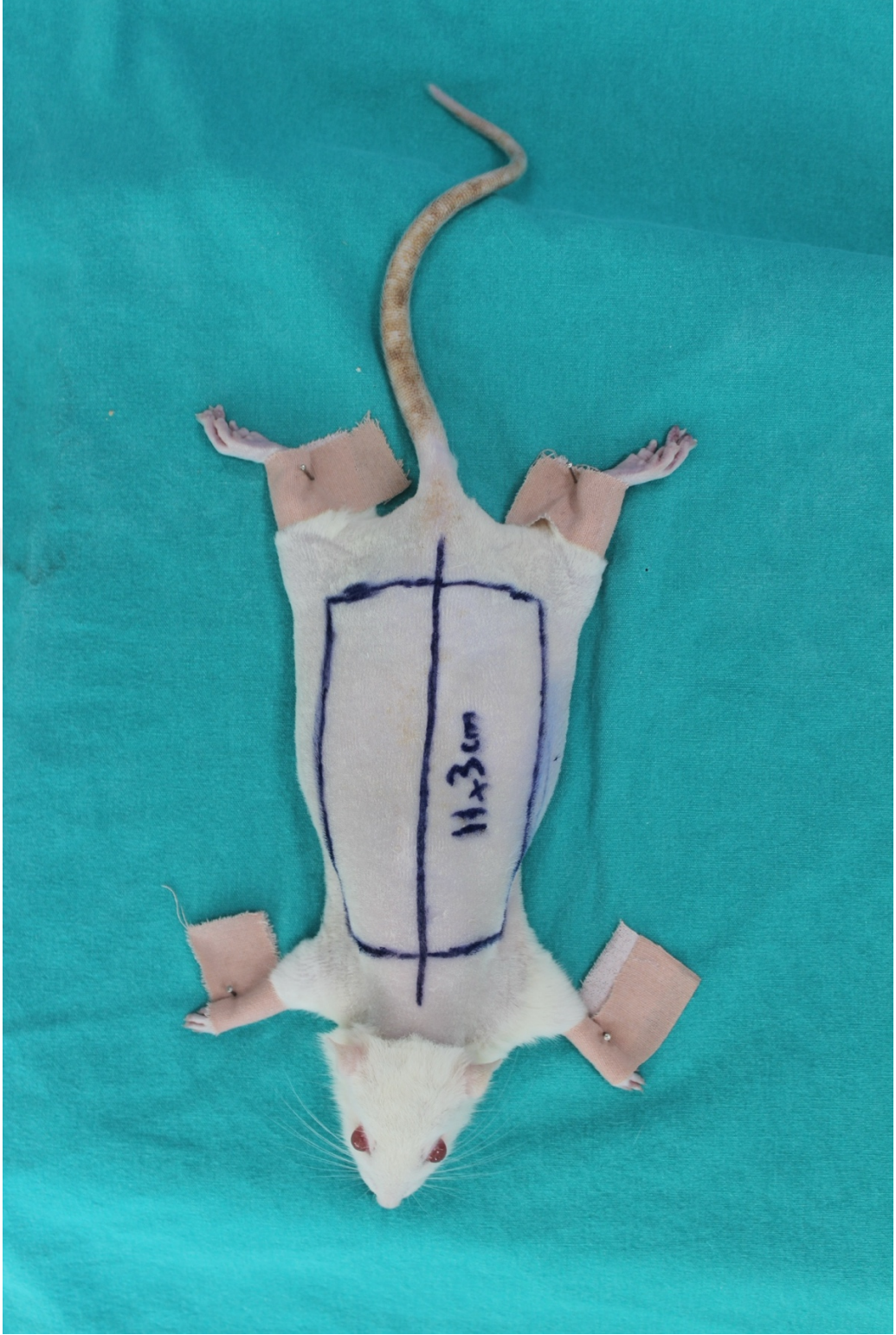
3.2 Çalışma Yöntemi

1. Grup 2'ye preoperatif oral gavaj yolu serum fizyolojik; Grup 3 ve Grup 4'e ilaç çözeltilerinin oral gavaj yolu ile verilmesi
2. Sıçanların sırt bölgeleri tıraş edildikten sonra derin sirkümfleks iliak arter perforatör flebinin planlanıp kaldırılması
3. Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te posterior interkostal arter ve torakodorsal arterin bağlanması
4. Grup 5'te sadece posterior interkostal arterin bağlanması
5. Tüm deneklerin flepler eleve edildikten sonra tek tek fotoğraflarının alınması
6. Postoperatif 1. Saatte tüm gruplarda SPY cihazı yardımı ile perfüzyon değerlerinin ölçülmesi
7. Deney hayvanlarının günlük takibi

8. Grup 2 için takip eden 7 gün boyunca 5 ml/gün serum fizyolojik, Grup 3 için takip eden 7 gün boyunca günlük toplam doz 80 mg/kg ve 5 ml/gün daflon çözeltisi ve Grup 4 için takip eden 7 gün boyunca 10 mg/kg ve 5 ml/gün tadafil çözeltisinin halinde oral gavaj yolu ile verilmesi
9. 7. günde tüm gruptaki deneklerin fleplerinin fotoğraflarının alınması
10. 7. Günde Grup 5 hariç diğer 4 grubun anestezi altında sakrifikasyon öncesi SPY cihazı ile perfüzyon değerlerinin ölçülmesi ve ardından sakrifikasyonu
11. 7. Günde sakrifiye edilen Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ten histopatolojik örneklerin II. bölgeden 1x1 cm olacak şekilde tam kat alınması
12. 7. Günde Grup 5'te ikincil cerrahi öncesi SPY cihazı ile perfüzyon değerlerinin ölçülmesi
13. 7. Günde Grup 5'te öncesinde intakt bırakılan torakodorsal arterin de bağlanıp flebi derin sirkümfleks iliak arter bazlı hale getirilmesi
14. 14. Günde Grup 5'te anestezi altında sakrifikasyon öncesi SPY cihazı ile perfüzyon değerlerinin ölçülmesi ve sakrifikasyonu
15. 14. Günde sakrifiye edilen Grup 5'ten histopatolojik örnek alınması
16. İstatistiksel analiz

3.3 Cerrahi Prosedürler

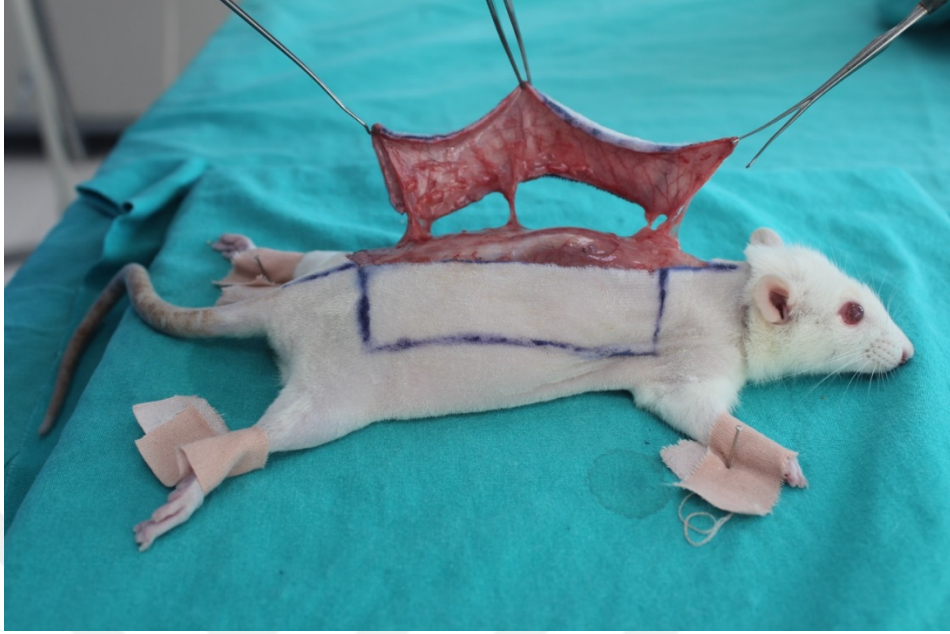
Deneklere 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür ile intraperitoneal anestezi uygulandı. Prone pozisyonda sıçanlar sabitlendi. Kraniyalde skapula, kaudalde iliak krest, lateralde posterior aksiller çizgi ve medialde orta hat sınır kabul edilerek 11x3 cm'lik derin sirkümfleks iliak arter perforatör flebi tasarlandı (Şekil 17). Planlama esnasında bu flebin tanımlanmasında yer alan 3 adet perforatör damar ve choke bölgeleri esas alındı. Çalışmadaki bütün flepler sol yarım bazlı planlandı.



Şekil 17. Sol derin sirkümfleks iliak arter perforatör flebi çizimi

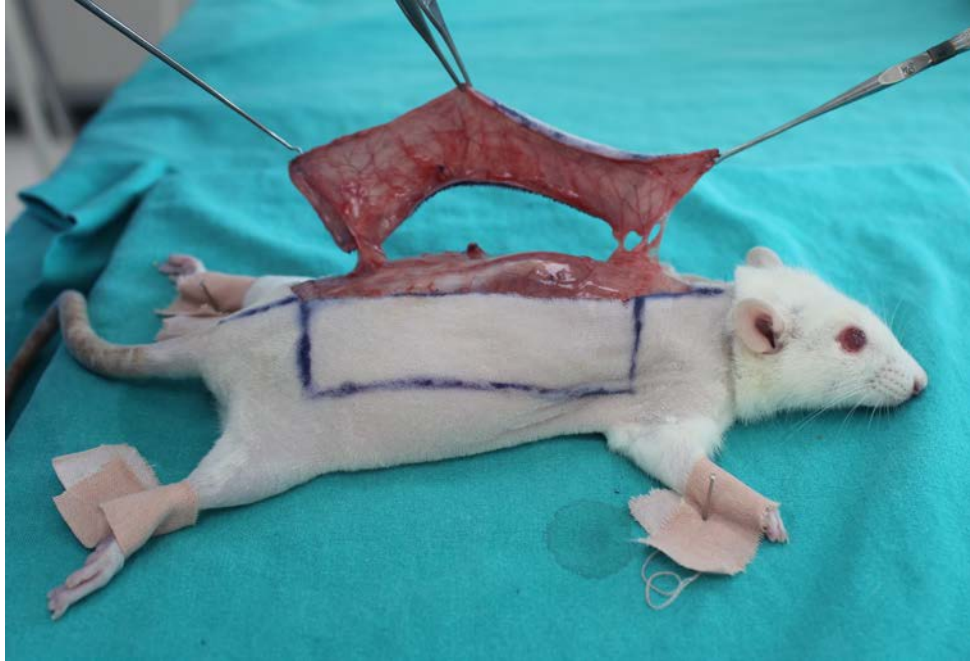
Operasyon bölgesinin tıraş edilmesinin ardından povidon iyodür ile cerrahi sahada antisepsi sağlandı. Cilt insizyonu sonrası panniculus carnosus ve pedikül

çevresi bağ dokular flebe dahil edilerek yapılan diseksiyonlar ile flebe ait 3 perforatör de iskeletize edilerek ortaya koyuldu. (Şekil 18).



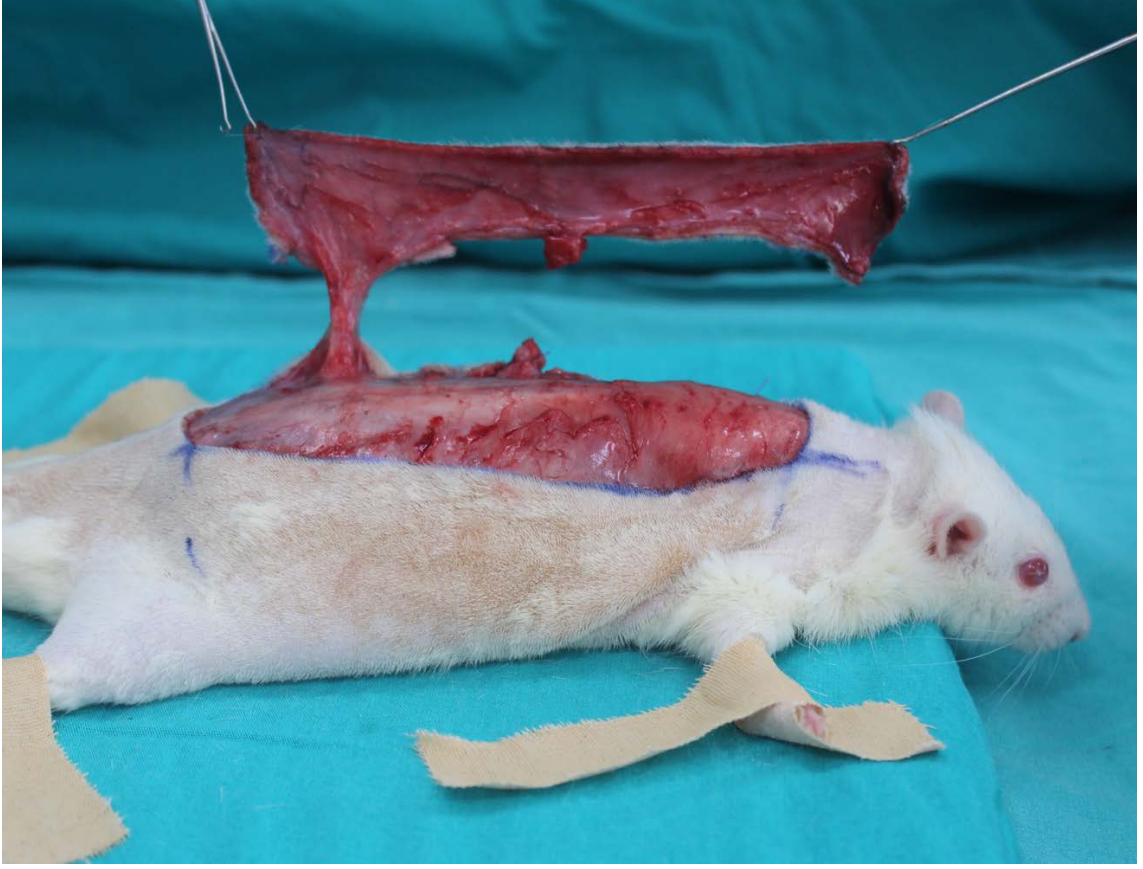
Şekil 18. Sol derin sirkümfleks iliak arter perforatör flebi ve besleyicileri

Grup 5'te diğer gruplardan farklı olarak ilk aşamada sadece posterior interkostal arter bağlandı .(Şekil 19).



Şekil 19. Grup 5'te posterior interkostal arterin bağlanıp, kesilmesi

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te ise hem posterior interkostal arter hem de torakodorsal arter bağlanıp kesilerek flep planlanan şekilde derin sirkümfleks iliak arter bazlı hale getirildi(Şekil 20).



Şekil 20. Derin sirkümfleks iliak arter bazlı sıçan dorsal perforatör cilt flebi

Sonrasında flepler yerlerine 4/0 Surgipro (Monofilament Polypropylene, Covidien, İrlanda) ile suture edildi ve cerrahi işleme son verildi.

Grup 5'te 7. günde flepler tekrar kaldırıldı torakodorsal arter bağlandı. Flep DSİA bazlı hale getirildi. Sonrasında flepler yerlerine 4/0 Surgipro (Monofilament Polypropylene, Covidien, İrlanda) ile suture edildi ve cerrahi işleme son verildi.

3.4 İlaç Uygulaması

İlki preoperatif olmak üzere Grup 2 için takip eden 7 gün boyunca 5 ml/gün serum fizyolojik, Grup 3 için takip eden 7 gün boyunca günlük toplam doz 80 mg/kg ve 5 ml/gün daflon çözeltisi, Grup 4 için takip eden 7 gün boyunca 10 mg/kg ve 5 ml/gün tadalafil çözeltisi oral gavaj yolu ile verildi(Şekil 21). Tadalafil

ve daflon çözeltileri vibratör mikser (Vortex mixer, VELP Scientifica, İtalya) (Şekil 22) yardımı ile hazırlandı.



Şekil 21. Deneklerin oral gavaj yolu ile medikasyonunun sağlanması



Şekil 22. Vibratör mikser (Vortex mixer, VELP Scientifica, İtalya)

3.5 Değerlendirme Yöntemleri

3.5.1 SPY Anjiografi Yardımı ile Flep Dolaşımının Değerlendirilmesi

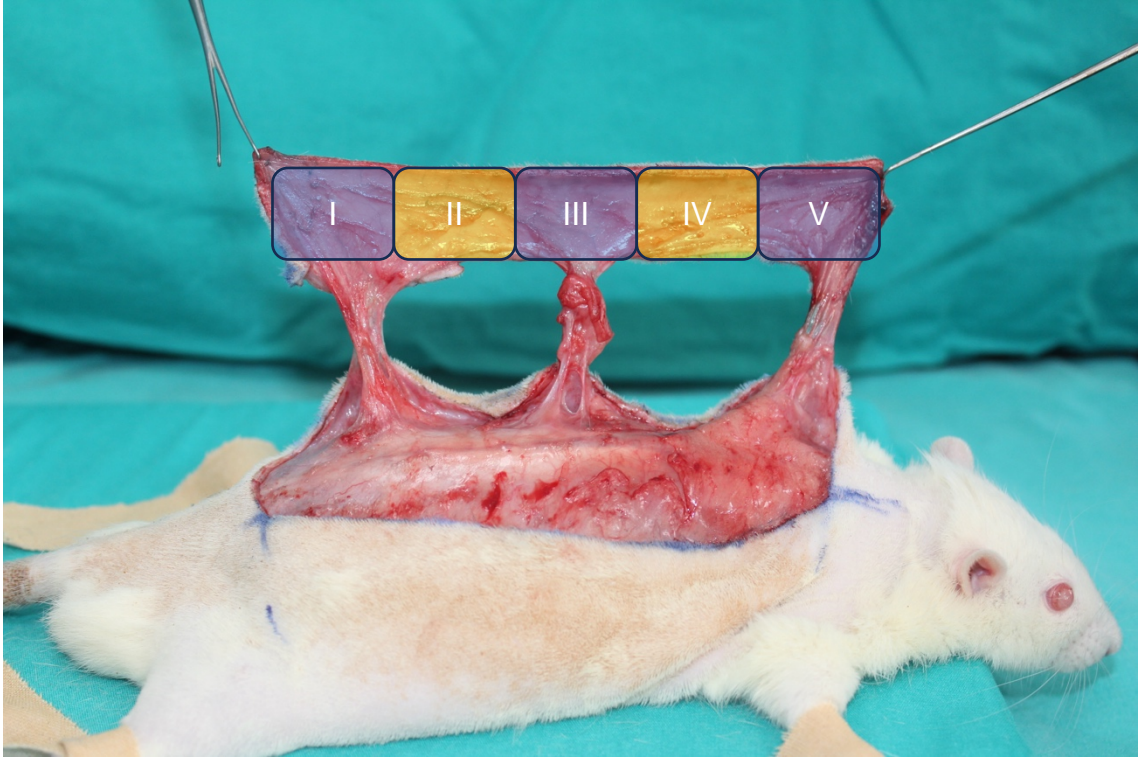
Postoperatif 1. Saatte juguler ven hizasından yapılan insizyon ile juguler venden verilmek üzere 0.5 mg/kg indosiyenin yeşili (Dongfeng Pharmaceutical Co., Çin) hazırlandı. Juguler venden (Şekil 23) 30 gauge enjektör yardımı ile intravenöz olarak verildi. Sonrasında SPY Floresan Görüntüleme Sistemi

(Novadaq Technologies Inc, Richmond, British Columbia, Kanada) aracılığı ile flebe ait dolaşım 2 dakika süresince kayıt altına alındı. Buna ek olarak 7.günde Grup 1,2,3 ve 4'ten sakrifikasyon öncesi SPY görüntülemeleri alındı. Grup 5'te ise ikincil cerrahi işlem olan torakodorsal arterin de bağlanması öncesi ve sonrası tekrar SPY görüntülemeleri alındı. Ayrıca Grup 5'te 14. Gündeki sakrifikasyon öncesinde son kez SPY görüntülemeleri alındı.

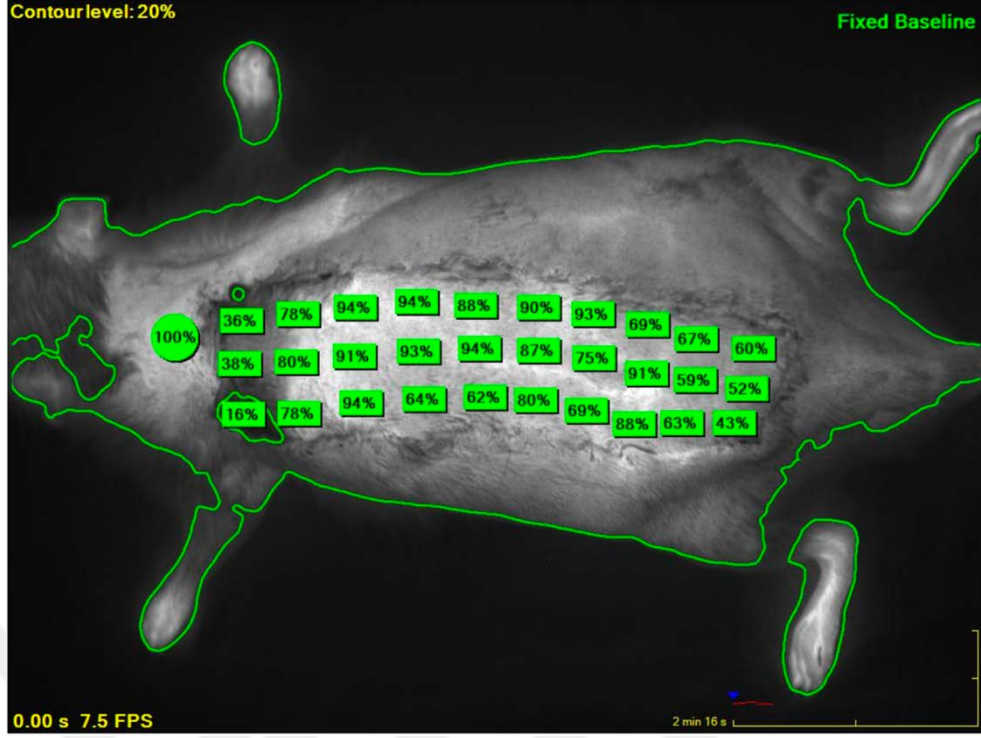


Şekil 23. Sıçan juguler veni görüntüsü (Mavi ok ile juguler ven işaret edilmektedir.)

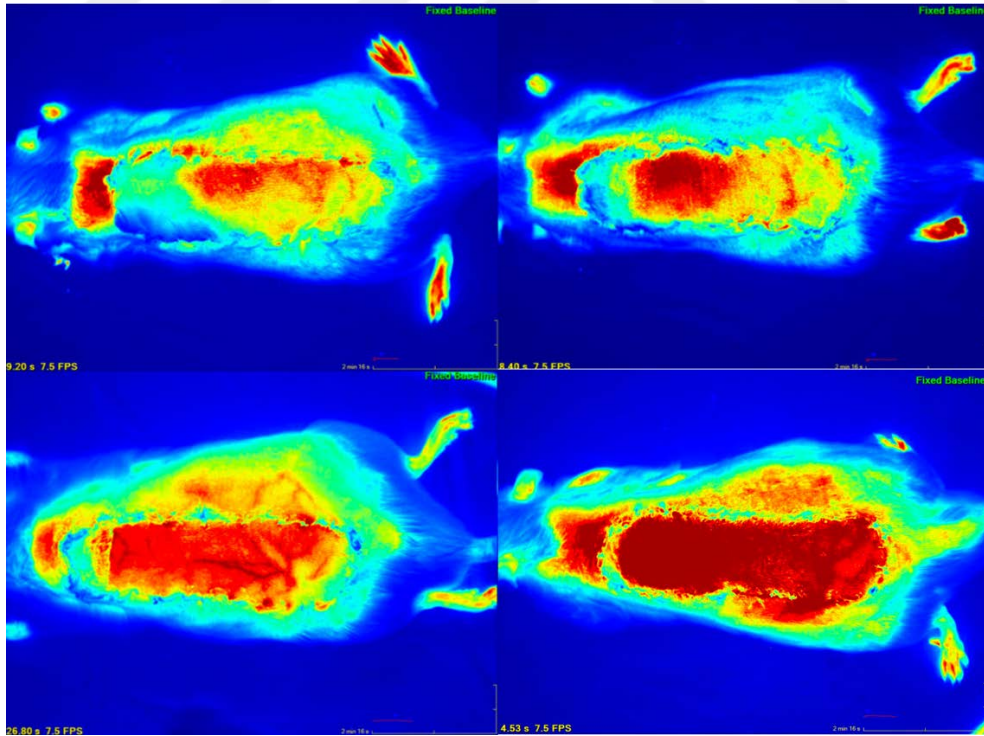
SPY cihazı ile yapılan çekimlerde flep sahası dışındaki servikal bölge %100 dolaşıma sahip bölge olarak kabul edildi. Flep pedikül perforazomu (I) , proksimal choke bölgesi (II) , posterior interkostal arter perforazomu (III) , distal choke bölgesi (IV) ve torakodorsal arter perforazomu (V) olarak beş eşit parçaya ayrıldı(Şekil 24). Bu alanlar 5 eşit parçaya ayrılırken SPY ile I. , III. ve V. alanların sınırları içerisinde ilgili damarların olduğu teyit edildi. Bu alanlar aynı zamanda DSİA perforatörünün statik bölgesi (I), DSİA ve posterior interkostal arterin choke anastomoz bölgesi (II) , DSİA perforatörünün dinamik bölgesi (III), posterior interkostal arter ve torakodorsal arterin choke anastomoz bölgesi (IV) ve DSİA perforatörünün potansiyel bölgesi (V) olarak belirlenmiştir. Bu alanlardaki kan dolaşimleri SPY cihazı yardımı ile 2 dakika süresince kaydedildi. İndosiyanın yeşilinin maksimum seviyede olduğu 60. Saniyede kan dolaşımına ait oransal değerler alındı(Şekil 25,26). Her alanda 6 nokta ile oransal değerlendirmeler eşit aralıklarla alındı ve ortalamaları hesaplandı. Grup 5'te postoperatif 1. Saat, 7.gündeki torakodorsal arter bağlanması öncesi ile sonrası ve 14. Gündeki sakrifikasyon öncesi SPY görüntüleri alındı. Diğer 4 grupta ise postoperatif 1. Saat ve 7. Gündeki sakrifikasyon öncesi SPY görüntüleri alındı.



Şekil 24. Derin sirkümfleks iliak arter perforatör flep modelindeki perforazomlar (Mavi) ve choke anastomoz(Sarı) bölgeleri



Şekil 25. Grup 2,4 numaralı deneğin 1. Haftada sakrifikasyon öncesi SPY verisi ve görüntüsü



Şekil 26. Sol üst: Grup 1 Sol alt: Grup3 Sağ üst: Grup 4 Sağ alt: Grup 5 olmak üzere sakrifikasyon öncesi SPY perfüzyon görüntülemeleri. (Kırmızı ve sarı renkli alanlar iyi perfüze olan alanları, yeşil ve mavi renkli alanlar kötü perfüze olan alanları göstermektedir.)

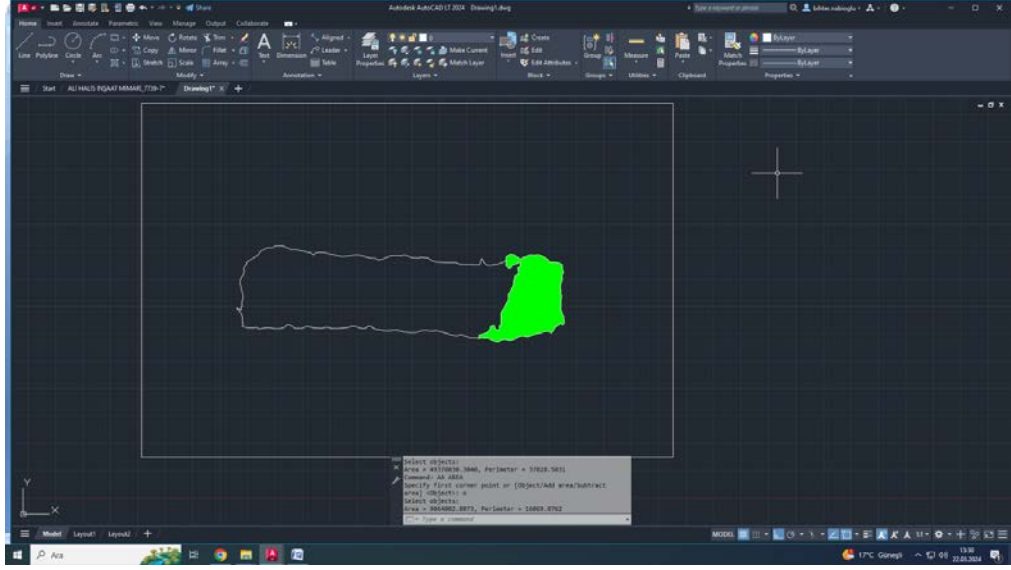
3.5.2 Flep Viabilitesinin Makroskopik Olarak Değerlendirilmesi

Grup 5, 14. Günde ve diğer 4 grup ise 7. Günde sakrifiye edildikten sonra asetat kağıdı yardımı ile fleplerin canlı ve nekrotik alanları asetat kağıdının üzerine çizildi (Şekil 27).



Şekil 27. Flep sağkalımının makroskopik hazırlanması için flebin asetat kağıdı üzerine çizilmesi

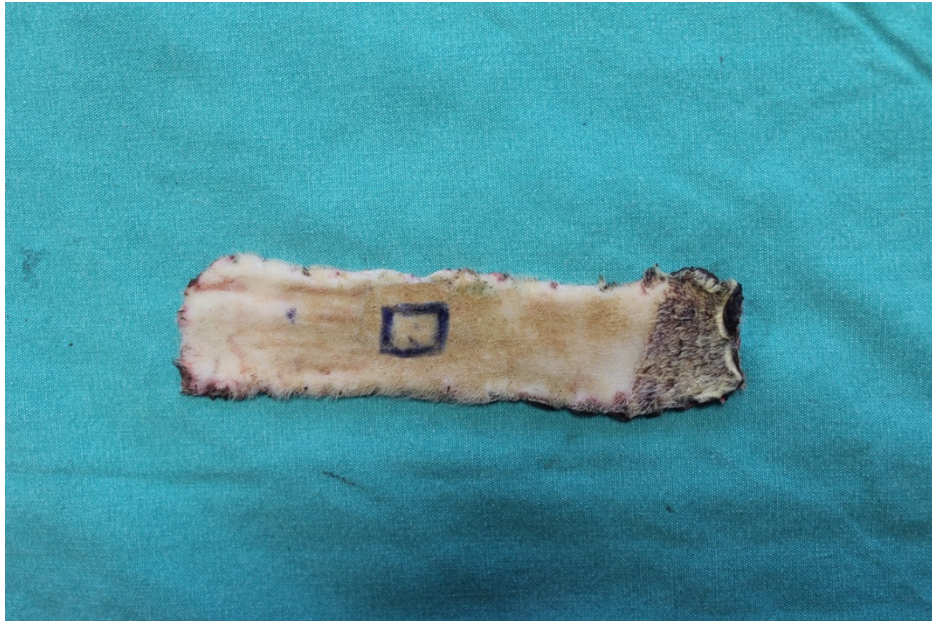
Sonrasında bu çizimler planimetrik ölçümler amacı ile AutoCad (Autodesk INC. 2024, ABD) programına aktarıldı. Fleplerin toplam alanı, yaşıyan alanı ve nekroze alanları her denek için ayrı ayrı hesaplandı. Canlı alan, tüm flep alanına oranlanarak oransal değer hesaplandı. (Şekil 28).



Şekil 28. Grup 4, 5 numaralı deneğin flep sağkalımının hesaplanması (Yeşil ile nekroze alan gösterilmektedir.)

3.5.3 Histopatolojik Değerlendirme

Her bir denekte sakrifikasyon öncesinde Şekil 22’de “II” numaralı olarak belirtilen derin sirkümfleks iliak arterin choke alanını ifade eden alan SPY cihazı çekimi esnasında DSİA ve posterior interkostal arterin orta noktası işaretlenerek belirlendikten sonra ilgili alanın merkezinden 1x1 cm’lik alan tam kat alındı (Şekil 29).



Şekil 29. Histopatolojik numunenin alınacağı 1x1 cm’lik alanın işaretlenmiş hali

Alınan örnekler formalin ile fiksasyondan sonra cilt yüzeyi ve subkütan doku oryantasyonu ile örneklendi. Parafin blok haline getirilen numuneler 5 mikron boyutunda kesildi. Hematoksilen eozin boyası uygulandı.

İki patolog tarafından tüm gruplar (5 grup) Olympus BX53 ışık mikroskopu yardımı ile 5 büyük büyütme alanında mikrovasküler dansite açısından damarlar sayılarak ve neovaskülarizasyon açısından VEGF(VG-1 1:50-500) yoğunlukları skorlanarak değerlendirme yapıldı. Skor 1 hafif şiddette boyanma (>0.1 mm çapındaki damarların $<25\%$ 'i), Skor 2 orta şiddette boyanma (>0.1 mm çapındaki damarların $25-50\%$ 'si), Skor 3 kuvvetli boyanma (>0.1 mm çapındaki damarların $>50\%$ 'si) olarak değerlendirildi. Skor 3 kuvvetli boyanma gösteren damarlar neovaskülarizasyon lehine değerlendirildi.

Damar çaplarının belirlenebilmesi için cilt yüzeyine dik ve horizontal olarak CellSense bilgisayar yöntemi ile intimal endotelyal tabakadan karşı endotelyal tabakaya olan mesafeleri hesaplandı. Aynı işlem yine her bir damar için adventisyal tabakadan karşı adventisyal tabakaya kadar olan uzaklıkların ölçülmesi ile tekrarlandı.

Bu hesaplamalar referans^{62, 63} makalelerin histopatolojik değerlendirmelerinin modifiye edilmesi ile değerlendirildi.

3.5.4 İstatiksel Analiz

Çalışma öncesinde denek sayısı STATA/MP 11.2 yazılımı ile "Resource Equation" yöntemine göre 5 ayrı grup için 5'er adet sıçan dahil edilmesi gerektiği şeklinde hesaplandı.

Çalışma verileri ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak özetlendi. Gruplar arası farklılığın karşılaştırılmasında, Shapiro Wilk testi ile normallik kontrolü yapıldıktan sonra, Varyans analizi ve post-hoc Bonferroni testi kullanıldı. Flep sağ kalımı açısından grupların karşılaştırılması için varyans analizi kullanıldı. Grupların postoperatif 1. Saat ve sakrifikasyon öncesi SPY perfüzyon ölçümleri karşılaştırmaları bölgeler göz önünde bulundurularak, paired t testi ile yapıldı. Ayrıca postoperatif 1. Saat ve sakrifikasyon öncesi kendi içinde bölgelerin karşılaştırılması için tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanıldı. V. bölgedeki sağ kalım oranları değerlendirilirken Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Grup 5'in postoperatif 1 saat, 7. Gün ve 14. Gün karşılaştırmaları için tekrarlanan ölçümlü

varyans analizi ve contrast testi kullanıldı. VEGF ile boyanma oranlarının, mikrovasküler dansite, ortalama damar çapı, ortalama damar duvar kalınlığı bakımından grupların karşılaştırılması için varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1 Flep Sağ Kalım Oranlarının Değerlendirilmesi

Planimetrik ölçümler sonrası gruptaki flep sağ kalım oranlarının ortalama değerleri Grup 1’de %74,21, Grup 2’de %73,64, Grup 3’de %86,92, Grup 4’de %83,86, Grup 5’de %97,12 olarak bulunmuştur (Tablo 1, Şekil 30).

Tablo 1. Sakrifikasyon öncesi tespit edilen ortalama flep sağ kalım oranları ve standart sapmaları

	ÇALIŞMA GRUPLARI					p değeri
	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Kontrol)	Grup 3 (Daflon)	Grup 4 (Tadalafil)	Grup 5 (Cerrahi delay)	
Ortalama Flep Sağ Kalım Oranları	74,21±5,69	73,64±7,20	86,92±5,48	83,86±3,42	97,12±0,96	<0,001

Flep sağ kalım oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Gruplar arası değerlendirmelere bakıldığında;

Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$)

Grup 1, Grup 3 ve Grup 5’ten istatistiksel anlamlı olarak daha düşük flep sağ kalım oranına sahiptir (sırasıyla $p=0,007$, $p<0,001$).

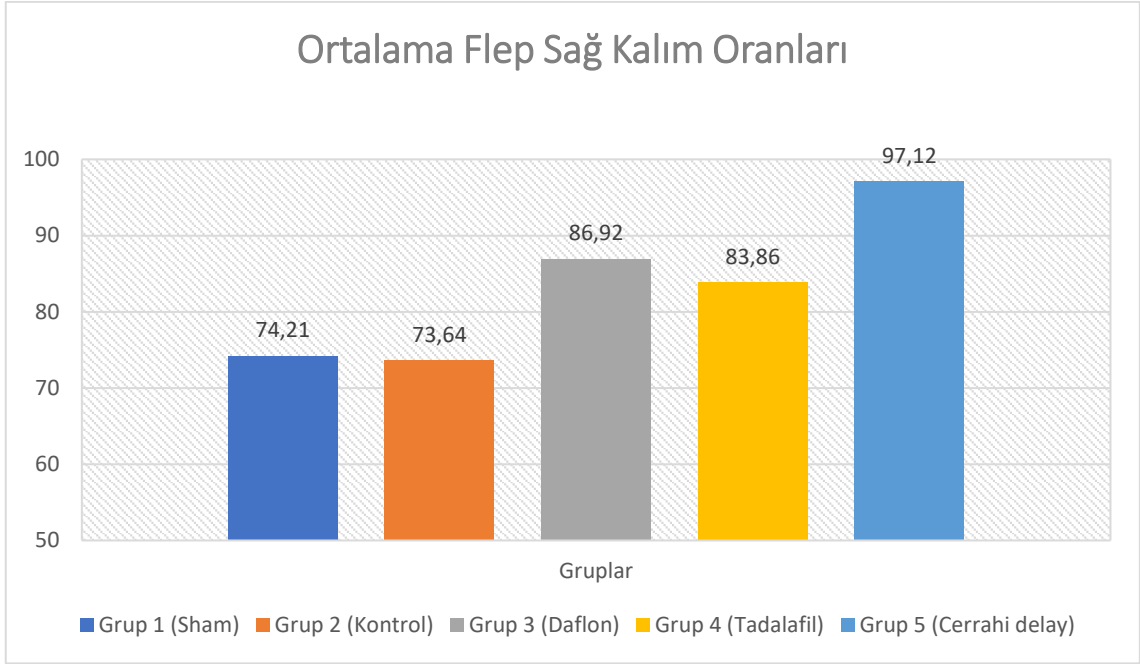
Grup 1 ve Grup 4 arasında flep sağ kalım oranı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,067$)

Grup 2, Grup 3,4 ve 5’ten istatistiksel anlamlı olarak daha düşük flep sağ kalım oranına sahip bulunmuştur (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,045$, $p<0,001$)

Grup 3 ve Grup 4 arasında flep sağ kalım oranı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$).

Grup 3 ve 4; Grup 5’ten istatistiksel anlamlı düşük flep sağ kalım oranına sahiptir (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,005$)

Grup 5 ise yukarıda da belirtildiği üzere Grup 1,2,3 ve 4'ten istatistiksel anlamlı yüksek flep sağ kalım oranına sahiptir (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,045$, $p=0,005$).



Şekil 30. Sakrifikasyon öncesi tespit edilen ortalama flep sağ kalım oranlarının grafik gösterimi

Flep V. bölgesindeki ortalama sağ kalım oranlarının ortalama değerleri; Grup 1'de %1,05, Grup 2'de %0,74, Grup 3'te %44,63, Grup 4'te %21,29, Grup 5'te %85,6 olarak bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 31).

Tablo 2. Sakrifikasyon öncesi tespit edilen V. bölgedeki ortalama flep sağ kalım oranları ve standart sapmaları

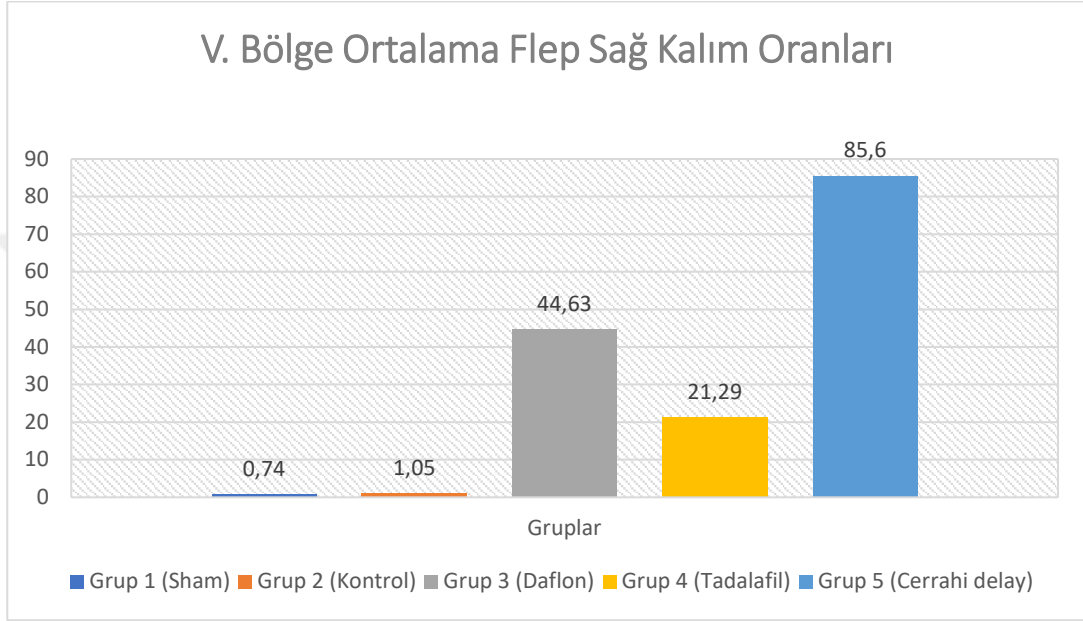
	ÇALIŞMA GRUPLARI					p değeri
	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Kontrol)	Grup 3 (Daflon)	Grup 4 (Tadalafil)	Grup 5 (Cerrahi delay)	
V.Bölge Ortalama Sağ Kalım Yüzdeleri	1,05±2,34	0,74±1,65	44,63±33,63	21,29±12,94	85,6±4,82	<0,001

DSİA perforatör flebinin potansiyel bölgesi olan V. bölgedeki flep sağkalım oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Gruplar arası değerlendirmelere bakıldığında;

Grup 3, Grup 1 ve Grup 2'den istatistiksel anlamlı olarak potansiyel bölge sağ kalımı açısından yüksek değere sahiptir (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,004$).

Grup 5, Grup 1, 2, 3 ve 4'ten istatistiksel olarak anlamlı potansiyel bölge sağ kalımı açısından yüksek değere sahiptir (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,008$, $p<0,001$)



Şekil 31. Sakrifikasyon öncesi tespit edilen Bölge V'teki ortalama flep sağ kalım oranlarının grafik gösterimi

4.2 SPY ile Yapılan Flep Perfüzyon Oranlarının Değerlendirilmesi

SPY cihazı ile yapılan değerlendirmelerde postoperatif 1. Saatte yapılan ölçümlerde flep üzerindeki 5 bölgede yapılan ölçümler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Postoperatif 1. Saatteki flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları

Bölgeler	ÇALIŞMA GRUPLARI					p değeri
	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Kontrol)	Grup 3 (Daflon)	Grup 4 (Tadalafil)	Grup 5 (Cerrahi delay)	
I	71,53±6,58	66,39±8,61	73,99±4,01	69,39±3,66	73,33±4,32	0,255
II	70,59±7,63	66,53±9,28	73,16±6,75	71,39±1,30	74,86±5,61	0,382
III	58,03±9,35	53,63±12,41	68,43±7,18	63,13±4,94	57,56±5,81	0,091
IV	53,23±16,94	58,29±15,01	53,43±9,80	52,09±4,76	74,83±3,39	0,025
V	37,56±7,91	51,46±13,14	49,56±8,79	48,96±8,70	68,73±2,73	0,001

Postoperatif 1. Saat SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları her bölge için istatikselsel olarak değerlendirildiğinde;

Bölge IV'de Grup 4, Grup 5'ten istatikselsel olarak anlamlı daha düşüktür ($p=0,048$).

Bölge V'te Grup 5; Grup 1,3 ve 4'ten istatikselsel anlamlı daha yüksek SPY perfüzyon oranına sahiptir. Gruplar arası fark istatikselsel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,028$, $p=0,022$).

V. bölgede Grup 5 ve Grup 2 arasında ise istatikselsel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,061$).

Her bir grup içerisindeki bölgelerin kendi aralarında istatikselsel karşılaştırmasına bakarsak;

Grup 1'de I. ve III. Bölge arasında ($p=0,043$), I. ve V. Bölge arasında ($p=0,001$), II. bölge ve V.bölge arasında ($p=0,001$) ve III. bölge ve V.bölge arasında ($p=0,044$) istatikselsel anlamlı fark saptandı.

Grup 3'te I. Bölge ve IV. Bölge arasında ($p=0,025$), I.bölge ve V.bölge arasında ($p=0,001$), II. bölge ve V.bölge arasında ($p<0,001$), III. Bölge ve IV. Bölge arasında ($p=0,015$), III. Bölge ve V.bölge arasında ($p=0,039$) istatikselsel anlamlı fark saptandı.

Grup 4'te I.bölge ve III. bölge arasında ($p=0,028$), I.bölge ve IV. Bölge arasında ($p=0,003$), I.bölge ve V.bölge arasında ($p=0,004$), II. Ve III bölge arasında ($p=0,020$), II. bölge ve V.bölge arasında ($p=0,006$), III. Ve IV. Bölge arasında ($p=0,010$), III. bölge ve V.bölge arasında ($p=0,007$) istatikselsel anlamlı fark saptandı.

Grup 5'te I.bölge ve III. bölge arasında ($p=0,004$), II. Ve III. Bölge arasında ($p=0,003$), III. Ve IV. Bölge arasında ($p=0,002$), III. bölge ve V.bölge arasında ($p=0,010$), IV. Ve V. Bölge arasında ($p=0,004$) istatikselsel anlamlı fark saptandı.

SPY cihazı ile yapılan değerlendirilmelerde sakrifikasyon öncesi yapılan ölçümlerde flep üzerindeki 5 bölgede yapılan ölçümler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 7. Gündeki Grup 1,2,3 ve 4'deki sakrifikasyon öncesi flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları ve Grup 5'in 14. Günde sakrifikasyon öncesi flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları

Bölgeler	Grup 1 (Sham- Sakrifikasyon Öncesi)	Grup 2 (Kontrol- Sakrifikasyon Öncesi)	Grup 3 (Daflon Sakrifikasyon Öncesi)	Grup 4 (Tadalafil Sakrifikasyon Öncesi)	Grup 5 (Cerrahi delay-14. Gün Sakrifikasyon Öncesi)	p değeri
I	73,63±4,29	72,29±10,21	73,26±6,42	80,99±5,67	85,93±5,23	0,015
II	75,19±5,35	76,19±4,64	79,69±5,63	80,52±3,70	85,19±3,77	0,024
III	62,39±5,12	63,33±14,34	81,23±3,15	82,23±4,64	73,49±3,44	<0,01
IV	60,53±15,26	63,59±18,85	70,99±11,38	67,93±5,57	81,89±1,92	0,099
V	34,23±7,07	43,36±6,27	60,23±1,66	63,73±6,11	75,69±1,37	<0,001

Sakrifikasyon öncesi SPY cihazı ile yapılan perfüzyon oranlarının ölçümleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında bölge I, II, III ve V'te gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,015$, $p=0,024$, $p<0,001$, $p<0,001$).

I. bölgede Grup 2 ve Grup 5 arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,043$).

II. bölgede Grup 1 ve Grup 5 arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,030$).

III. bölgede Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0,007$), Grup 1 ve Grup 4 arasında ($p=0,004$), Grup 2 ve Grup 4 arasında ($p=0,007$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

V. bölgede; Grup 1 ve Grup 3, 4, 5 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), Grup 2 ve Grup 3, 4, 5 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), Grup 3 ve Grup 1, 2, 5 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$), Grup 4 ve Grup 1, 2, 5 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,015$), Grup 5 ve Grup 1, 2, 3, 4 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,015$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Her bir grup içerisindeki bölgelerin kendi aralarında istatistiksel karşılaştırmasına bakarsak;

Grup 1'de I. ve III. Bölge arasında ($p=0,036$), I. ve V. Bölge arasında ($p<0,001$), II. ve III. bölge arasında ($p=0,021$), II. ve V. bölge arasında ($p<0,001$), III. ve V. bölge arasında ($p=0,002$) ve IV. ve V. bölge arasında ($p=0,007$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Grup 2’de I. ve V. Bölge arasında ($p=0,013$), II. ve III. bölge arasında ($p=0,047$), II. ve V. bölge arasında ($p<0,001$), III. ve V. bölge arasında ($p=0,010$) ve IV. ve V. bölge arasında ($p=0,037$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Grup 3’te I. ve V. Bölge arasında ($p=0,011$), II. ve V. bölge arasında ($p=0,001$) ve III. bölge ve V. bölge arasında ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Grup 4’te I. ve IV. Bölge arasında ($p=0,002$), I. ve V. Bölge arasında ($p=0,002$), II. ve V bölge arasında ($p=0,001$) , III. ve IV. bölge arasında ($p=0,003$) ve III. ve V. bölge arasında ($p=0,003$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Grup 5’te I. ve III. Bölge arasında ($p=0,001$), I. ve V. Bölge arasında ($p=0,016$), II. ve III. bölge arasında ($p=0,001$) , II. ve V. bölge arasında ($p=0,009$), III. ve IV. bölge arasında ($p=0,013$) ve IV. ve V. bölge arasında ($p=0,005$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

SPY cihazı ile yapılan değerlendirilmelerde postoperatif 1. Saat ve sakrifikasyon öncesi yapılan ölçümlerin karşılaştırılması Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Her grup içerisindeki bölgelerin SPY cihazı ile postoperatif 1. saat ve sakrifikasyon öncesi perfüzyon ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Gruplar	Bölgeler	Postoperatif 1. saat	Sakrifikasyon Öncesi	p değeri
1(Sham)	I	71,53±6,58	73,63±4,29	0,307
	II	70,59±7,63	75,19±5,35	0,101
	III	58,03±9,35	62,39±5,12	0,441
	IV	53,23±16,94	60,53±15,26	0,198
	V	37,56±7,91	34,23±7,07	0,253
2(Kontrol)	I	66,39±8,61	72,29±10,21	0,113
	II	66,53±9,28	76,19±4,64	0,135
	III	53,63±12,41	63,33±14,34	0,331
	IV	58,29±15,01	63,59±18,85	0,155
	V	51,46±13,14	43,36±6,27	0,262
3(Daflon)	I	73,99±4,01	73,26±6,42	0,860
	II	73,16±6,75	79,69±5,63	0,145
	III	68,43±7,18	81,23±3,15	0,040
	IV	53,43±9,80	70,99±11,38	0,131
	V	49,56±8,79	60,23±1,66	0,068
4(Tadalafil)	I	69,39±3,66	80,99±5,67	0,037
	II	71,39±1,30	80,52±3,70	0,004
	III	63,13±4,94	82,23±4,64	0,005
	IV	52,09±4,76	67,93±5,57	0,010
	V	48,96±8,70	63,73±6,11	0,039
5(Cerrahi delay)	I	73,33±4,32	85,93±5,23	<0,001
	II	74,86±5,61	85,19±3,77	0,002
	III	57,56±5,81	73,49±3,44	0,003
	IV	74,83±3,39	81,89±1,92	0,032
	V	68,73±2,73	75,69±1,37	0,003

SPY cihazı ile yapılan değerlendirmelerde Grup 5'in 7. gün TDA bağlanması sonrası ve Grup 1,2,3 ve 4'ün postoperatif 1. saat ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Grup 5'in 7. Günde uygulanan TDA bağlanması işlemi sonrası ve Grup 1,2,3 ve 4'ün postoperatif 1. saat SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları

Bölgeler	Grup 1 (Sham-PO 1.Saat)	Grup 2 (Kontrol- PO 1. Saat)	Grup 3 (Daflon- PO 1.Saat)	Grup 4 (Tadalafil- PO 1.Saat)	Grup 5 (Cerrahi delay-7.Gün TDA bağlanması sonrası)	p değeri
I	71,53±6,58	66,39±8,61	73,99±4,01	69,39±3,66	79,39±6,28	0,033
II	70,59±7,63	66,53±9,28	73,16±6,75	71,39±1,30	76,99±6,01	0,214
III	58,03±9,35	53,63±12,41	68,43±7,18	63,13±4,94	65,56±3,77	0,063
IV	53,23±16,94	58,29±15,01	53,43±9,80	52,09±4,76	76,89±3,91	0,013
V	37,56±7,91	51,46±13,14	49,56±8,79	48,96±8,70	74,86±4,27	<0,001

Grup 5'in 7. gündeki TDA bağlandıktan sonraki ölçümleri ile diğer grupların postoperatif 1. saatteki ölçümleri karşılaştırıldığında ise;

I., IV. ve V bölgelerde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

I. bölgede Grup 2 ve Grup 5 arasında (p=0,031) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

IV. bölgede Grup 1 ve Grup 5 arasında (p=0,037), Grup 3 ve Grup 5 arasında (p=0,039) ve Grup 4 ve Grup 5 arasında (p=0,025) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

V. bölgede ise Grup 5 ile Grup 1,2,3 ve 4 arasında (sırasıyla p<0,001, p=0,006, p=0,003, p=0,002) istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

SPY cihazı ile yapılan değerlendirilmelerde Grup 5'in 7. gün TDA bağlanması öncesi ve sonrası ölçümler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grup 5'in 7. Günde uygulanan TDA bağlanması işlemi öncesi ve sonrası flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları

Ortalama Flep Perfüzyon Oranları	Grup 5 (Cerrahi delay-TDA bağlanması öncesi)	Grup 5 (Cerrahi delay-TDA bağlanması sonrası)
I	80,69±6,04	79,39±6,28
II	79,46±4,68	76,99±6,01
III	67,73±4,26	65,56±3,77
IV	83,19±4,15	76,89±3,91
V	83,26±3,51	74,86±4,27

Grup 5 'in 7. günde TDA bağlanması öncesi ve hemen sonrası yapılan ölçümlerde bölgeler arası istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$) .

TDA bağlanması öncesi bölgeler kendi arasında analiz edildiğinde ise;

I ve III. bölge arasında ($p=0,002$), II. ve III. bölge arasında ($p=0,003$), III. ve IV. bölge arasında ($p<0,001$), III. bölge ile V. bölge arasında ($p=0,001$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

TDA bağlanması sonrası bölgeler kendi arasında analiz edildiğinde ise;

I ve III. bölge arasında ($p=0,004$), II. ve III. bölge arasında ($p=0,006$), III. ve IV. bölge arasında ($p=0,005$), III. ve V. bölge arasında ($p=0,001$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Grup 1,2,3 ve 4'ün sakrifikasyon öncesi ölçümleri ve Grup 5'in 7.gündeki ölçümleri karşılaştırıldığında ise;

Grup 5'in 7. gündeki TDA bağlanmadan önceki ölçümleri ile diğer grupların sakrifikasyon öncesi ölçümleri karşılaştırıldığında;

III. ve V. bölgelerde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$)

III. bölgede Grup 1 ve Grup 3 arasında ($p=0,008$), Grup 1 ve 4 arasında ($p=0,005$) , Grup 2 ve Grup 3 arasında ($p=0,012$) , Grup 2 ve Grup 4 arasında ($p=0,007$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

V. bölgede Grup 1 ile Grup 3,4,5 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) , Grup 2 ile Grup 3,4,5 arasında (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), Grup 3 ile Grup 1,2,5 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$), Grup 5 ile Grup 1,2,3,4 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Grup 5'in 7. gündeki TDA bağlandıktan sonraki ölçümleri ile diğer grupların sakrifikasyon öncesi ölçümleri karşılaştırıldığında;

III. ve V. bölgelerde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$)

III. bölgede Grup 1 ve Grup 3 arasında ($p=0,008$), Grup 1 ve 4 arasında ($p=0,005$), Grup 2 ve Grup 3 arasında ($p=0,012$), Grup 2 ve Grup 4 arasında ($p=0,007$), Grup 3 ve Grup 5 arasında ($p=0,034$), Grup 4 ve Grup 5 arasında ($p=0,021$) istatistiksel anlamlı fark saptandı

V. bölgede Grup 1 ile Grup 3,4,5 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), Grup 2 ile Grup 3,4,5 arasında (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), Grup 3 ile Grup 1,2,5 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,004$), Grup 5 ile Grup 1,2,3,4 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,004$, $p=0,041$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

SPY cihazı ile yapılan değerlendirilmelerde Grup 5'in 7. Gün TDA bağlandıktan sonraki ve sakrifikasyon öncesi yapılan ölçümler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grup 5'in 7. Günde uygulanan TDA bağlanması işlemi sonrası ve sakrifikasyon öncesi flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları

Bölgeler	Postoperatif 7. Gün TDA Bağlandıktan Sonra	Sakrifikasyon Öncesi	p değeri
I	79,39±6,28	85,93±5,23	0,006
II	76,99±6,01	85,19±3,77	0,006
III	65,56±3,77	73,49±3,44	0,002
IV	76,89±3,91	81,89±1,92	0,085
V	74,86±4,27	75,69±1,37	0,602

4.3 Histopatolojik Değerlendirme

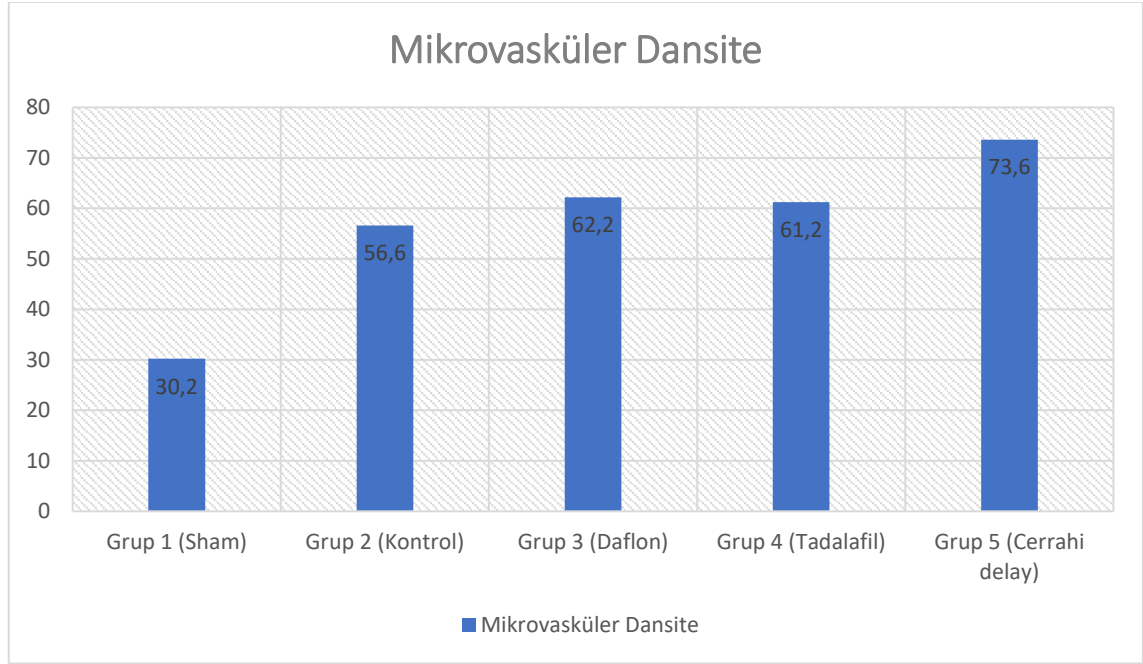
İstatistiksel olarak patolojik numunelerdeki mikrovasküler dansite, ortalama damar çapları ve bu damarların VEGF markerı ile boyanma ölçütleri değerlendirilmiştir.

4.3.1 Mikrovasküler Dansitenin Değerlendirilmesi

Mikrovasküler dansite Grup 1(Sham) grubunda $30,20±5,76$, Grup 2(Kontrol) grubunda $56,60±24,55$, Grup 3(Daflon) grubunda $62,20±24,62$, Grup 4(Tadalafil) grubunda $61,20±9,57$, Grup 5(Cerrahi delay) grubunda $73,60±21,73$ olarak bulunmuştur (Tablo 9, Şekil 32)

Tablo 9. Histopatolojik numunelerdeki ortalama mikrovasküler dansite sayıları ve standart sapma değerleri

	ÇALIŞMA GRUPLARI					p değeri
	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Kontrol)	Grup 3 (Daflon)	Grup 4 (Tadalafil)	Grup 5 (Cerrahi delay)	
Mikro Vasküler Dansite (n/mm ²)	30,20±5,76	56,60±24,55	62,20±24,62	61,20±9,57	73,60±21,73	0,023



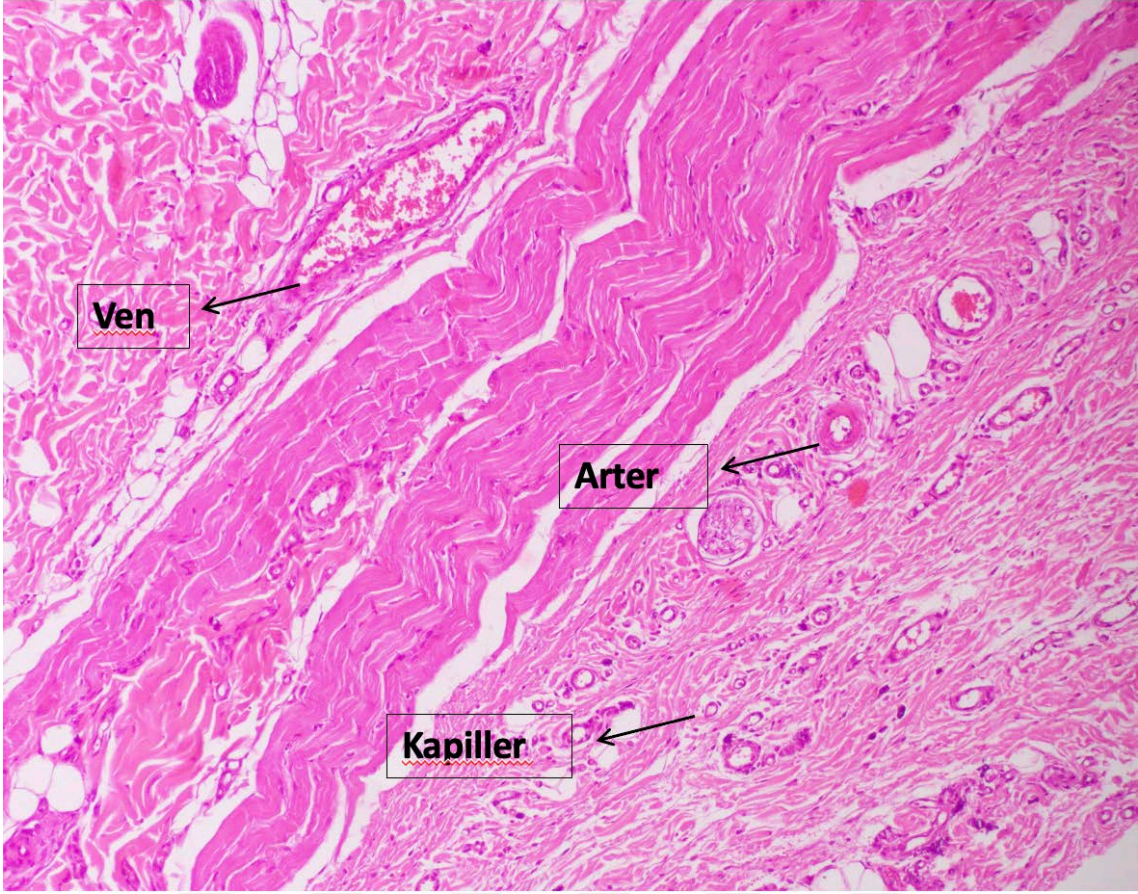
Şekil 32. Mikrovasküler dansitenin gruplar arasında grafik gösterimi

Histopatolojik numunelerdeki mikrovasküler dansite istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. (p=0,023)

Gruplar arası değerlendirmelere bakıldığında;

Grup 5 (Cerrahi delay) 'in Grup 1 (Sham)'den istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0,017)

Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 33. Grup 1, 4 numaralı deneğin histopatolojik numune örneğindeki arter, ven ve kapiller yapıların H&E boyama ile x100 büyütmede gösterilmesi

4.3.2 Damar Çaplarının Değerlendirilmesi

Histopatolojik olarak ortalama damar çapının ölçümleri Grup 1 (Sham) grubunda $153,07 \pm 53,83 \mu\text{m}$, Grup 2(Kontrol) grubunda $137,72 \pm 48,06 \mu\text{m}$, Grup 3(Daflon) grubunda $317,11 \pm 103,97 \mu\text{m}$, Grup 4(Tadalafil) grubunda $269,20 \pm 125,72 \mu\text{m}$, Grup 5(Cerrahi delay) grubunda $403,35 \pm 114,03 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur (Tablo 10, Şekil 34)

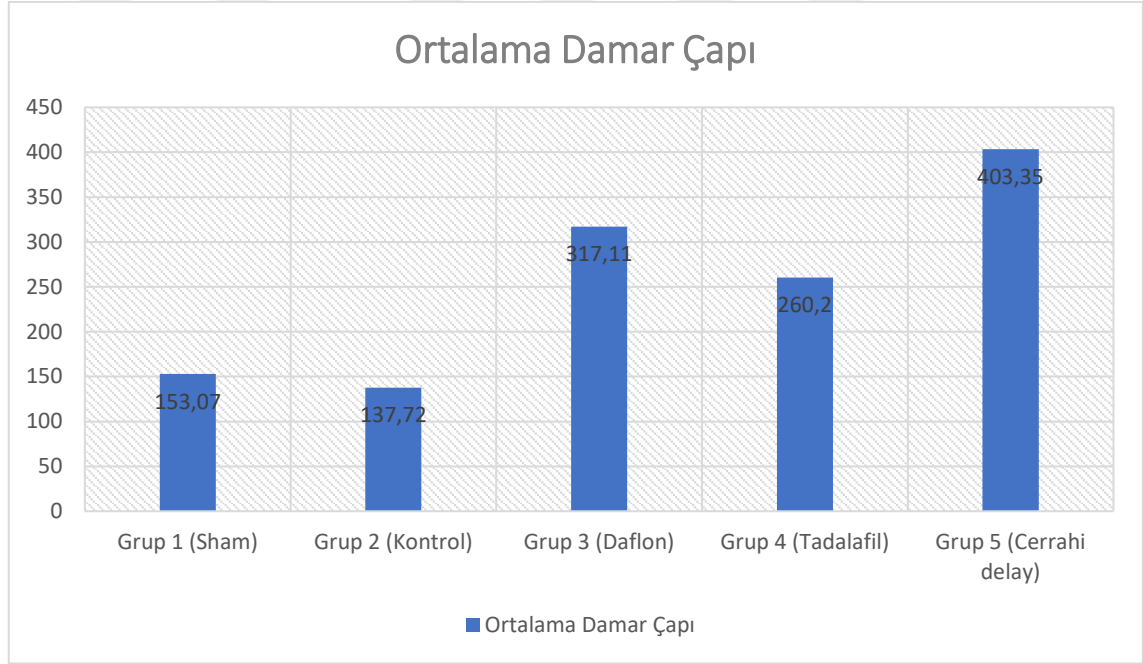
Tablo 10. Histopatolojik numunelerdeki damarların ortalama lümen çapları ve standart sapma değerleri

	ÇALIŞMA GRUPLARI					p değeri
	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Kontrol)	Grup 3 (Daflon)	Grup 4 (Tadalafil)	Grup 5 (Cerrahi delay)	
Ortalama Damar Çapı	153,07±53,83	137,72±48,06	317,11±103,97	269,20±125,72	403,35±114,03	p=0,001

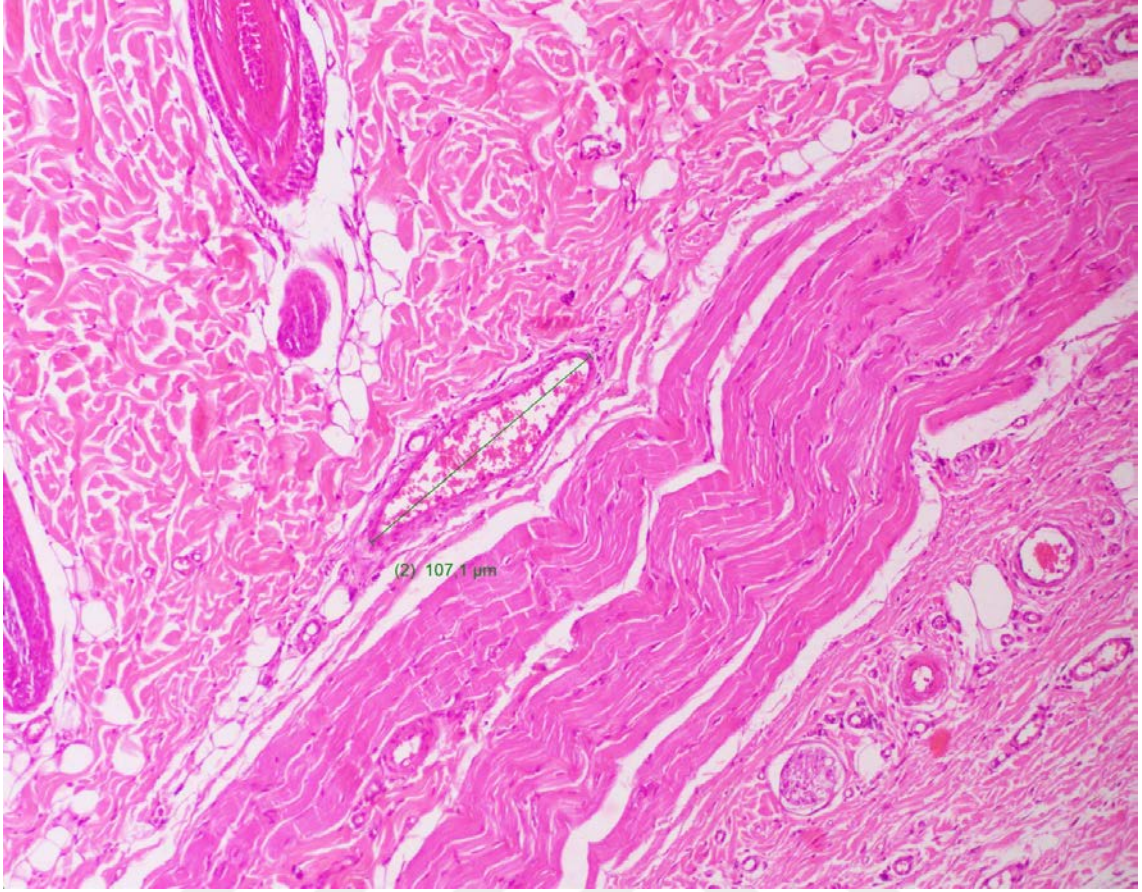
Gruplar arası istatistiksel analiz yapıldığında ortalama damar açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,001).

Gruplar arası değerlendirmelere bakıldığında;

Grup 5 (cerrahi delay) grubunun ortalama damar çapının Grup 1 (Sham) ve Grup 2 (Kontrol) grubundan istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,005, p=0,003)



Şekil 34. Ortalama damar çapının gruplar arasında grafik gösterimi



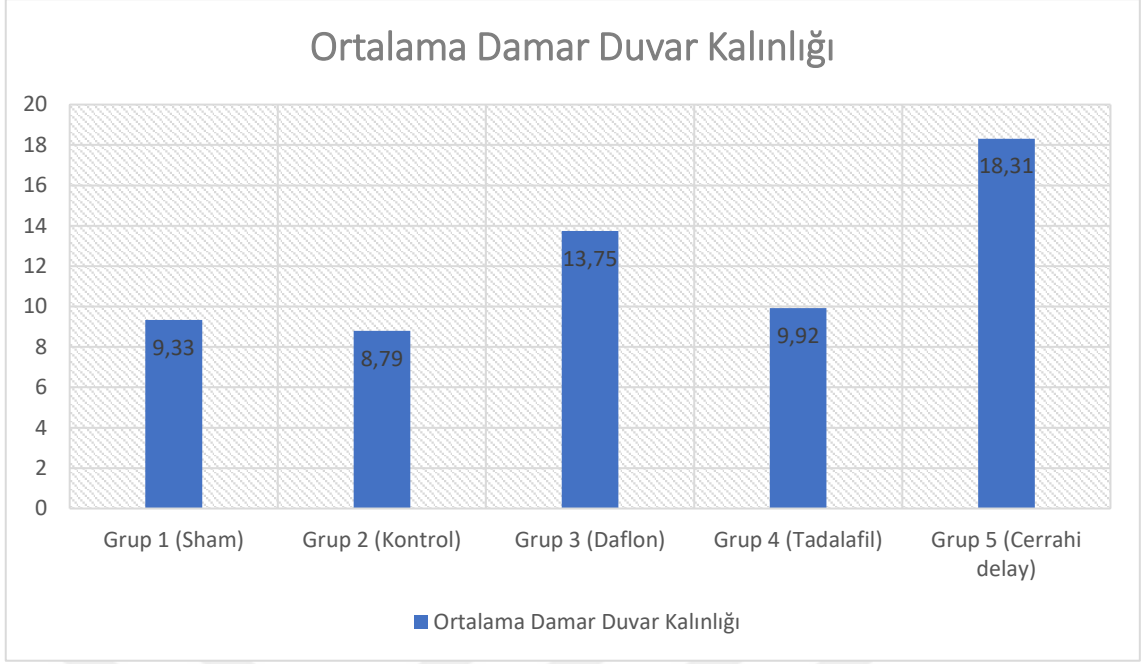
Şekil 35. Grup 5, 5 numaralı deneğin histopatolojik numune örneğindeki damar çapının ölçümünün H&E boyama ile x100 büyütmede gösterilmesi

4.3.3 Damar Duvar Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Histopatolojik olarak ortalama damar duvar kalınlıklarının ölçümleri Grup 1(Sham) grubunda $9,33 \pm 1,84 \mu\text{m}$, Grup 2(Kontrol) grubunda $8,79 \pm 2,25 \mu\text{m}$, Grup 3(Daflon) grubunda $13,75 \pm 3,98 \mu\text{m}$, Grup 4(Tadalafil) grubunda $9,92 \pm 1,25 \mu\text{m}$, Grup 5(Cerrahi delay) grubunda $18,31 \pm 4,99 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur (Tablo 11, Şekil 36)

Tablo 11. Histopatolojik numunelerdeki damarların ortalama damar duvar kalınlıkları ve standart sapma değerleri

	ÇALIŞMA GRUPLARI					p değeri
	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Kontrol)	Grup 3 (Daflon)	Grup 4 (Tadalafil)	Grup 5 (Cerrahi delay)	
Ortalama Damar Duvar Kalınlığı	$9,33 \pm 1,84$	$8,79 \pm 2,25$	$13,75 \pm 3,98$	$9,92 \pm 1,25$	$18,31 \pm 4,99$	$p=0,001$



Şekil 36. Ortalama damar duvar kalınlıklarının gruplar arasında grafik gösterimi

Gruplar arası istatistiksel analiz yapıldığında ortalama damar duvar kalınlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).

Gruplar arası değerlendirmelere bakıldığında;

Grup 5 (cerrahi delay) grubunun ortalama damar çapının Grup 1 (Sham), Grup 2 (Kontrol) ve Grup 4 (Tadalafil) grubundan istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,005$)

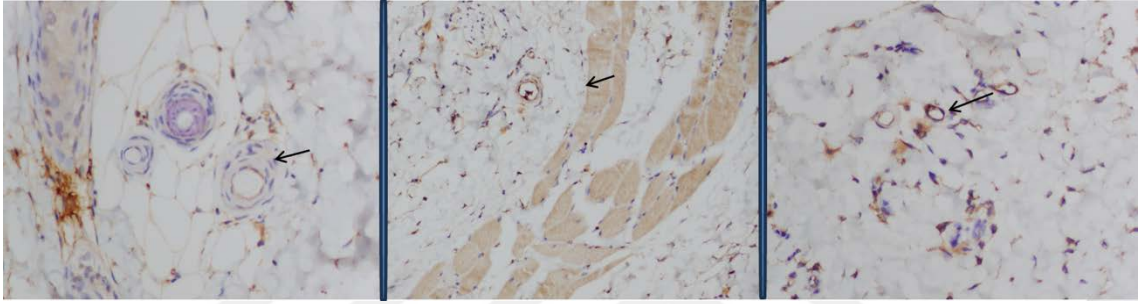
4.3.4 VEGF ile Boyanmanın Değerlendirilmesi

Histopatolojik numunelerin VEGF ile boyanma şiddetleri Skor 1 hafif şiddette boyanma (>0.1 mm çapındaki damarların <25 'i), Skor 2 orta şiddette boyanma (>0.1 mm çapındaki damarların $25-50$ 'si), Skor 3 kuvvetli boyanma (>0.1 mm çapındaki damarların >50 'si) şeklinde istatistiksel olarak değerlendirildi. Her numune için oransal değerlendirmeler hesaplandı (Tablo 12, Şekil 37).

Tablo 12. Histopatolojik numunelerdeki arterlerin VEGF ile boyanma şiddetlerinin yüzdelik değerleri ve standart sapmaları

VEGF ile boyanma Oranları	ÇALIŞMA GRUPLARI					p değeri
	Grup 1 (Sham)	Grup 2 (Kontrol)	Grup 3 (Daflon)	Grup 4 (Tadalafil)	Grup 5 (Cerrahi delay)	
Zayıf <%25	48,70±20,79	33,76±24,78	33,99±33,28	37,16±20,66	27,92±34,63	0,220
Orta %25-50	33,46±9,70	46,28±23,54	23,18±24,41	40,86±14,68	28,15±14,89	0,305
Kuvvetli >%50	17,82±15,79	19,95±16,99	42,81±29,76	21,96±19,71	43,91±29,07	0,813

Gruplar arasında istatistiksel analiz yapıldığında VEGF ile boyanma açısından zayıf, orta ve kuvvetli boyanmaların hiçbirinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 37. VEGF immünohistokimyası ile sırasıyla skor 1 (zayıf) , skor 2 (orta) ve skor 3 yüksek) boyanma örnekleri

5. TARTIŞMA

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik cerrahi bilim dalının günlük rutin uygulamalarındaki uğraşının önemli bir kısmı doku defektlerinin onarılmasıdır. Bu defektlerin onarımındaki temel amaç dokunun eski form ve fonksiyonuna en yakın halini en az morbidite ile kazandırmaktır. Rutinde kullanılan birçok farklı yöntem olmasına rağmen en sık başvurulanan yöntem ise flep cerrahisidir. Anatomi bilgisi, flep fizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen halen flep cerrahisindeki morbidite oranları önemli düzeydedir. Flep cerrahisi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlardan birisi ise flep distalindeki iskemiye bağlı meydana gelen kısmi flep nekrozudur^{64, 65}. Meydana gelen kısmi ya da tam flep nekrozları sonrası ek cerrahiler, uzamış hastane yatışları, tedavi maliyetlerindeki artış gibi istenmeyen sonuçlar ile karşılaşılabilir. Bunun için flep sağ kalımını arttırmak ve nekroz oranını düşürme hedefi her zaman önemli bir amaç olarak süregelmiştir.

Son yıllarda ise bu defektlerin onarımı için donör saha morbiditesi az, boyutları açısından farklı tasarım imkanları sunan perforatör flepler sıklıkla tercih edilmeye başlanmıştır. Donör alanda kas fonksiyonunu koruma imkanı sağlayan, kaynak arter sakrifikasyonu gerektirmeyen, ameliyat sonrası iyileşme süresi daha kısa ve görsel açıdan daha iyi sonuçlar veren perforatör fleplerin kullanımının sıklığı gün geçtikçe de artmıştır^{43, 66, 67}.

İdeal rekonstrüksiyonda hem görsel olarak en makul görüntüyü elde etmek hem de defekt oluşumundan önceki dönem ile karşılaştırıldığında fonksiyon kaybı varsa bu fonksiyon kaybını gidermek amaçlanır. Görsel olarak en makul görüntüyü elde edebilmek için de benzer dokuların benzer dokular ile rekonstrüksiyonu prensibine sadık kalınması ilave bir avantaj sağlamaktadır. Bundan dolayı defektin komşuluğundaki dokuların kullanımı önem kazanmaktadır. Bu yüzden lokal perforatör flepler ile doku defektlerinin onarımının oldukça önemli ve avantajlı olduğunu düşünmekteyiz. Lokal perforatör flep kullanımlarında bazen ihtiyaca göre büyük bir flep ihtiyacı duyulabilir. Bu durumlarda potansiyel bölge operasyon başarısı ve defekt onarımı için en önemli

bölge olmaktadır. Dolayısı ile potansiyel bölgenin canlı kalması büyük lokal perforatör flepler kullanılan hastalarda önem arz etmektedir.

Perforatör fleplerde flebin tasarımına bağlı olarak uzun veya geniş fleplerde distal dolaşım sorunları oluşabilmektedir. Bu fleplerin sağ kalımındaki en önemli unsur yeterli perfüzyonun sağlanabilmesidir. Bunun en önde gelen nedenleri de arteriyel yetmezlik ve/veya venöz konjesyondur ⁶⁸. Perforatör fleplerde ise bu durumlara neden olan sebepler en sık; vazospazm, pedikül hasarı veya katlanması, pedikül çapının ince olması, pedikül bölgesinde hematoma olması ihtimalidir ⁶⁷.

Fizyolojik olarak ise flep elevasyonu sonrası perfüzyon bozulur ve sempatik denervasyon ile birlikte vazokonstriktör mediatörler salınır ⁶⁹. Vazokonstriktör mediatörler ile birlikte lökositler aracılığı endotel hasarı ve azalmış perfüzyon sonucu flep distalinde iskemi ve takip eden nekroz gelişir ²⁹.

Literatürde flep sağkalımını arttırmaya yönelik birçok çalışma mevcuttur. Bunlar cerrahi ya da bazı medikal ajanların kullanıldığı çalışmalardır. Cerrahi olarak flep sağkalımını arttırmaya yönelik perforatör fleplerde cerrahi geciktirme ⁴⁰, süperşarj ve süperdrenaj ⁷⁰ uygulamaları ile çalışmalarda flep sağkalımının artırıldığı gösterilmiştir. Medikal olarak ise kalsiyum kanal blokörleri⁵⁴, antikoagülanlar ⁷¹, prostoglandin inhibitörleri ⁷², serbest radikal azaltan ajanlar⁷³, vazodilatörler ⁷⁴, antitrombotik⁷⁵ ajanlar gibi daha birçok ajan kullanılmıştır.

Mevcut araştırmalar öncesinde sıklıkla random cilt flepleri üzerinde yapılmıştır. Random cilt flepleri subdermal pleksustan beslenen ve bilinen bir aksiyel pedikülü olmayan fleplerdir. Fakat perforatör flepler ise belirli bir pedikül baz alınarak eleve edilir. Bu nedenle mevcut tedavilerin random ve perforatör flepler üzerindeki etki ve mekanizmaları farklı olabilir. Random flepler ve perforatör fleplerin de nekroz fizyopatolojileri farklıdır. Perforatör flepler üzerinde yapılan flep sağ kalım çalışmaları geleneksel fleplere göre kısıtlıdır. Perforatör flepler ile random fleplerin içerdiği bu çeşitli farklılıklar nedeni ile perforatör fleplerin sağ kalımını arttırmaya yönelik çalışmalar önümüzü aydınlatacaktır.

Bu çalışmada ise fosfodiesteraz-5 (PDE-5) selektif inhibitörü tadalafil ve venöz yetmezlik tedavisinde kullanılan flavonoid+hesperidin birleşimi olan daflon

kullanılmasının perforatör fleplerdeki sağkalıma etkileri ile birbirleri ve cerrahi delay ile kıyaslamalarını değerlendirdik.

Flep sağkalım araştırmalarında filogenetik olarak en düşük grup denek hayvanının sıçan olması ⁷⁶ ve çalışmamızda tercih ettiğimiz flep modelinin önceki çalışmalarda⁴⁴ da sıçanlar üzerinde tanımlanması nedeni ile çalışmamızda sıçan modelini tercih ettik. Sıçanlarda perforatör flep çalışmalarında karın ⁷⁷, uyluk ⁷⁸, sırt ⁴⁴ gibi bölgelerden tanımlanan perforatör flepler mevcuttur. Çalışmamızda seçeceğimiz flebi esas alırken flep sağkalımı ile yapılan çalışmalarda esas alınan flebin kolay diseksiyonu, anatomik noktalar aracılığı ile planlanabilmesi, standartize olması, tutarlı nekroz oranlarına sahip olması gibi ilkeleri benimsedik. Bu ilkelere ek olarak ise sıçanların dişleri aracılığı ile ulaşımı mümkün olmayan otokanabizasyondan korunaklı ⁷⁶ olması nedeni ile sırt bölgesinde tanımlı derin sirkümfleks iliak arter perforatör flebini tercih ettik. Sıçan sırt bölgesinin bir yarısını ardışık perforatörler aracılığı ile beslenmektedir. Bunlar kaudalden kraniyale doğru derin sirkümfleks iliak arter, posterior interkostal arter ve torakodorsal arterdir. DSİA arter perforatörünün bir sonraki komşuluğundaki anjiyozom posterior interkostal arterin anjiyozomu, takip eden anjiyozom da torakodorsal arterin anjiyozomudur. DSİA perforatör flebi içerisinde üç perforazom bölgesi(DSİA, posterior interkostal arter ve torakodorsal arter) ve bu perforazomlar arasında yer alan iki adet choke bölgesi (DSİA ve posterior interkostal arter arasında, posterior interkostal arter ve torakodorsal arter arasında) bulunmaktadır ⁴⁴. Derin sirkümfleks iliak arter bazlı bu flepte bu beş zon çalışmamızda kaudalden kraniyale doğru I, II, III, IV ve V olarak numaralandırılmıştır. Yang ve ark. bu flep üzerine yaptığı çalışmalarında kontrol grubu deneklerinde distal bölgedeki nekroz sonrası ortalama %70,5'lik bir flep sağkalımı belirtilmiştir ⁴⁴. Bu değerler çalışmamızdaki Grup 1 ve Grup 2 ile benzerdir. Flep modelindeki belirtilen şekilde gelişen distal nekroz ve mevcut choke bölgeleri sayesinde ise tadalafil, daflon kullanımı ve cerrahi delay sonrası flep sağkalımı, perfüzyon oranları ve derin sirkümfleks iliak arter ve posterior interkostal arasına denk gelen choke bölgesinin (II no'lu alan) histopatolojik incelenmesi yapılmıştır.

Daflon ile ilgili yapılan çalışmalarda da iskemi-reperfüzyon hasarında etkinliğinden bahsedilmiştir ^{52, 53}. Ramelet ve ark. çalışmalarında daflon

kullanımının ekstremitelerde venöz ülserlerinde ve venöz yetmezlik ile seyreden cilt rahatsızlıklarında daflon kullanımının lenfatik aktivasyonu ve mikrosirkülasyonu artırarak ve perivasküler ödeme azaltarak tedavide başarı oranlarını arttırdığını belirtmişlerdir⁵⁰. Nolte ve ark. da hamster çizgili kası üzerinde uygulanan iskemi-reperfüzyon modelinde daflonun arteriol ve venüllerdeki endotel bariyeri koruduğunu, moleküler sızıntıyı engellediğini bu şekilde hem perivasküler ödemin önüne geçildiği hem de lökosit adezyonunu baskılayarak inflamatuvar süreci azalttığını belirtmişlerdir⁷⁹. Bouskela ve ark.'da hamsterlar üzerinde lökotrien, bradikinin ve histamin ile indükledikleri ödem modelinde daflon kullanımının damar duvar stabilizasyonu yaparak ve mikrosirkülasyonu artırarak perivasküler ödem üzerine olumlu etkilerinden bahsetmişlerdir⁸⁰. Ünlü ve ark. ise sıçan arka bacaklarında uyguladıkları iskemi ve reperfüzyon modelinde daflon kullanımı ile daha az perivasküler lökosit infiltrasyonu görmüşler ve daflon kullanımının sistemik oksidatif stresi azaltarak iskemi-reperfüzyon hasarını azaltıcı olumlu etkilerinden bahsetmişlerdir⁵². Bu tanımlanmış mekanizmalar ile daflonun flep sağ kalımı üzerine pozitif etkisi olduğunu düşünerek çalışmamızdaki gruplar arasına ekledik. Kılınç ve arkadaşları tarafından da 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında da ters akımlı ada fleplerinde flep sağ kalımı üzerine olumlu etkilerinden bahsedilmiştir. Çalışmalarında daflonun güçlü bir venotropik ajan olduğundan, lenfatik drenajı arttırdığından, mikrosirkülasyonu koruduğundan ve kapiller permeabiliteyi düzenlediğinden bahsetmişlerdir. Nitrik oksit seviyeleri ile değerlendirdikleri reperfüzyon hasarını azaltıcı etkilerini ortaya koymuşlardır. Kılınç ve ark.'nın bu çalışmasında histopatolojik olarak anlamlı bir bulgu saptanamamış olsa da flep sağ kalımına dair olumlu etkilerini ise bu bahsedilen etkiler ile olabileceğinden bahsetmişlerdir⁵⁴. Kılınç ve ark.'nın kullanmış olduğu flep modeli ters akımlı ada flebi iken bu yapmış olduğumuz çalışmadaki flep ise antegrad akımın olduğu perforatör bazlı bir ada flebidir. Sıçanlarda ters akımlı ada flepleri venöz yetmezlik gelişme ihtimali daha yüksek olan bir fleptir. Karşılaşılan problemlerin etyolojisi ise her iki modelde farklıdır. Birisinde venöz yetmezlik ön planda flep nekrozunun sebebi olabilirken, diğerinde ise flep perfüzyonunun flebin distal kısmında yetersiz olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada perforatör bazlı DSİA flebinde potansiyel bölgenin sağ kalımını arttırmak amacı ile daflon kullanılmıştır.

Tadalafil, fosfodiesteraz enzim ailesinden fosfodiesteraz 5 (PDE5)'in spesifik inhibitörüdür. Literatürde PDE5 inhibitörlerinin erektil disfonksiyonun yanı sıra pulmoner hipertansiyon, kardiyak iskemik hasar, serebral vazospazm, gastrointestinal sistem bozuklukları, görme üzerine etkileri ile ilişkili çalışmalar da bulunmaktadır⁸¹⁻⁸⁵. Flep sağ kalımına özgü ise Oh ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan üç komşu anjiyozumlu derin sirkümfleks iliak arterin de dahil edildiği ada flep haline getirilmemiş peninsular (modifiye McFarlane) flepte, flep distaline tadalafilin oral formu salin ile çözelti haline getirilerek enjeksiyonunu uygulamışlardır. Tedavi grubundaki nekrozun kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğunu belirtmişlerdir. Tadalafilin oral formu çözelti haline getirilip enjeksiyon sağladıklarında lokal olarak klinik bir faydası olup olmayacağı ile ilgili referans ettikleri bir çalışmaya rastlayamadık. Buna rağmen Oh ve ark. bu çalışmalarında değerlendirme yöntemi olarak kullandıkları anjiyogram ile de choke anastomoz damarlarının belirgin olarak dilate olduğunu göstermişlerdir⁴⁹. Bu çalışmada ise Oh ve ark.'larından farklı olarak perforatör bazlı üç komşu anjiyozomu içeren DSİA perforatör ada flebi kullanıldı ve tadalafilin sistemik kullanımının etkisi incelendi. Oh ve ark. choke anastomoz damarlarında belirgin şekilde dilate olduğunu göstermişlerdir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada Oh ve ark. çalışması ile uyumlu olarak tadalafil kullanımının choke bölgeleri olan bölge II ve bölge IV'de postoperatif 1. saat ve sakrifikasyon öncesi perfüzyon ölçümlerinde istatistiksel anlamlı perfüzyon artışı görüldü. Ancak bu yapmış olduğumuz çalışmada Oh ve ark. farklı olarak da postoperatif 1. saat ve sakrifikasyon öncesi yapılan perfüzyon ölçümleri arasında tüm bölgelerde istatistiksel anlamlı artmış perfüzyon saptandı.

Souza ve ark. ise random paternli cilt flepleri üzerinde sildenafil ve tadalafilin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında flep sağ kalımını arttırdığı yönünde anlamlı bir sonuç elde edemeseler de flep distalinden aldıkları histopatolojik örneklerdeki nötrofil miktarının tedavi gruplarında, kontrol gruplarından fazla olması nedeni ile sildenafil ve tadalafilin kan akımını arttırdığını öne sürmüşlerdir⁸⁶. Kaya ve ark. tarafından sıçanlar üzerinde yapılan random paternli cilt fleplerinde sistemik sildenafil, tadalafil ve vardenafil kullanımının flep sağkalımı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında ise tedavi gruplarında azalmış nekroz oranlarına rağmen istatistiksel anlamlı sonuç elde edememişlerdir.

Mikrovasküler dansite , lenfosit dansitesi , retiküler dermis ödemi ve ekstrasvaze olmuş eritrosit dansitesini değerlendirdikleri histopatolojik incelemelerde de tedavi gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı fark saptayamamışlardır ⁴⁷. Kayıran ve ark. ise epigastrik ada flebi üzerinde oluşturulan iskemi reperfüzyon modelinde sistemik tadalafil kullanımının Kaya ve ark. yapmış olduğu çalışmanın aksine inflamatuvar bulguları azalttığını belirtmişlerdir lakin buna dair bir neden ortaya sürememişlerdir ⁴⁸. Literatürde tadalafil kullanımının flep sağkalımı üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Bu çalışma ise yaptığımız literatür araştırmasına göre tadalafil kullanımının perforatör flepler üzerindeki etkilerini inceleyen ilk çalışmadır.

Cerrahi geciktirme bir flebin transferinden önce normal kan dolaşımının cerrahi işlemler aracılığı ile engellenmesine denilmektedir. Bu teknik flep sağ kalımını arttırmak için güvenilir ve kanıtlanmış bir tekniktir. Delay fenomeninin altta yatan mekanizmaları hakkında farklı görüşler olsa günümüzde en kabul gören teori Morris ve Taylor tarafından sunulan komşu anjiyozomlar arasındaki choke anastomoz alanlarının dilatasyonu ile tek bir anjiyozomun arteryel besleyicisinin genişlemiş choke anastomozlar aracılığıyla birden fazla anjiyozomu güvenli bir şekilde besleyebileceğini belirtmişlerdir ⁸⁷. Geciktirme işlemi flep sınırlarının insizyonu, vasküler pedikülün bağlanması veya embolizasyonu, flep çevresinin sutureasyonu, infrared ışın veya lazer uygulamaları, vakum uygulamaları, topikal veya sistemik kimyasal ajanlar, expander kullanımı gibi farklı tekniklerle uygulanabilir ⁸⁸. Delay uygulanan dokuda sempatik denervasyona sekonder noradrenalin deşarjı olur ve ilk 30 dakikada meydana gelen bu hiperadrenerjik aktivite sonucu vazokonstriksiyon ile rölatif bir iskemi meydana gelir ⁸⁹. Bu deşarj sona erdikten sonra sempatik denervasyon sebebi ile flepte azalan adrenerjik etkiler nedeni ile vasküler dilatasyon, choke anastomoz bölgesindeki damarların açılması ve revaskülarizasyon olayları meydana gelir ⁹⁰. Choke anastomoz bölgesindeki damarların maksimum dilatasyon gerçekleştirdikleri periyot ise vasküler büyüme faktörlerinin etkisi ile 48-72. Saatler arasında gerçekleşmektedir ⁸⁷. Perforatör fleplerde, flebin elevasyonundan önce bölgedeki anjiyozomların konumu ve sayısını anlamak oldukça önemlidir. Planlanan flepte birden fazla anjiyozom bulunuyorsa anjiyozomlar arası bağlantının gerçek anastomozlar ile ya da choke

anastomozlar ile olduğu bilinmelidir. Gerçek anastomozlar mevcut ise birden fazla anjiyozom içeren bir flep cerrahi delay uygulanmadan planlanabilirken bu bağlantılar choke anastomozları ile bağlı ise bir delay prosedürü uygulanması gereklidir. Bu çalışmada ise kullandığımız flep modeli olan DSİA perforatör flebinde Yang ve Morris tarafından tariflenen üç komşu anjiyozom içeren sırt flebinin ilk aşamada orta anjiyozomunu besleyen posterior interkostal arterinin bağlandığı, geciktirme işlemi sonrası torakodorsal arter de bağlanarak flebin DSİA perforatör flep haline getirildiği geciktirme modelini uygulandı⁹¹.

Çalışmamızda histopatolojik numuneler Zheng ve ark. aynı flep modelini kullandıkları çalışmadaki gibi 'II' numaralı alana denk gelen derin sirkümfleks iliak arter ve posterior interkostal arter arasındaki choke anastomoz alanından alındı⁹². Bilindiği üzere perforatör flepleri besleyen perforatörlerin bir statik bölgesi, bir dinamik bölgesi mevcuttur⁴. Statik bölge, bölge 'I' denk gelen derin sirkümfleks iliak arter tarafından beslenen bölgedir. DSİA'nın dinamik bölgesi ise kendi perforazomunun ötesinde besleyebildiği bölge 'III' tür. Bölge 'II' ise histopatolojik gelişmelerin görülmesini bekleyeceğimiz choke anastomoz bölgesidir. (Bkz. Şekil 24) Elevasyon sonrası sağkalım gösterip iyi beslenebilecek bir flepte de vasküleritede ve damar çaplarında artış görmeyi bekleyeceğimiz bölge burası olduğu için biz de bu çalışmamızda bu bölgeden histopatolojik numuneleri temin ettik.

Flep Sağ Kalımının Değerlendirilmesi

Sakrifikasyon öncesi yapılan flep sağ kalımına yönelik makroskopik değerlendirmeyi istatiksel açıdan incelediğimizde kontrol ve sham gruplarında bulunan flep sağ kalım değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu farkın olmayışı ilaç verilen gruplardaki verilen serum fizyolojik ile flep sağ kalımı arasında bir bağ olmadığını göstermektedir.

Kontrol ve sham gruplarında elde edilen sağ kalım değerleri bu flebi tanımlayan Yang ve ark. çalışmaları ile de benzer bulunmuştur. Yang ve ark. hiçbir işlem yapılmayan kontrol gruplarında %70,5'lik flep canlı alan oranı sağlarlar iken bizim çalışmamızda da sham grubu için bu değer %74,21, kontrol grubu için ise %73,64 bulunmuştur.

Daflon grubunda ise flep canlı alan oranı %86,92 bulunmuştur. Bu değer kontrol ve sham gruplarından istatikselsel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir. Tadalafil grubu (%83,86) ile arasında ise canlı alan oranları açısından istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır. Cerrahi delay grubundan (%97,12) ise canlı oran açısından istatistiki anlamlı düşük bulunmuştur.

Tadalafil grubunda flep sağ kalım oranı %83,86 olarak bulunmuştur. Bu değer kontrol grubundan istatikselsel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir. Sham grubundan ise değer olarak yüksek olsa da istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sham grubu ile istatikselsel anlamlı fark saptanamasa da tadalafil grubundaki canlı alan oranı (%83,86) , Sham grubunun canlı alan oranından (%74,21) bariz yüksektir. Daflon grubu ile arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Cerrahi delay grubundan ise istatistiki anlamlı düşük bulunmuştur. Literatür araştırmamızda tadalafil kullanımının random paternli flepler ve perforatör bazlı random paternli flepler üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur lakin perforatör flepler üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir.

Cerrahi delay grubunda ise flep sağ kalım oranı %97,12 olarak bulunmuştur. Bu değer de literatürdeki perforatör flep çalışmaları ile benzerdir ^{40, 93}. Bu değer diğer tüm gruplardan istatikselsel olarak anlamlı yüksektir.

Tüm veriler ışığında bakıldığında ise dinamik bölge olan III. bölge tüm grupların tüm deneklerinde canlı iken nekroz problemleri IV. ve V. bölgeden başlamaktadır. Elde edilen bu sonuçlar Taylor'ın ve Saint-Cyr'in tarifledikleri anjiyozom ve perforazom konseptleri ile uyumludur ^{2, 4}. Bu çalışmada potansiyel bölgede kullanılan bu yöntemlerle ve ilaçlarla potansiyel bölgenin ne kadar bir kısmının beslenebileceğini araştırmayı amaçlamıştık. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar gerek daflon gerek tadalafil gerekse cerrahi geciktirmenin potansiyel bölgenin farklı derecelerde besleme açısından başarılı olduğunu göstermektedir.

Flep sağ kalımının değerlendirildiği bu veriler doğrultusunda cerrahi delay, daflon ve tadalafilin potansiyel bölgenin canlılığı üzerine başarılı olduğunu görüyoruz. Cerrahi delay, daflon ve tadalafilin flep sağkalımını istatistiki anlamlı

olarak arttırdığını görüyoruz ancak cerrahi delayin ,daflon ve tadalafilden bariz daha yüksek bir sağkalımla sonuçlandığını belirtebiliriz.

V. Bölgede Flep Sağ Kalımının Değerlendirilmesi

DSİA perforatörünün potansiyel bölgesi olan bölge V'teki flep sağ kalım oranları değerlendirildiğinde ise ortalama olarak ;

Grup 1 %0,74, Grup 2 %1,05, Grup 3 %44,63, Grup 4 %21,29, Grup 5 %85,6 olarak bulunmuştur.

Grup 3'ün potansiyel bölgeyi besleme açısından Grup 1 ve Grup 2'den istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı. Grup 4 ile arasında fark izlenmedi. Grup 5'ten ise istatistiksel anlamlı düşük olduğu saptandı.

Grup 4'te ise Grup 1 ve Grup 2'den potansiyel bölgedeki canlı alan oranı bariz bir şekilde fazla iken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Grup 4, Grup 5'ten ise istatistiksel anlamlı düşük olduğu saptandı.

Grup 5 ise potansiyel bölgenin sağkalımı açısından diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranlara sahip olduğu saptandı. Bu bilgiler ışığında DSİA perforatör flebinin potansiyel bölgesi üzerine etkileri açısından en etkin yöntemin cerrahi geciktirme olduğu, daflon kullanımının da cerrahi delay kadar olmasa da istatistiksel anlamlı etkili olduğunu söyleyebiliriz. Grup 4, Grup 3 karşılaştırıldığında ise potansiyel bölgenin sağ kalımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanamasa da Grup 3'ün aksine Grup 1 ve Grup 2'ye V. bölgedeki flep canlı alan oranları üzerine istatistiksel anlamlı bir üstünlük sağlayamamıştır. Bu nedenle bölge V'in sağ kalımı için tadalafil kullanımının daflon kadar etkili olmadığını söyleyebiliriz.

0. Gün Postoperatif 1. Saat SPY Perfüzyon Ölçümleri

SPY ile yapılan perfüzyon değerlendirmelerinde ise postoperatif 1. saat yapılan ölçümlerde;

Sadece V. bölgede diğer gruplardan anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark TDA'sı bağlanmayan Grup 5 ile diğer gruplar arasındadır. Grup 5 (Cerrahi delay)'te V. bölge perfüzyon oranı Grup 1,3,4'ten anlamlı yüksek SPY perfüzyon oranı ölçümüne sahiptir. Bu farkın sebebi ise Grup 5'te 0. gün postoperatif 1. saatte TDA'nın hala intakt ve perfüze olmasıdır. Grup 2 (Kontrol) grubundan ise

değer olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Lakin sınırda bir p değeri ($p=0,061$) ile bu farklılığın saptanmaması nedeni ile bunun denek sayısı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Grup 3 ve 4 ile Grup 1 ve 2 arasında tüm flep bölgelerinde perfüzyon açısından postoperatif 1. saat ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun sebebinin ilaç etkilerinin henüz ilk saatlerde başlamaması olduğunu düşünüyoruz. Bu konuda yapılacak farklı çalışmalar ile cerrahi prosedür uygulanmadan önce farklı zaman periyotlarından sakrifikasyona kadar ilaç tedavisinin verilerek flebin potansiyel bölgesinde cerrahi geciktirmeye benzer bir perfüzyon elde edilip edilemeyeceği araştırılabilir.

Bölgeler her bir grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise Grup 5(cerrahi delay) hariç diğer gruplarda I. bölgenin perfüzyon oranı V. bölgeden istatistiksel anlamlı yüksektir. Bu da DSİA perforatör flebinin tasarımı ile uyumludur. Bu farkın Grup 5'te olmama sebebi de Grup 5 (cerrahi delay) 'te hem TDA'nın hem DSİA'in intakt olmasıdır. Grup 5 (cerrahi delay) grubunda ise I. bölge ve V. bölge, III. bölgeden istatistiksel anlamlı daha yüksek perfüzyon oranına sahiptir. Hem DSİA hem de TDA Grup 5'te intakt bırakıldığı için bu da olması gereken bir sonuçtur.

Sakrifikasyon Öncesi Yapılan SPY Perfüzyon Ölçümleri

SPY ile yapılan perfüzyon değerlendirmelerinde sakrifikasyon öncesi yapılan ölçümlerde;

V. bölge yani flep distali değerlendirildiğinde:

Grup 1(Sham), Grup 3,4,5'ten istatistiksel olarak daha düşük

Grup 2 (Kontrol), Grup 3,4,5'ten istatistiksel olarak daha düşük

Grup 3(Daflon), Grup 5'ten istatistiksel olarak daha düşük

Grup 4 (Tadalafil), Grup 5'ten istatistiksel olarak daha düşük

Grup 5(Cerrahi delay) ise Grup 1,2,3,4'ten istatistiksel olarak daha yüksek flep perfüzyon oranlarına sahipti.

Grup 3 ve Grup 4 arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Bu da bize flep distalindeki perfüzyon oranı açısından daflon ve tadalafil kullanımının pozitif etkili olduğunu, daflon ve tadalafil arasında istatistiksel anlamlı

fark olmadığını, cerrahi delay uygulamasının da daflon ve tadalafil kullanımından daha etkili olduğunu göstermektedir.

V. bölgede Grup 3,4 ve 5'in perfüzyon oranları Grup 1 ve 2'den fazladır. I. ve II. bölgede ise gruplar arasından istatistiki anlamlı fark yoktur. Bunun nedeninin ise daflon ve tadalafil kullanımının ve cerrahi geciktirme uygulanmasının kaynak arterden gelen perfüzyonu arttırmadığını, etkilerinin daha çok flep içerisinde olması nedeni ile olduğunu düşünüyoruz.

III. bölgede ise Grup 3 ve Grup 4, Grup 1 ve Grup 2'den daha yüksek perfüzyon oranına sahiptir. Bu bölgedeki perfüzyonun ilaç gruplarında daha iyi olması nedeni ile bölge V'te de benzer sonuçlar çıktığını düşünüyoruz.

0. Gün Postoperatif 1. Saat ve Sakrifikasyon Öncesi Yapılan SPY Perfüzyon Ölçümlerinin Karşılaştırılması

SPY ile yapılan perfüzyon değerlendirmelerinde postoperatif 1. saat ve sakrifikasyon öncesi yapılan ölçümler karşılaştırıldığında ise;

Gruplardaki perfüzyon ortalamaları sakrifikasyon öncesi ölçümlerde, postoperatif 1. saat ölçümlere göre artış göstermiş ve bu durum da ilk flep elevasyonu sonrası meydana gelen vazokonstriksiyonun ortadan kalkması, choke anastomoz damarlarının açılması ve yeni vasküler ağın oluşması ile açıklanabilen flep fizyolojisi ile uyumlu bir sonuçtur ⁹⁴.

Daflon da tadalafil de canlı alan oranlarını perfüzyonu arttırarak arttırmıştır. Tadalafil IV. ve V. bölgede perfüzyonu arttırsa da cerrahi delay kadar sağ kalım oranını arttıramamıştır. Daflon ise IV. ve V. bölgede perfüzyon değerini arttırsa da istatiksel anlamlı bir artış sağlayamamıştır.

DSİA'in dinamik bölgesinde denk gelen III. bölgede ise Grup 3 (Daflon), Grup 4 (Tadalafil) ve Grup 5 (Cerrahi delay) grubunda postoperatif 1. saat ve sakrifikasyon öncesi perfüzyon ölçümleri arasında istatiksel anlamlı fark izlenmiştir. Bu farkın Grup 3(Daflon) grubunda daflonun inflamasyonu engelleyici etkileri ile choke damarlarının çevresindeki ödem nedeni ile gelişebilecek negatif etkileri kaldırarak, Grup 4 (Tadalafil) grubunda PDE5 inhibisyonu ile meydana gelen choke damarlarındaki vazodilatasyon ile, Grup 5 (Cerrahi delay) grubunda ise uygulanan 7 günlük cerrahi delay uygulaması ile hem DSİA'dan hem de

TDA'dan gelen choke damarları ile perfüze olması nedeni ile olduğunu düşünmekteyiz.

IV. bölgede ise tadalafil kullanımı ve cerrahi geciktirme uygulaması sakrifikasyon öncesi perfüzyon ölçümleri postoperatif 1. saat perfüzyon ölçümlerine göre istatistiksel anlamlı yüksektir. Grup 3'te ise sakrifikasyon öncesi perfüzyon değeri postoperatif 1. saate göre değer olarak daha yüksek olsa da istatistiki olarak anlamlı artış sağlayamamıştır. Daflon kullanımı bölge 4'de istatistiki anlamlı perfüzyon artışı sağlayamasa da choke anastomozları üzerinde etkisi olmadığını düşünmüyoruz aksine mikrovasküler düzeyde inflamasyon ve ödem azaltıcı etkileri ile perfüzyonun devamını sağlayarak sağkalımı arttırdığını düşünüyoruz.

0. Gün Postoperatif 1. Saatteki Grup 1,2,3 ve 4 ile 7. Gündeki TDA bağlanması sonrası Grup 5'in SPY Perfüzyon Ölçümlerinin Karşılaştırılması

SPY ile yapılan perfüzyon değerlendirmelerinde Grup 1,2,3,4 'ün postoperatif 1. saat ve Grup 5'in 7. günde TDA bağlanması sonrası yapılan ölçümler karşılaştırıldığında ise;

V. bölgede Grup 5'in Grup 1,2,3 ve 4'ten istatistiksel anlamlı yüksek perfüzyon oranına sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuç ile geciktirme işleminin etkili bir şekilde uygulandığı gösterildi.

Grup 5'in 7. Gündeki TDA bağlanması sonrası ile Sakrifikasyon Öncesi SPY Perfüzyon Ölçümlerinin Karşılaştırılması

SPY ile yapılan perfüzyon değerlendirmelerinde Grup 5'te 7. günde TDA bağlanması sonrası ve sakrifikasyon öncesi yapılan ölçümler karşılaştırıldığında ise;

I., II. ve III. bölgede sakrifikasyon öncesi yapılan perfüzyon ölçümlerinin 7. günde TDA bağlanması sonrası yapılan ölçümlere göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. IV. ve V. bölgede ise perfüzyonda istatistiksel anlamlı bir değişme saptanmamıştır. Bu anlamlı artışın neovaskülarizasyonun anatomik ve dinamik bölgede başladığını ve henüz potansiyel bölgeye ulaşmadığı sebebi ile olduğunu düşünüyoruz. Sakrifikasyonun gerçekleştirildiği 14. gün yerine daha ileri bir zamanda bu değerlendirme yapılsaydı potansiyel bölgede de istatistiksel anlamlı artışın olabileceğini düşünüyoruz.

Histopatolojik Değerlendirme

Mikrovasküler Dansitenin Değerlendirilmesi

Histopatolojik numunelerdeki mikrovasküler dansite karşılaştırıldığında sadece Grup 5'in Grup 1'den istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı. Grup 3 ve 4 ile Grup 1 ve 2 arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı. Bu sebeple daflon ve tadalafilin etkisini damar sayısı artışı üzerinden yapmadığını düşünmekteyiz.

Ortalama Damar apının Değerlendirilmesi

Ortalama lümen çapları değerlendirildiğinde ise Grup 5'in Grup 1 ve Grup 2'den istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı. Bu da cerrahi geciktirmenin bilinen bir mekanizmasıdır ³⁸. Daflon ve tadalafil gruplarında da damar çapları değer olarak artsa da istatiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ortalama Damar Duvar Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Damar duvar kalınlıkları değerlendirildiğinde ise Grup 5'in Grup 1,2 ve 4'ten istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı. Hipertrofi ve hiperplazi ile meydana gelen bu sonuç da cerrahi geciktirmenin bilinen bir mekanizmasıdır ³⁸.

Bu değerlendirmeler ışığında cerrahi geciktirmenin mikrovasküler dansite, ortalama damar çapı ve ortalama damar kalınlığını arttırdığını söyleyebiliriz. Daflon ve tadalafil kullanımının ise mikrovasküler dansite, ortalama damar çapı ve ortalama damar duvar kalınlıkları üzerine istatistiksel anlamlı arttırıcı etkisinin olmadığını söyleyebiliriz.

VEGF ile Boyanmaların Değerlendirilmesi

Skor 3 (kuvvetli) VEGF boyanmaları (neovaskülarizasyon belirteci) karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu veriler doğrultusunda daflon, tadalafil kullanımının flep sağ kalımına olan etkilerinin neovaskülarizasyondan ziyade choke anastomoz damarları üzerinden olduğunu düşünmekteyiz. Cerrahi delay uygulaması sonrası neovaskülarizasyonun anjiyogenezis ve vaskülogenezis mekanizmaları ile açıklanmıştır ⁹⁵. Anjiyogenez öncesinde mevcut olan kapiller ağın genişlemesi ve dallanması olarak tariflenirken, vaskülogenez ile yeni damar oluşumunu tariflemektedir. Çalışmamızda cerrahi delay uygulanan grupta mikrovasküler

dansite, ortalama damar çapı ve ortalama damar duvar kalınlıkları artması ile anjiyogenez mekanizmasını açıklayabilirken; VEGF marker ile boyanmalarda istatistiksel anlamlı fark saptanmaması ile de meydana gelen anjiyogenez ve vaskülogenez mekanizmasını destekleyemedik.

Bouskela ve ark.'nın yaptıkları Daflon kullanımının iskemi reperfüzyon hasarına dair yaptıkları çalışmada da kontrol ve tedavi gruplarında damar çaplarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır⁸⁰. Çalışmamızda da ortalama damar çapları açısından kontrol ve sham kontrol grupları ile daflon ile tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

VEGF marker ile boyanmalarda çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark elde edilememiştir. Bu çalışmada histopatolojik örneklemeleri DSİA perforatörünün choke anastomoz bölgesi olan bölge II'den almış olmamız sebebi ile bu sonucun elde edildiğini düşünmekteyiz. Histopatolojik örnekler DSİA perforatörünün dinamik ve potansiyel bölgeleri arasında kalan bölge IV. den alınmış olsaydı distal flep canlılığı daha fazla olan deneklerde VEGF'in anlamlı daha yüksek çıkabileceğini düşünüyoruz. Bu örnekleme şekli bu çalışmanın eksik yönüdür.

Literatürdeki çalışmalar ve çalışmamızdaki veriler ışığında perforatör fleplerde tadalafil, daflon ve cerrahi delay uygulamasının kullanılmasının flep sağ kalımı üzerine olumlu etkilere sahip olduğu görülmektedir. Tadalafil ve daflon kullanımının benzer etkilere sahip olduğu, cerrahi delay uygulamasının ise daha üstün flep beslenmesi ve flep sağ kalımı üzerine etkilerinin olduğu hem SPY ölçümleri ile hem de flep sağ kalım oranları ile ispatlanabilmiştir.

Çalışmanın zayıf yönleri olarak IV. bölgeden de histopatolojik örnekleme yapılmaması, tedavi gruplarında medikasyonun cerrahi prosedürden daha önce farklı zamanlarda başlanmaması ve denek sayısının azlığıdır. SPY cihazı ile perfüzyonun değerlendirilmesi, takip ve cerrahi işlem kolaylığı açısından dorsal perforatör flep kullanılması, birden fazla etken maddenin karşılaştırılması, bu etken maddelerin (daflon ve tadalafil) cerrahi geciktirme ile karşılaştırılması, bu etken maddelerin klinikte hali hazırda kullanımının olması, perforatör fleplerde tadalafil kullanımının değerlendirilmesi açısından literatürdeki ilk çalışma olması da güçlü yönleridir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda daflon, tadalafil kullanımının ve cerrahi delay uygulamalarının sıçan dorsal perforatör flep sağ kalımını ve perfüzyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Daflon veya tadalafil kullanımının perforatör flep cerrahisinde flep yaşayabilirliği üzerine pozitif etkileri nedeni ile kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Cerrahi girişimden belirli bir süre önce verildiği takdirde daha etkili olabileceğini araştıran çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Cerrahi delay uygulamasının ise daflon ve tadalafil kullanımına göre flep sağ kalımı üzerine etkileri daha güçlü de olsa invaziv bir işlem olması nedeni ile yaratabileceği morbiditeler, uzamış hastane yatışları, acil durumlarda uygulama şansının olmaması ve artmış maliyetlere sebep olabileceğini düşünmekle beraber flep sağ kalımı üzerine kanıtlanmış bir seçenek olması nedeni ile de seçenekler arasında olacağını söyleyebiliriz. Daflon ve tadalafil kullanımının cerrahi delay uygulaması kadar etkili olmadığını ancak cerrahi müdahalelerden önce belirli bir süre kullanılması durumunda yapılacak flep cerrahisinin başarı oranının daha etkili olabileceğini ve potansiyel bölgenin sağkalımı açısından cerrahi geciktirmeye benzer sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Thorne C, Chung KC, Gosain A, Guntner GC, Mehrara BJ. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2014.
2. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. Br J Plast Surg 1987; 40: 113-41.
3. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. British journal of plastic surgery 1989; 42: 645-48.
4. Saint-Cyr M, Wong C, Schaverien M, Mojallal A, Rohrich RJ. The perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. Plastic and reconstructive surgery 2009; 124: 1529-44.
5. McCarthy JG, May JW, Littler JW. Plastic Surgery. Saunders, 1990.
6. Bhisagratna KL. An English translation of The Sushruta Samhita: based on original Sanskrit text. author, 1911.
7. Tagliacozzi G. De curtorum chirurgia per insitionem.-Venice, Gaspare Bindoni. 1597.
8. Manhot C. Die hautarterien des menschlichen körpers. Vogel, 1889.
9. Gillies HD. THE TUBED PEDICLE IN PLASTIC SURGERY. The Lancet 1920: 196: 320.
10. 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.
11. Bakamjian V. A technique for primary reconstruction of the palate after radical maxillectomy for cancer. Plastic and Reconstructive Surgery 1963; 31: 103-17.
12. GER R. The technique of muscle transposition in the operative treatment of traumatic and ulcerative lesions of the leg. Journal of Trauma and Acute Care Surgery 1971; 11: 502-10.
13. Ponten B. The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg. British journal of plastic surgery 1981; 34: 215-20.

14. Malt RA, McKhann CF. Replantation of severed arms. *Jama* 1964; 189: 716-22.
15. Cobbett J. Free digital transfer: Report of a case of transfer of a great toe to replace an amputated thumb. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 1969; 51: 677-79.
16. Song Y-g, Chen G-z, Song Y-l. The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. *British journal of plastic surgery* 1984; 37: 149-59.
17. Cormack G, Lamberty B. A classification of fascio-cutaneous flaps according to their patterns of vascularisation. *British journal of plastic surgery* 1984; 37: 80-87.
18. Mathes S, Nahai F. Flap selection: analysis of features, modifications, and applications. *Reconstructive Surgery: Principles, Anatomy, and Technique* New York, Churchill Livingstone 1997: 37-160.
19. Nakajima H, Fujino T, Adachi S. A new concept of vascular supply to the skin and classification of skin flaps according to their vascularization. *Annals of plastic surgery* 1986; 16: 1-19.
20. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 177-87.
21. Taylor GI, Gianoutsos MP, Morris SF. The neurovascular territories of the skin and muscles: anatomic study and clinical implications. *Plastic and reconstructive surgery* 1994; 94: 1-36.
22. Serafin D. *Atlas of microsurgical composite tissue transplantation*. (No Title) 1996.
23. Taylor GI, Corlett RJ, Caddy CM, Zelt RG. An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical applications. *Plastic and reconstructive surgery* 1992; 89: 408-16.
24. Taylor G. *Smith's Plastic Surgery* tEPL-R. The blood supply of the skin 1997: 47-59.

25. Taylor GI. The angiosomes of the body and their supply to perforator flaps. *Clinics in plastic surgery* 2003; 30: 331-42.
26. Wang L, Wu H, Lin C, et al. Effects of pedicle torsion on dynamic perforator survival in a multiterritory perforator flap model: An experimental study. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2019; 72: 188-93.
27. Tenekeci G. Perforator flaps: principles and techniques. *Issues in Flap Surgery* London: IntechOpen 2018: 37-4910.5772.
28. Pang CY, Forrest CR, Morris SF. Pharmacological augmentation of skin flap viability: a hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought. *Annals of plastic surgery* 1989; 22: 293-306.
29. Vedder N. Flap physiology. *Plastic surgery* 2006; 1: 483-506.
30. Morris SF, Yang D. Effect of vascular delay on viability, vasculature, and perfusion of muscle flaps in the rabbit. *Plastic and reconstructive surgery* 1999; 104: 1041-47.
31. Wang WZ, Baynosa RC, Zamboni WA. Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic surgeon: 2011. *Plastic and reconstructive surgery* 2011; 128: 685e-92e.
32. Rothkopf DM, Chu B, Bern S, May JW. The effect of dextran on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model. *Plastic and reconstructive surgery* 1993; 92: 511-15.
33. Shalom A, Herbert M, Westreich M. Effect of aspirin on random pattern flap survival in rats. *European Journal of Plastic Surgery* 2000; 23: 21-24.
34. Hataya Y, Matsuo K, Ishigaki M, Imai Y, Taki K. Retrograde intra-arterial infusion of prostaglandin E1 and heparin for the no-reflow phenomenon after oromandibular reconstruction with a free fibular flap. *Annals of plastic surgery* 1999; 42: 92-95.
35. Kuru B, Dinç S, Çamlıbel M, Durmuş E, Alagöl H. Efficacy of postoperative steroids on ischemic skin flap survival in rats. *European Journal of Plastic Surgery* 2003; 26: 79-81.

36. Riza Ercocen A, Apaydin I, Emiroglu M, et al. The effects of L-arginine and iloprost on the viability of random skin flaps in rats. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery* 1998; 32: 19-25.
37. JF R. The pathophysiology of skin flap circulation. The delay phenomenon. *Plant Reconstr Surg* 1974; 54: 585-98.
38. Dhar SC, Taylor GI. The delay phenomenon: the story unfolds. *Plastic and reconstructive surgery* 1999; 104: 2079-91.
39. Lineaweaver WC, Lei M-P, Mustain W, et al. Vascular endothelium growth factor, surgical delay, and skin flap survival. *Annals of surgery* 2004; 239: 866.
40. Coskunfirat KO, Oksar SH, Özgentas EH. Effect of the delay phenomenon in the rat single-perforator-based abdominal skin flap model. *Annals of plastic surgery* 2000; 45: 42-47.
41. Chung KC. *Grabb and Smith's plastic surgery*. Eighth edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Philadelphia, 2020.
42. Gottlieb LJ, Krieger LM. From the reconstructive ladder to the reconstructive elevator. 1994; 93: 1503.
43. Blondeel PN, Van Landuyt KH, Monstrey SJ, et al. The "Gent" consensus on perforator flap terminology: preliminary definitions. *Plastic and reconstructive surgery* 2003; 112: 1378-83.
44. Yang D, Morris SF. An extended dorsal island skin flap with multiple vascular territories in the rat: A new skin flap model. *Journal of Surgical Research* 1999; 87: 164-70.
45. Daugan A, Grondin P, Ruault C, et al. The Discovery of Tadalafil: A Novel and Highly Selective PDE5 Inhibitor. 1: 5,6,11,11a-Tetrahydro-1H-imidazo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,3(2H)-dione Analogues. *Journal of Medicinal Chemistry* 2003; 46: 4525-32.
46. Goldsmith K, Goradia E, McClain SA, Sandoval S, Singer AJ. The effect of tadalafil on reepithelialization and scarring of partial thickness porcine burns. *Wound Repair and Regeneration* 2020; 28: 26-32.

47. Kaya B, Çerkez C, Işılğan SE, et al. Comparison of the effects of systemic sildenafil, tadalafil, and vardenafil treatments on skin flap survival in rats. *Journal of plastic surgery and hand surgery* 2015; 49: 358-62.
48. Kayiran O, Cuzdan SS, Uysal A, Kocer U. Tadalafil significantly reduces ischemia reperfusion injury in skin island flaps. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2013; 46: 075-81.
49. Oh M, Chang HAK, Minn KW. The Effects of Tadalafil on Axial-Pattern Skin Flap Survival in Rats. *Dermatologic Surgery* 2008; 34.
50. Ramelet AA. Clinical benefits of Daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001; 52: S49-S56.
51. SMITH PDC. Micronized purified flavonoid fraction and the treatment of chronic venous insufficiency: microcirculatory mechanisms. *Microcirculation* 2000; 7: S35-S40.
52. Ünlü A, Sucu N, Tamer L, et al. Effects of Daflon on oxidative stress induced by hindlimb ischemia/reperfusion. *Pharmacological research* 2003; 48: 11-15.
53. Pehlivan M, Hazinedaroglu S, Kayaoglu H, et al. The effect of diosmin hesperidin on intestinal ischaemia—reperfusion injury. *Acta Chirurgica Belgica* 2004; 104: 715-18.
54. Kilinc H, Aslan SS, Bilen BT, et al. Effects of verapamil, nifedipine, and daflon on the viability of reverse-flow island flaps in rats. *Annals of Plastic Surgery* 2013; 71: 610-14.
55. 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: 814-27.
56. Boni L, David G, Mangano A, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surgical endoscopy* 2015; 29: 2046-55.
57. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *American journal of ophthalmology* 2011; 151: 745-51. e1.

58. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *The Journal of clinical investigation* 1960; 39: 592-600.
59. Engel E, Schraml Rd, Maisch T, et al. Light-induced decomposition of indocyanine green. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008; 49: 1777-83.
60. Liu DZ, Mathes DW, Zenn MR, Neligan PC. The application of indocyanine green fluorescence angiography in plastic surgery. *Journal of reconstructive microsurgery* 2011; 27: 355-64.
61. Monahan J, Hwang BH, Kennedy JM, et al. Determination of a perfusion threshold in experimental perforator flap surgery using indocyanine green angiography. *Annals of Plastic Surgery* 2014; 73: 602-06.
62. Jiang Z, Li X, Chen M, Lu L, Gong X. Effect of endogenous vascular endothelial growth factor on flap surgical delay in a rat flap model. *Plastic and reconstructive surgery* 2019; 143: 126-35.
63. Chen M, Li X, Jiang Z, Gong X. Visualizing the pharmacologic preconditioning effect of botulinum toxin type A by infrared thermography in a rat pedicled perforator island flap model. *Plastic and reconstructive surgery* 2019; 144: 1016e-24e.
64. Miller TJ, Lavin CV, Momeni A, Wan DC. Prevention and management of complications of tissue flaps. *Surgical Clinics* 2021; 101: 813-29.
65. Kucur C, Durmus K, Uysal IO, et al. Management of complications and compromised free flaps following major head and neck surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016; 273: 209-13.
66. Geddes CR, Morris SF, Neligan PC. Perforator flaps: evolution, classification, and applications. *Annals of plastic surgery* 2003; 50: 90-99.
67. Wei F-C, Celik N. Perforator flap entity. *Clinics in plastic surgery* 2003; 30: 325-29.

68. Blondeel PN, Arnstein M, Verstraete K, et al. Venous congestion and blood flow in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2000; 106: 1295-99.
69. Daniel R. Principles and physiology of skin flap surgery. *Plastic surgery* 1990: 308-28.
70. Hallock GG, Rice DC. Efficacy of venous supercharging of the deep inferior epigastric perforator flap in a rat model. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2005; 116: 551-55.
71. Aral M, Tuncer S, Şencan A, Elmas Ç, Ayhan S. The effect of thrombolytic, anticoagulant, and vasodilator agents on the survival of random pattern skin flap. *Journal of reconstructive microsurgery* 2015: 487-92.
72. Zachary LS, Heggors JP, Robson MC, Murphy RC. Combined prostacyclin and thromboxane synthetase inhibitor UK 38485 in flap survival. *Annals of plastic surgery* 1986; 17: 112-15.
73. Morris SF, Pang CY, Lofchy NM, et al. Deferoxamine attenuates ischemia-induced reperfusion injury in the skin and muscle of myocutaneous flaps in the pig. *Plastic and reconstructive surgery* 1993; 92: 120-32.
74. Davies BW, Lewis RD, Pennington G. The impact of vasodilators on random-pattern skin flap survival in the rat following mainstream smoke exposure. *Annals of plastic surgery* 1998; 40: 630-36.
75. Mauad Jr RJ, Shimizu MH, Mauad T, de Tolosa EM. Buflomedil and pentoxifylline in the viability of dorsal cutaneous flaps of rats treated with nicotine. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery* 2006; 59: 387-92.
76. Bayramiçli M. Deneysel mikrocerrahi: Temel araştırma, doku ve organ nakli modelleri. Argos, 2005.
77. Oksar HS, Özgentas HE. Perforator-based flap in rats: a new experimental model. *Plastic and reconstructive surgery* 2001; 108: 125-31.

78. Coskunfrat OK, Islamoglu K, Özgentas HE. Posterior thigh perforator-based flap: a new experimental model in rats. *Annals of plastic surgery* 2002; 48: 286-91.
79. Nolte D, Pickelmann S, Möllmann M, et al. Effects of the phlebotropic drug Daflon 500 mg on postischemic microvascular disturbances in striated skin muscle: An intravital microscopic study in the hamster. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1999; 134: 526-35.
80. Bouskela E, Cyrino F, Lerond L. Effects of oral administration of different doses of purified micronized flavonoid fraction on microvascular reactivity after ischaemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *British journal of pharmacology* 1997; 122: 1611-16.
81. Palmieri EA, Affuso F, Fazio S, Lembo D. Tadalafil in primary pulmonary arterial hypertension. *Annals of internal medicine* 2004; 141: 743-44.
82. Ahmad N, Wang Y, Ali AK, Ashraf M. Long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor, tadalafil, induces sustained cardioprotection against lethal ischemic injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2009; 297: H387-H91.
83. Koktekir E, Erdem Y, Akif Bayar M, et al. A new approach to the treatment of cerebral vasospasm: the angiographic effects of tadalafil on experimental vasospasm. *Acta neurochirurgica* 2010; 152: 463-69.
84. Schwarz E, Kapur V, Rodriguez J, Rastogi S, Rosanio S. The effects of chronic phosphodiesterase-5 inhibitor use on different organ systems. *International journal of impotence research* 2007; 19: 139-48.
85. Gresser U, Gleiter C. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil-review of the literature. *European journal of medical research* 2002; 7: 435-46.
86. Souza RA, Martinelli-Kläy CP, d'Acampora AJ, et al. Effects of sildenafil and tadalafil on skin flap viability. *Archives of Dermatological Research* 2022; 314: 151-57.

87. Morris SF, Taylor GI. The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? An experimental study. *Plastic and reconstructive surgery* 1995; 95: 526-33.
88. Macionis V. Clamp delay: An effective new method of nonsurgical delay. *Plastic and reconstructive surgery* 2000; 106: 1321-25.
89. Pearl RM. A unifying theory of the delay phenomenon—recovery from the hyperadrenergic state. *Annals of plastic surgery* 1981; 7: 102-12.
90. Cutting CB, Bardach J, Finseth F. Haemodynamics of the delayed skin flap: a total blood-flow study. *British journal of plastic surgery* 1981; 34: 133-35.
91. Yang D, Morris SF. Comparison of two different delay procedures in a rat skin flap model. *Plastic and reconstructive surgery* 1998; 102: 1591-97.
92. Zheng J, Xi S, Ding M, et al. Effects of venous superdrainage and arterial supercharging on dorsal perforator flap in a rat model. *PLoS One* 2016; 11: e0160942.
93. Li J, Gao Z, Gao W, Li Z. Effects of surgical delay procedure on the survival of perforator flap with three angiosomes in rat and its mechanism. *Zhonghua Shao Shang za zhi= Zhonghua Shaoshang Zazhi= Chinese Journal of Burns* 2014; 30: 337-43.
94. THOMPSON III L, Pollard J. A method for determining blood flow in pedicle flaps. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1968; 42: 39-42.
95. Ghali S, Butler PE, Tepper OM, Gurtner GC. Vascular delay revisited. *Plastic and reconstructive surgery* 2007; 119: 1735-44.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C:	: Derece Celcius.
ATP:	: Adenozin Trifosfat.
AV:	: Arteriyo-Venöz.
cCGMP:	: Siklik Guanozin Monofosfat.
cm:	: Santimetre.
CO ₂ :	: Karbondioksit.
DIEP:	: Derin İnferior Epigastrik Arter Perforatörü.
DSİA:	: Derin Sirkümfleks İliak Arter
FDA:	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi.
Gr:	: Gram
ICG:	: İndosiyanın Yeşili.
LTC ₄ :	: Lökotrien C ₄ .
LTD ₄ :	: Lökotrien D ₄ .
M.Ö:	: Milattan Önce.
Max:	: Maksimum
mg/kg:	: Miligram/Kilogram.
Min:	: Minimum
ml:	: Mililitre.
NO:	: Nitrik Oksit.
PDE5:	: Fosfodiesteraz 5.
PGE ₁ ::	Prostaglandin E ₁ .
PGE ₂ ::	Prostaglandin E ₂ .
PGF _{2a} :	: Prostaglandin F ₂ Alfa.
PGI ₂ :	: Prostaglandin I ₂ (Prostasiklin).

TDA: : Torakodorsal Arter
TXA2: : Tromboksan A2.
VEGF: : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.
 μm : : Mikrometre



ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
Şekil 1. Cilt fleplerinde Cormack&Lamberty Sınıflaması	16
Şekil 2. Cilt fleplerinde Mathes&Nahai Sınıflaması	17
Şekil 3. Cilt fleplerinde Nakajima Sınıflaması	17
Şekil 4. Kas fleplerinde Mathes&Nahai Sınıflaması	18
Şekil 5. Kas fleplerinde Taylor Sınıflaması	19
Şekil 6. Kemik fleplerinde Serafin Sınıflaması	19
Şekil 7. Kompozit fleplerin sınıflaması	20
Şekil 8. Vücuttaki anjiyozomlar	22
Şekil 9. Perforatörler arasındaki vasküler ilişki	23
Şekil 10. A: Geciktirme uygulanmamış B: Geciktirme uygulanmış	26
Şekil 11. Perforatör fleplerin sınıflandırılması A: 2001 sınıflaması B: 2002 sınıflaması	28
Şekil 12. A: Derin sirkümfleks iliak arter B: Posterior interkostal arter C: Torakodorsal arter	29
Şekil 13. Tadalafil'in kimyasal yapısı	30
Şekil 14. Daflon'un kimyasal yapısı	31
Şekil 15. ICG'nin kimyasal yapısı	32
Şekil 16. SPY Görüntüleme Sistemi	33
Şekil 17. Sol derin sirkümfleks iliak arter perforatör flebi çizimi	37
Şekil 18. Sol derin sirkümfleks iliak arter perforatör flebi ve besleyicileri	38
Şekil 19. Grup 5'te posterior interkostal arterin bağlanıp, kesilmesi	38
Şekil 20. Derin sirkümfleks iliak arter bazlı sıçan dorsal perforatör cilt flebi	39
Şekil 21. Deneklerin oral gavaj yolu ile medikasyonunun sağlanması	40
Şekil 22. Vibratör mikser	41
Şekil 23. Sıçan juguler veni görüntüsü	42
Şekil 24. Derin sirkümfleks iliak arter perforatör flep modelindeki perforazomlar (Mavi) ve choke anastomoz(Sarı) bölgeleri	43
Şekil 25. Grup 2,4 numaralı deneğin 1. Haftada sakrifikasyon öncesi SPY verisi ve görüntüsü	44

Şekil 26. Sol üst: Grup 1 Sol alt: Grup3 Sağ üst: Grup 4 Sağ alt: Grup 5 olmak üzere sakrifikasyon öncesi SPY perfüzyon görüntülemeleri ...	44
Şekil 27. Flep sağkalımının makroskopik hazırlanması için flebin asetat kağıdı üzerine çizilmesi	45
Şekil 28. Grup 4, 5 numaralı deneğin flep sağkalımının hesaplanması.....	46
Şekil 29. Histopatolojik numunenin alınacağı 1x1 cm'lik alanın işaretlenmiş hali.....	46
Şekil 30. Sakrifikasyon öncesi tespit edilen ortalama flep sağ kalım oranlarının grafik gösterimi	50
Şekil 31. Sakrifikasyon öncesi tespit edilen Bölge V'teki ortalama flep sağ kalım oranlarının grafik gösterimi	51
Şekil 32. Mikrovasküler dansitenin gruplar arasında grafik gösterimi.....	58
Şekil 33. Grup 1, 4 numaralı deneğin histopatolojik numune örneğindeki arter, ven ve kapiller yapıların H&E boyama ile x100 büyütmede gösterilmesi	59
Şekil 34. Ortalama damar çapının gruplar arasında grafik gösterimi.....	60
Şekil 35. Grup 5, 5 numaralı deneğin histopatolojik numune örneğindeki damar çapının ölçümünün H&E boyama ile x100 büyütmede gösterilmesi	61
Şekil 36. Ortalama damar duvar kalınlıklarının gruplar arasında grafik gösterimi.....	62
Şekil 37. VEGF immünohistokimyası ile sırasıyla skor 1 (zayıf) , skor 2 (orta) ve skor 3 yüksek) boyanma örnekleri	63

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. Sakrifikasyon öncesi tespit edilen ortalama flep sağ kalım oranları ve standart sapmaları	49
Tablo 2. Sakrifikasyon öncesi tespit edilen V. bölgedeki ortalama flep sağ kalım oranları ve standart sapmaları	50
Tablo 3. Postoperatif 1. Saatteki flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları	51
Tablo 4. 7. Gündeki Grup 1,2,3 ve 4'deki sakrifikasyon öncesi flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları ve Grup 5'in 14. Günde sakrifikasyon öncesi flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları	53
Tablo 5. Her grup içerisindeki bölgelerin SPY cihazı ile postoperatif 1. saat ve sakrifikasyon öncesi perfüzyon ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması	54
Tablo 6. Grup 5'in 7. Günde uygulanan TDA bağlanması işlemi sonrası ve Grup 1,2,3 ve 4'ün postoperatif 1. saat SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları	55
Tablo 7. Grup 5'in 7. Günde uygulanan TDA bağlanması işlemi öncesi ve sonrası flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları	55
Tablo 8. Grup 5'in 7. Günde uygulanan TDA bağlanması işlemi sonrası ve sakrifikasyon öncesi flep bölgelerindeki SPY cihazı ile ölçülen ortalama perfüzyon oranları ve standart sapmaları	57
Tablo 9. Histopatolojik numunelerdeki ortalama mikrovasküler dansite sayıları ve standart sapma değerleri.....	58
Tablo 10. Histopatolojik numunelerdeki damarların ortalama lümen çapları ve standart sapma değerleri.....	60
Tablo 11. Histopatolojik numunelerdeki damarların ortalama damar duvar kalınlıkları ve standart sapma değerleri	61

Tablo 12. Histopatolojik numunelerdeki arterlerin VEGF ile boyanma şiddetlerinin yüzdelik değerleri ve standart sapmaları..... 63



EKLER

EK-1.

ETİK KURUL ONAYI



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 52602694-050.01.04 / 2425214
Konu : Etik Kurul Kararı

04.08.2023

Sayın Doç. Dr. Göktekin TENEKECİ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yapılması tasarlanan "Rat Perforatör Flep Sağ Kalımında Cerrahi Delay, Dafilon ve Tadalafil Kullanımının Karşılaştırılması" adlı araştırmaya ilişkin 24/07/2023 tarihli ve 2023/33 sayılı Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr.Ali NAYCI
Kurul Başkanı

EK- Kurulun 24/07/2023 tarihli ve 2023/33 sayılı kararı (1 sayfa)